

Приложение \_\_  
к приказу № \_\_  
от «\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года  
Министерства здравоохранения  
Республики Узбекистан

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**  
**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ**  
**НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ПЕДИАТРИИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ**  
**ПО ДИАГНОСТИКЕ И ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С**  
**МУКОВИСЦИДОЗОМ**

**Ташкент – 2025**



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор РСНПМЦПМЗ РУз

А.А. Абдукаюмов

2025 год

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ  
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С  
МУКОВИСЦИДОЗОМ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ  
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С  
МУКОВИСЦИДОЗОМ**

## ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

Настоящий клинический протокол диагностики и лечения муковисцидоза у детей предназначен для оказания медицинской помощи населению в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения Республики Узбекистан.

Муковисцидоз (МВ) является актуальной проблемой для педиатрической практики. В последние годы отмечается рост заболеваемости ВП у детей, относительно высокой остается смертность от этого заболевания. В реальной практике, особенно в амбулаторных условиях, серьезными проблемами являются ранняя диагностика и рациональная терапия муковисцидоза у детей. Его выпуск необходим повседневной деятельности как специалистов, вовлеченных в изучение проблемы пневмонии, так и широкого круга педиатров, аллергологов, пульмонологов, и других специалистов, оказывающих практическую помощь больным детям данного контингента, а также преподавателям медицинских вузов. В данном документе не рассматривается пневмония у новорожденных детей, в связи с наличием существенных особенностей заболевания у данной категории пациентов. Данный протокол разработан на основе клинических рекомендаций Союза педиатров России <https://www.pediatr-russia.ru/> Российское респираторное общество Межрегиональное педиатрическое респираторное общество <https://minzdrav.midural.ru/>

### Коды МКБ-10

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) муковисцидоз включен в рубрику E84:

- E84.0 Кистозный фиброз с легочными проявлениями
- E84.1 Кистозный фиброз с кишечными проявлениями
- E84.8 Кистозный фиброз с другими проявлениями
- E84.9 Кистозный фиброз неуточненный

Код МКБ-11	Показание
------------	-----------

CA25.1	Атипичный кистозный фиброз
--------	----------------------------

CA25.2	Субклинический кистозный фиброз
--------	---------------------------------

CA25	Кистозный фиброз
------	------------------

CA25.0	Классический кистозный фиброз
--------	-------------------------------

CA25.Z	Кистозный фиброз, неуточненный
--------	--------------------------------

**Дата разработки и пересмотра протокола:** 2025 год, дата пересмотра 2028 г. или по мере появления новых ключевых доказательств. Все поправки к представленным рекомендациям будут опубликованы в соответствующих документах.

**Ответственное учреждение по разработке данного клинического протокола и стандарта:** Республиканский специализированный научно-практический центр педиатрия.

**Участники, внесшие вклад в разработку клинических протоколов и стандартов:**

Члены рабочей группы в области пульмонологии по организации процедуры:

1. Шамсиев Фуркат Мухитдинович- д.м.н., профессор, руководитель отдела пульмонологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз, главный детский пульмонолог
2. Азизова Нигора Давлатовна- д.м.н., в.н.с. отдела пульмонологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз
3. Узакова Шохсанам Бахромовна- к.м.н., с.н.с. отдела пульмонологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз
4. Абдуллаева Малика Кудратовна-к.м.н., заведующая отдела пульмонологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз

#### **1) Список авторов:**

1. Шамсиев Фуркат Мухитдинович- д.м.н., профессор, руководитель отдела пульмонологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз, главный детский пульмонолог.
2. Камилова Алтиной Турсунбаевна - д.м.н., профессор, руководитель отдела гастроэнтерологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз.
3. Иноятова Флора Ильясовна – д.м.н., профессор, академик АНРУз, руководитель отдела гепатологии РСНПМЦ Педиатрии МЗРУз.
4. Мирсалихова Наргис Хайруллаевна - д.м.н., зам. директора по научной работе, РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз
5. Мусажанова Раъно Анварбековна – д.м.н., ученый секретарь РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз
6. Азизова Нигора Давлатовна- д.м.н., в.н.с. отдела пульмонологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз
7. Абдуллаева Малика Кудратовна – к.м.н., заведующая отдела пульмонологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз
8. Узакова Шохсанам Бахрамовна – к.м.н., с.н.с., отдела пульмонологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз
9. Геллер Светлана Игоревна - к.м.н., с.н.с. отдела гастроэнтерологии РСНПМЦ Педиатрии МЗРУз.
10. Каримова Нилуфар Иргашевна – д.м.н., отдела пульмонологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз
11. Каримова Мафтуна Худойбергатовна - к.м.н., с.н.с., отдела пульмонологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз

Клинический протокол обсужден и рекомендован к утверждению путем достижения неформального консенсуса на заключительном Совете рабочей группы с участием профессорско-преподавательского состава высших учебных заведений, членов ассоциации педиатров Узбекистана, организаторов здравоохранения (директоров филиалов РСНПМЦП и их заместителей), врачей региональных учреждений.

Руководитель рабочей группы- Шамсиев Фуркат Мухитдинович- д.м.н., профессор, руководитель отдела пульмонологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз, главный детский пульмонолог

Клинический протокол рассмотрен и утвержден Ученым Советом Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Педиатрии 27 октября 2023 года

Председатель Ученого Совета – Директор РСНПМЦПд.м.н. Абдукаюмов А.А.

**Рецензенты:**

1. Мовлонова Ш.С.- д.м.н., заведующая отдела общей педиатрии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз.

2. Шомансурова Э.А. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой Амбулаторной медицины и физического воспитания Ташкентского педиатрического медицинского института.

**Техническая экспертиза и редактирование:**

1. Шомансурова Эльмира Амануллаевна - д.м.н., профессор зав. кафедрой Амбулаторной медицины, физического воспитания ТашПМИ.

2. Файзиев Обид Нишанович –к.м.н., доцент кафедры Амбулаторной медицины, физического воспитания ТашПМИ.

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.И, начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.

**Содержание:**

2	ДИАГНОСТИКА МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ	14
3	ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ	29
4	ЛЕЧЕНИЕ МУКОВИСЦИДОЗА	30
5	РЕАБИЛИТАЦИЯ И ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ	53
6	<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b>	53
7	ПРИЛОЖЕНИЯ	54

### **Сокращения, используемые в протоколе:**

АБТ- антибактериальная терапия  
АБП- антибактериальный препарат  
АВР - активированное время рекальцификации  
АлАТ – аланинаминотрансфераза  
АсАТ – аспаратаминотрансфераза  
АЧТВ активированный частично тромбопластиновое время  
БЭН-белково-энергетическая недостаточность  
ВРВ- варикозное расширение вен  
ГКС-глюкокортикостероиды  
ДН- дыхательная недостаточность  
ЖЕЛ-жизненная емкость легких  
ЖКТ-желудочно-кишечный тракт  
КТ – компьютерная томография  
МВ - муковисцидоз  
МВТР/CFTR – муковисцидозный трансмембранный регулятор  
НПВП-нестероидные противовоспалительные препараты  
ОАК – общий анализ крови  
ОАМ – общий анализ мочи  
ОРЗ - острые респираторные заболевания  
ОФВ1-объем форсированного выдоха за 1 секунду  
ПНЖК- полиненасыщенные жирные кислоты  
СЦТ- среднепочечных триглицеридов  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФЖЕЛ-форсированная жизненная емкость легких  
ЭКГ – электрокардиограмма  
ЭхоКГ – эхокардиография  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ФЭГДС- фиброэзофагогастродуоденоскопия  
ТВ -тромбиновое время  
PaO<sub>2</sub>- парциальное напряжение кислорода  
PaCO<sub>2</sub>- парциальное напряжение углекислого газа  
SaO<sub>2</sub>- сатурация, насыщение крови кислородом  
B.pertussis – Bordetella pertussis  
C.pneumoniae – Chlamydomphila pneumoniae  
C.psittaci – Clamydophilapsittaci  
H.influenzae – Haemophilusinfluenzae  
K.pneumoniae – Klebsiellapneumoniae  
L.pneumophila – Legionellapneumophila  
M.catarrhalis – Moraxellacatarrhalis  
M.pneumoniae – Mycoplasmapneumonia  
P.aeruginosa - Pseudomonas aeruginosa  
P.jiroveci–Pneumocystisjiroveci  
S.agalactiae - Streptococcus agalactie  
S.aureus - Staphylococcus aureus  
S.pneumoniae - Streptococcus pneumonie

### **Пользователи протокола по данной нозологии:**

1. организаторы здравоохранения
2. педиатры, терапевты
3. врачи общей практики
4. пульмонологи

5. генетики
6. гастроэнтерологи
7. отоларингологи
8. врачи скорой и неотложной помощи
9. реабилитологи
10. диетологи
11. эндокринологи
12. торакальные и портальные хирурги
13. гепатологи
14. физиотерапевты
15. студенты медицинских ВУЗов и колледжей,
16. преподаватели медицинских ВУЗов и колледжей,
17. ординаторы, резиденты магистратуры (постдипломное образование).

**Категория пациентов в данной нозологии:** Больные с подозрением на МВ и с установленным диагнозом муковисцидоз.

**Шкала уровня доказательности, на основе доказательной медицины:**

Все основные рекомендации в данном руководстве имеют свою градацию, которая обозначается латинскими буквами от А до D. При этом каждой градации соответствует определённый уровень доказательности данных. Это значит, что рекомендации основывались на данных исследований, которые имеют различную степень достоверности. Чем выше градация рекомендации, тем выше достоверность исследований, на которых она основана. Ниже приведена шкала, которая описывает различные уровни градации рекомендаций, включённых в данное руководство.

Категория достоверности рекомендаций	Описание
А (уровень доказательности I)	Доказательство получено в результате больших, тактически правильно рандомизированных клинических исследований (РКИ), приведенных в систематических обзорах Кохрановского Центра, или при проведении систематических обзоров и мета-анализов.
В (уровень доказательности II)	Доказательство получено в результате, по крайней мере одного контролируемого исследования без рандомизации.
С (уровень доказательности III)	Доказательство получено в результате описательных исследований, таких, как сравнительные исследования, корреляционные исследования, исследования по типу «случай-контроль».
D (уровень доказательности IV)	Доказательство получено на основе отчетов экспертных комитетов, а также: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Описания серии случаев или</li> <li>• Неконтролируемого исследования</li> <li>• Мнения и/или клинического опыта авторитетных экспертов.</li> </ul>

## 1. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### Введение.

Муковисцидоз (МВ) – это моногенное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена МВТР (муковисцидозного трансмембранного регулятора), характеризующееся поражением всех экзокринных желез, жизненно важных органов и систем. Ген МВ был изолирован в 1989 г., он расположен в середине длинного плеча 7 аутосомы, содержит 27 экзонов и охватывает 250 000 пар нуклеотидов. Он контролирует структуру и функцию белка, названного МВТР - трансмембранный регулятор МВ. На сегодняшний день выделено около 2 000 мутаций гена - трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (МВТР), ответственных за развитие симптомов МВ. При этом патология дыхательных путей является главной причиной осложнений и летальности (более чем в 90% случаев). Поражение бронхолегочной системы вследствие накопления вязкого инфицированного секрета, вызывающего обструкцию и выраженную воспалительную реакцию, ведет к повреждению дыхательных путей и неуклонному ухудшению функции легких и, в итоге к дыхательной недостаточности. Рецидивирующие респираторные эпизоды (бронхиты, пневмонии, бронхиолиты), как правило, заканчиваются формированием «порочного круга», включающего увеличение вязкости мокроты, обструкцию дыхательных путей, инфекцию и частые воспаления.

В связи с этим существует острая потребность в подтвержденных фактами рекомендациях по лечению и уходу за пациентами с муковисцидозом, основанных на самых последних и разносторонних имеющихся фактических данных.

На сегодняшний день в Узбекистане зарегистрировано 310 больных с подтвержденным диагнозом муковисцидоз и наибольшее число приходится на долю г. Ташкента и Ташкентскую область.

Медиана выживаемости людей, страдающих муковисцидозом, в настоящее время составляет 41,1 года. Принимая во внимание, что стандартные методы лечения муковисцидоза оптимизируют здоровье легких и состояние питания, лечат хроническую респираторную инфекцию и улучшают качество жизни, новые методы лечения, нацеленные на основной генетический дефект, имеют значительные перспективы для дальнейшего улучшения общего состояния здоровья и выживаемости [38].

Данный протокол охватывает рекомендации в отношении диагностики, режимов лечения, физиотерапевтических процедур, также, профилактики возможных осложнений.

Его выпуск необходим повседневной деятельности как специалистов, вовлеченных в изучение проблемы муковисцидоза, так и широкого круга педиатров, генетиков, пульмонологов, гастроэнтерологов, гепатологов и других врачей, оказывающих практическую помощь больным данного контингента.

Таким образом, на основе единых подходов к диагностике заболевания, терапии можно значительно повысить эффективность и увеличить продолжительность и качество жизни больных.

### 1.1 Определение.

Муковисцидоз (МВ)– это аутосомно-рецессивное моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена CFTR (трансмембранный регулятор муковисцидоза), характеризующееся поражением экзокринных желез, жизненно важных органов и систем, имеющее тяжелое течение и прогноз.

Муковисцидозный трансмембранный регулятор локализуется в апикальной части мембраны эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки желез внешней секреции (потовых, слюнных, желез в бронхах, поджелудочной железе, кишечнике, урогенитальном тракте), он регулирует транспорт электролитов (главным образом хлора) между этими клетками и межклеточной жидкостью. Последние исследования показали, что МВТР является собственно хлоридным каналом. Мутации гена МВ нарушают не только транспорт, но и секрецию ионов хлора. При затруднении их прохождения через клеточную мембрану увеличивается реабсорбция натрия железистыми клетками, нарушается электрический потенциал просвета, что вызывает изменение электролитного состава и дегидратацию секрета желез внешней секреции. В результате

выделяемый секрет становится чрезмерно густым и вязким. При этом страдают легкие, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочная железа, мочеполовая система [46].

Нарушение в работе CFTR приводит к образованию густого, обезвоженного секрета сразу в нескольких системах органов, однако изменения в бронхолегочной системе оказывают наибольшее влияние на течение заболевания и являются основной причиной смертности [55, 63]. Прогрессирующее угасание легочной функции связано с развитием хронической бактериальной инфекцией, воспалением, периодическими обострениями бронхолегочного процесса, необратимой обструкцией дыхательных путей и, в конечном итоге, формированием бронхоэктазии [55,63].

Бронхолегочные изменения у детей играют решающую роль в клинической картине муковисцидоза и в 90 % случаях определяют течение и прогноз заболевания [61].

## Патогенез МВ.

Таблица 1.

Органы и системы	Патологические процессы	Конечный результат
Легкие	Бронхообструкция, снижение толерантности к инфекции, колонизация дыхательных путей <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ( <i>P. aeruginosa</i> ) и другими патологическими микроорганизмами, хроническое воспаление дыхательных путей, бронхоэктазы, деструкция паренхимы легких.	Дыхательная недостаточность, легочная гипертензия, сердечная недостаточность.
Поджелудочная железа	Обструкция протоков железы, появление кист, недостаточность поджелудочной железы (внутренне - и внешнесекреторная), кишечная мальабсорбция.	Нарушение стула (частый, жирный, зловонный, обильный), снижение нутритивного статуса (у детей – отставание в развитии), авитаминозы, выпадения прямой кишки, сахарный диабет.
Печень	Холестаз, холелитиаз.	
Кишечник	Увеличение вязкости/адгезивности каловых масс	Кишечная непроходимость
Репродуктивная система (у мужчин)	Обструкция и последующая атрезия выносящих протоков яичек, азооспермия	Бесплодие

Цирроз печени, синдром портальной гипертензии, гиперспленизм, печеночная недостаточность  
Прогрессирование легочной и сердечной недостаточности является наиболее частой причиной смерти больных (95%)[46].

### 1.2. Классификация муковисцидоза

Всемирная организация здравоохранения, Международная ассоциация муковисцидоза, Европейская тематическая сеть по проблемам муковисцидоза, Европейская ассоциация муковисцидоза организовали совместную рабочую группу с целью разработки новой

классификации. В современной клинической практике используют классификацию, представленную в табл. 2. Несомненно, в будущем, по мере углубления знаний, эта классификация также потребует пересмотра [45].

## Клиническая классификация муковисцидоза

Таблица 2.

Форма болезни	Фаза и активность процесса	Характеристика бронхолегочных изменений				Осложнения
		Клиническая	Эндоскопическая	Функциональная: вентиляционная недостаточность		
				тип	степень	
Смешанная (легочно-кишечная)	Ремиссия Активность: малая, средняя, высокая	Бронхит: острый, рецидивирующий, хронический	Эндоbronхит: катаральный, катарально-гнойный Гнойный Ограниченный, распространенный	Обструктивный Рестриктивный Комбинированный	I II III III	Абсцессы, ателектазы, пневмопневмоторакс, легочное сердце, кровохаркание, кровотечение (легочное, желудочное), синусит, отечный синдром, цирроз печени, эквиваленты мекониевого илеуса, выпадение прямой кишки, отставание в физическом развитии
Легочная	Обострение: бронхит, пневмония	Пневмония: повторная, рецидивирующая				

## 2. ДИАГНОСТИКА МУКОВИСЦИДОЗА

### Методы, подходы и процедуры диагностики.

#### 2.1. Диагностические критерии

В большинстве случаев МВ диагностируется в раннем детском возрасте (90% случаев – на первом году жизни). Нередки случаи диагностики МВ у взрослых с классическим фенотипом (хронический/рецидивирующий бронхит, синусит, панкреатит). Классический фенотип является следствием двух мутантных копий гена муковисцидозного трансмембранного регулятора (CFTR), и проявляется хронической бактериальной инфекцией дыхательных путей, придаточных пазух носа, стеатореей вследствие внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, мужским бесплодием из-за обструктивной азооспермии, повышенной концентрацией хлоридов потовой жидкости.

Диагностические сложности при МВ обусловлены фенотипическим разнообразием в связи с генетическим полиморфизмом. Пациенты с атипичным МВ имеют как минимум одну копию мутантного гена CFTR, функция которого частично сохранена («мягкие» мутации). Это приводит к диагностике МВ во взрослом возрасте, у таких пациентов отмечается более мягкое течение болезни в связи с сохранностью функции поджелудочной железы и нетяжелым поражением органов дыхания. [6, 40-41, 7-8, 1, 51, 39, 47,46, 62,52].

Диагноз МВ подтверждается при наличии одного или более фенотипических проявлений МВ в сочетании с доказательствами наличия мутации гена МВТР: клинически значимые мутаций гена МВТР при генотипировании или увеличение уровня хлоридов в секрете потовых желез больного. Для подтверждения диагноза достаточно иметь два признака, по одному из каждого столбца (табл. 3).

### Диагностические критерии муковисцидоза [51]

Таблица 3

Характерные клинические проявления МВ (патология органов дыхания, придаточных пазух носа, желудочно-кишечные нарушения, нарушения питания, синдром потери солей, обструктивная азооспермия)	<b>Плюс</b>	Положительный потовый тест
МВ у сибсов		Две значимые мутации в гене МВТР

Другим вариантом диагностических критериев является комбинация признаков (табл.4) [29].

### Диагностические критерии:

Таблица 4

Положительная потовая проба и/или Две мутации МВТР, вызывающие МВ (согласно базе CFTR-2)
<b>И</b>
Неонатальная гипертрипсиногенемия <b>или</b> Характерные клинические проявления, такие как диффузные бронхоэктазы, высеив из мокроты значимой для МВ патогенной микрофлоры (особенно синегнойной палочки), экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей, обструктивная азооспермия

Нижеследующие перечни симптомов МВ составлены в примерном соответствии каждой из рассматриваемых возрастных групп больных МВ. Любой из указанных симптомов может наблюдаться у детей младшего или старшего возраста.

## 2.2 Клинические проявления МВ в разных возрастных группах [52]:

Таблица 5.

Возраст	Симптомы и синдромы
Грудной возраст	Рецидивирующие или хронические респираторные симптомы (кашель, одышка) Рецидивирующие бронхиты/бронхиолиты Плохая прибавка веса Повторные пневмонии/эмпиема Затяжная желтуха новорожденных Неоформленный, обильный, маслянистый и зловонный стул, стеаторея Мекониевый илеус, хроническая диарея Выпадение прямой кишки Отставание в физическом развитии Гипопротеинемические отеки Соленый вкус кожи Синдром Псевдо-Барттера Повышенная кровоточивость, связанная с дефицитом витамина К Данные семейного анамнеза о смерти детей на первом году жизни или

	наличие сибсов со сходными клиническими проявлениями
Дошкольный	<p>Стойкий кашель с/без гнойной мокроты; рецидивирующая/хроническая одышка</p> <p>Рецидивирующая инфекция органов дыхания или астма</p> <p>Идиопатические бронхоэктазы</p> <p>Отставание в весе и росте</p> <p>Выпадение прямой кишки, инвагинация</p> <p>Хроническая диарея, стеаторея</p> <p>Симптом «барабанных палочек»</p> <p>Кристаллы соли на коже</p> <p>Гипотоническая дегидратация</p> <p>Гипоэлектролитемия и метаболический алкалоз</p> <p>Гепатомегалия или диагностически неясное нарушение функции печени</p> <p>Синуситы и назальный полипоз</p> <p>Тепловой удар с гипонатриемией</p>
Школьный	<p>Рецидивирующая инфекция органов дыхания или астма</p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i> в мокроте</p> <p>Хронический синусит, назальный полипоз</p> <p>Идиопатические бронхоэктазы</p> <p>Симптом «барабанных палочек»</p> <p>Стеаторея, хроническая диарея</p> <p>Синдром дистальной интестинальной обструкции</p> <p>Панкреатит</p> <p>Выпадение прямой кишки</p> <p>Нарушение толерантности к углеводам / Сахарный диабет</p> <p>Гепатомегалия Заболевания печени неясной этиологии</p> <p>Фокальный билиарный цирроз</p> <p>Хроническая интестинальная обструкция, инвагинация</p> <p>Тепловой удар с гипонатриемией</p>
Подростки и взрослые	<p>Гнойное заболевание легких неясной этиологии</p> <p>Бронхоэктазы</p> <p>Хронический синусит</p> <p>Симптом «барабанных палочек»</p> <p>Аллергический бронхолегочный аспергиллез</p> <p>Острый или хронический панкреатит</p> <p>Синдром дистальной интестинальной обструкции</p> <p>Нарушение толерантности к углеводам/Сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами</p> <p>Отставание в росте. Задержка полового развития</p> <p>Азооспермия/двусторонняя атрезия семявыносящих протоков у лиц мужского пола. Снижение фертильности у лиц женского пола.</p> <p>Фокальный билиарный цирроз. Портальная гипертензия. Холелитиаз</p>

## Анамнез:

данные семейного анамнеза о смерти детей на первом году жизни или наличие сибсов со сходными клиническими проявлениями.

## Физикальное обследование с установлением степени тяжести состояния пациента, обязательно включающее:

- антропометрию
- общий осмотр
- аускультацию и перкуссию легких;
- пальпацию лимфатических узлов;
- исследование органов брюшной полости с определением размеров печени и селезенки;
- термометрию;
- измерение АД, измерение частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений;

## Лабораторные исследования:

**2B** ИРТ информативен до 8 недель жизни (ИРТ <пороговой уровень норма <99,5 центиля, норма до 40 нг/мл)

Секрет потовых желез при МВ характеризуется повышенной концентрацией натрия и хлора: содержание соли превышает нормальный показатель примерно в 5 раз. Это связано с нарушением реабсорбции ионов хлора и натрия в выводящих протоках. Такая аномалия функции потовых желез выявляется уже при рождении и сохраняется на протяжении всей жизни пациента. Повышение концентрации натрия и хлора лежит в основе потовой пробы – основного лабораторного теста для диагностики МВ [54,60].

**1A** Определение хлоридов в потовой жидкости 3-хкратно: содержание хлоридов пота выше 60 ммоль/л (классический метод по Гибсону-Куку)  
Определение проводимости хлоридов в потовой жидкости помощью системы для сбора и анализа пота Macroduct, Nanoduct в комплексе с потовым анализатором Sweat-Chek, норма – до 60 ммоль/л, пограничные значения – 60-80 ммоль/л, положительный результат – выше 80 ммоль/л

**Низкие значения хлоридов пота не исключают муковисцидоз**

**1A** Молекулярно-генетический анализ гена МВТР (CFTR) [ 6, 51, 29, 5, 12]:  
диагностическим подтверждением МВ является выявление двух патогенных мутаций в гене CFTR в трансположении, вызывающие муковисцидоз

- **Молекулярно-генетический анализ обязательно показан при:**
  - пограничных результатах потовой пробы;
  - невозможности проведения потовой пробы (недостаточный вес, незрелость новорожденного, тяжесть состояния, др.);
  - при неонатальной гипертрипсиногемии и отрицательном результате потовой пробы;

**1A** **Всем пациентам с МВ** должно быть рекомендовано проведение генетического исследования.

- **Микробиологическое исследование мокроты.**

Микробная флора обычно представлена ассоциациями (*S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* complex, *Achromobacter* spp, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter*, микромицеты и др.).

**1А** Для исследования кроме мокроты можно учитывать мазок из зева, назофарингеальный аспират, бронхоальвеолярный лаваж. [18, 33, 42,3, 22, 35].

**1А** Определение уровня панкреатической эластазы в кале для определения панкреатической недостаточности; хроническая панкреатическая недостаточность средней степени тяжести - уровень эластазы от 100 до 199 мг/г; тяжелой степени - <100 мг/г; крайне тяжелая – ниже 15 мг/г [45, 6,51, 29, 5,12].

Исследование проводится через 3 месяца на первом году жизни, далее ежегодно в детском возрасте, в периоды замедления роста, потери веса и диареи.

**1А** Исследование копрограммы с определением уровня нейтрального жира [6, 53, 29, 5,6]: степени выраженности стеатореи I типа: выраженная – визуально жирный стул; умеренная – визуально жира нет, в копрограмме нейтральный жир в повышенном количестве; скрытая – визуально жира нет, нейтральный жир в копрограмме повышен незначительно.

- общий анализ крови: [снижение Нб, лейкоцитоз/лейкопения, тромбоцитоз/тромбоцитопения, увеличение СОЭ]
- биохимический анализ крови с определением: билирубина (общего и прямого), аланинаминотрансферазы (АЛaТ) и аспартатаминотрансферазы (АСаТ) [часто повышение этих показателей], глюкозы [часто повышение], общего белка и альбумина [часто снижение];
- определение С-реактивного белка [увеличен вследствие наличия воспалительного процесса];
- иммунограмма + иммуноглобулины А, М, G, Е [часто повышены];
- определение уровня железа (Fe), ферритина, В12, фолатов, витамина Д (25(ОН)D3), церулоплазмينا в сыворотке крови [часто снижены];
- определение содержания электролитов (натрий, калий, кальций ионизированные) в сыворотке крови [часто снижены];
- коагулограмма с определением аутокоагуляционного теста, активированного времени рекальцификации (АВР), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени (ТВ) (признаки ДВС-синдрома и гнойно-воспалительных изменений);
- общий анализ мочи (протеинурия, лейкоцитурия, ураты);
- диагностика остеопении/остеопороза: кальций общий, ионизированный, электролиты, 25(ОН) D3, щелочная фосфатаза, фосфор органический, остеокальцин, кальцитонин, паратгормон, beta-cross laps в крови; маркеры костного обмена: P1NP (маркер костеобразования) и СТХ (маркер резорбции кости);
- лабораторные исследования на аллергический бронхолегочный аспергиллез: уровень общего иммуноглобулина Е (IgE), специфические IgE и IgG к *Aspergillus fumigatus*, возможно проведение кожного тестирования с антигеном *Aspergillus fumigates*.

#### Инструментальные исследования:

Таблица 6.

Виды исследований	Цель исследования
Рентгенография органов грудной клетки	Выявление деформации и усиление легочного рисунка, пневмофиброз,

	перибронхиальную инфильтрацию, ателектаз, данный метод <b>недостаточно информативен при муковисцидозе.</b>
<b>Рентгенография пазух носа</b>	Выявление пансинусита.
<b>Пульсоксиметрия</b>	Определение насыщения крови кислородом (отмечается снижение периферической сатурации).
<b>Спирометрия</b> (детям старше 5 лет)	Нарушение функции внешнего дыхания рестриктивного характера. Снижение ФЖЕЛ 10-15 % от должных величин с учетом роста и пола. По мере прогрессирования хронического бронхолегочного процесса отмечается снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ 1), кривой жизненной емкости легких ЖЕЛ.
<b>Пикфлоуметрия</b>	пиковая скорость выдоха (ПСВ) - при МВ ниже 80% от должных величин с учетом роста и пола (с 5 лет)
<b>Рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта (ирригоскопия)</b>	Выявление дискинезии тонкой кишки, рельеф слизистой оболочки грубый, «спикулы» или псевдодивертикулы, большое количество слизи в просвете кишечника исследование биоптата слизистой оболочки тонкой и толстой кишок – значительное увеличение количества бокаловидных клеток в слизистой оболочке.
<b>УЗИ органов брюшной полости</b>	Выявление диффузных изменений поджелудочной железы, кистозный фиброз, изменения размеров.
<b>КТ органов грудной клетки</b>	Выявление распространенных бронхоэктазов.

**Основное осложнение МВ, причина инвалидизации и смертности - дыхательная недостаточность (ДН).**

<b>ФЭГДС</b>	Определение состояния слизистой отделов желудочно-кишечного тракта, исключения/подтверждения признаков портальной гипертензии.
--------------	--

**Таблица 7 - Классификация дыхательной недостаточности по степени тяжести.**

Степень	$P_{aO_2}$ , мм рт. ст.	$SaO_2$ , %	$P_{aCO_2}$
Норма	> 80	> 95	36-44
I	70—79	90—94	<50
II	50—69	75—89	50-70
III	<50	<75	> 70

### 3. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

#### 3.1. Группы риска для дифференциальной диагностики МВ [63].

Таблица 8.

<b>I. Бронхолегочные нарушения</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повторные и рецидивирующие пневмонии с затяжным течением, особенно двусторонние</li> <li>• Бронхиальная астма, рефрактерная к традиционной терапии</li> <li>• Рецидивирующие бронхиты, бронхиолиты, особенно с высевом <i>Ps. aeruginosa</i></li> </ul>
<b>II. Изменения со стороны ЖКТ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Синдром нарушенного кишечного всасывания неясного генеза</li> <li>• Мекониальный илеус и его эквиваленты</li> <li>• Гиперэхогенность кишечника плода</li> <li>• Желтуха обструктивного типа у новорожденных с затяжным течением</li> <li>• Цирроз печени</li> <li>• Сахарный диабет</li> <li>• Гастроэзофагеальный рефлюкс</li> <li>• Выпадение прямой кишки</li> </ul>
<b>III. Патология со стороны других органов</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нарушение роста и развития</li> <li>• Задержка полового развития</li> <li>• Мужское бесплодие</li> <li>• Хронический синусит</li> <li>• Полипы носа</li> <li>• Электролитные нарушения</li> </ul>
<b>IV. Члены семей, имеющих больных МВ</b>	

#### Дифференциальная диагностика муковисцидоза [52].

Таблица 9

Перечень заболеваний и состояний, требующих дифференциальной диагностики с МВ, отличается в зависимости от возрастной категории пациента.

Признаки	Муковисцидоз	Астма	Целиакия	Врожденные пороки легких
<b>Начало заболевания</b>	Вскоре после рождения	Позже	Чаще после 6 мес., до 2-3 лет	Чаще в период новорожденности и в первые месяцы жизни
<b>Масса тела при рождении</b>	Часто низкая	Нормальная	Нормальная	Средняя/ Ниже средней
<b>Семейная предрасположенность</b>	Часто подобное заболевание у двоюродных братьев и сестер	Наследственная отягощенность по аллергии, атопии.	Иногда наблюдается у родителей	Нет
<b>Акушерский анамнез</b>	Отягощенный акушерский анамнез: мертворождение, выкидыши, наличие больного	Без особенностей	Без особенностей	Интеркуррентные заболевания матери в первом триместре беременности

	с МВ в семье			
<b>Заболевания органов дыхания</b>	Тяжелые поражения бронхолегочной системы, трудно поддающиеся лечению с момента рождения	Внезапно, связано с экспозицией аллергена. Быстрое облегчение симптомов самостоятельно или под воздействием терапии	Может быть вялотекущая пневмония, поддающаяся комплексному лечению	Характерно, поддается лечению
<b>Аппетит</b>	Хороший, повышен	Не изменен	Снижен	Не изменен
<b>Поражение печени</b>	Часто	Не характерно	Не характерно	Не характерно
<b>Белково-энергетическая недостаточность</b>	С первых месяцев жизни, постепенно нарастая до II- III степени	Не характерно	Обычно со второго полугодия, быстро прогрессирует	Редко
<b>Соленый привкус кожи</b>	Характерно	Не характерно	Не характерно	Не характерно
<b>Симптом «барабанных палочек»</b>	Чаще в раннем возрасте	Не характерно	Не характерно	Развивается позже
<b>Неврологический статус</b>	Без отклонений	Без отклонений	Раздражительность, мышечная гипотония, судороги	Без отклонений
<b>Лабораторно-диагностический тест</b>	Повышение уровня хлоридов в поте, стеаторея с преобладанием нейтрального жира	Повышение Ig E	Нарушение всасывания углеводов, жиров, белков, повышение IgA в крови	Не характерно
<b>Белковый обмен</b>	Гипопротеинемия	В норме	Тяжелая гипопротеинемия	В норме
<b>IgA, Ig G, Ig M</b>	Повышены	В норме	Повышение IgA	В норме
<b>Исследование кала</b>	Жидкий, светло-желтый, глинистый, жирный, «зловонный»	Без особенностей	Обильный, разжиженный, светло-желтый, гнилостный	Без особенностей
<b>Нейтральный жир</b>	В большом количестве	Отсутствует	В небольшом количестве	Не характерен
<b>Трипсин</b>	Резко снижен до полного отсутствия	В норме	Умеренно снижен	Нормальный
<b>Мутации гена CFTR</b>	Да	Нет	Нет	Нет
<b>Хлориды в потовой жидкости</b>	Повышены	В норме	В норме	В норме
<b>Рентгенологическое</b>	Деформация	Признаки	Без особенностей	Подвижность и

<b>исследование грудной клетки и желудочно-кишечного тракта</b>	бронхолегочного рисунка, ателектазы, пневмофиброз, бронхоэктазы в ранние сроки болезни	эмфиземы в поздних стадиях		пролабирование задней стенки трахеи, признаки гипоплазии
	Дискинезия тонкой кишки, рельеф слизистой оболочки грубый, «спикулы» псевдодивертикул, большое количество слизи в кишечнике	Без особенностей	Расширение петель кишечника, гипотония, дискинезия кишечника, горизонтальные уровни жидкости	Без особенностей
<b>Спирография</b>	Смешанный тип нарушения вентиляции	Обструктивный тип нарушения вентиляции	Без особенностей	При малых порогах без особенностей, при больших - рестриктивный тип нарушения
<b>Бактериологическое исследование мокроты</b>	Стафилококковая, гемофильная, синегнойная инфекции с раннего возраста	Без особенностей	Без особенностей	Чаще пневмококк, м.б. микробные ассоциации, госпитальные штаммы
<b>Прогноз</b>	Тяжелый, часто погибают в детском возрасте от дыхательной недостаточности, поражения печени, инфекционных осложнений.	Благоприятный	Благоприятный	Благоприятный

#### **Показания для консультации специалистов:**

- консультация диетолога (коррекция питания);
- консультация пульмонолога – для диагностики и коррекции бронхолегочных изменений;
- консультация генетика – для медико-генетического консультирования и проведения молекулярно-генетического анализа гена CFTR;
- консультация реабилитолога – для подбора и объема легочной и общей реабилитации;
- консультация психолога – для оказания психологической помощи как самому пациенту, так и членам семьи/опекунам;
- консультация эндокринолога – при нарушении углеводного обмена, остеопении/остеопорозе;
- консультация оториноларинголога (выявления очагов хронической инфекции и их санация);
- консультация стоматолога (выявления очагов хронической инфекции и их санация);
- консультация торакального хирурга (пневмоторакс).

- консультация гастроэнтеролога, гепатолога – для коррекции желудочно-кишечных нарушений и нарушений функции печени;
- консультации остальных специалистов по мере необходимости.

### **Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации**

#### **Показания для плановой госпитализации:**

- обострение муковисцидоза;
- часто повторяющиеся синдром нарушенного кишечного всасывания неясного генеза в течение месяца и более.
- необходимость проведения дообследования в случае невозможности в амбулаторных условиях;
- подбор и коррекция терапии;
- необходимость проведения плановой или, при развитии нетяжелого обострения, внутривенной антибактериальной терапии при отсутствии возможности проведения ее в условиях дневного стационара или стационара на дому;
- необходимость планового оперативного вмешательства;
- установка венозных портов, гастростомы;
- необходимость оперативного лечения осложнений муковисцидоза (полипотомиа, радикальная гайморотомия, спленэктомия, склерозирование вен пищевода и т.д.)

#### **Показания для экстренной госпитализации:**

- впервые выявленный МВ;
- тяжелая дыхательная недостаточность;
- учащение жирного стула, потеря в весе более 5%;
- легочное кровотечение, кровохарканье некупирующееся;
- пневмоторакс;
- кровотечение из варикозно-расширенных вен (ВРВ) пищевода, ВРВ верхних отделов желудка;
- признаки кишечной непроходимости;
- синдром потери солей (псевдо-Барттера синдром: гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз) тяжелой степени, требующий круглосуточного мониторинга электролитов, внутривенного введения электролитов;
- острый панкреатит и обострение хронического.

### **3.2. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:**

#### **Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:**

- антропометрия;
- сбор жалоб и анамнеза;
- физикальное обследование с оценкой общего соматического статуса;
- ОАК;

**2В**

Бактериологическое исследование мокроты;

Свободно отделяемая мокрота является оптимальным биоматериалом для микробиологического исследования респираторных инфекций при МВ.

- исследование кала (копрограмма) общеклиническое;
- электрокардиографическое исследование (в 12 отведениях);
- обзорная рентгенография органов грудной клетки (1 проекция);
- рентгенография пазух носа;
- спирография при записи на автоматизированных аппаратах.

## Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне

- Эхокардиография (ЭКГ);
- УЗИ брюшной полости.

### 3.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию:

- ОАК;
- исследование кала (копрограмма) общеклиническое.

### 3.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- ОАК;
- бактериологическое исследование мокроты;
- исследование кала (копрограмма) общеклиническое;
- электрокардиографическое исследование (в 12 отведениях);
- рентгенография обзорная органов грудной клетки (1 проекция);
- спирография при записи на автоматизированных аппаратах;
- определение аланинаминотрансферазы (АЛат) в сыворотке крови;
- определение аспаргатаминотрансферазы (АСаТ) в сыворотке крови;
- определение глюкозы в сыворотке крови;
- определение общего белка в сыворотке крови на анализаторе;
- определение альбумина в сыворотке крови на анализаторе;
- УЗИ брюшной полости, малого таза (наличие жидкости);
- определение мутаций гена муковисцидоза в ДНК молекулярно-генетическим методом.

### 3.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

Таблица 10.

Виды обследований	Цель
Аутокоагуляционный тест	диагностика ДВС-синдрома
Определение активированного времени рекальцификации (АВР) в плазме крови	диагностика гнойно-воспалительных осложнений в легких
Определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в плазме крови	диагностика ДВС синдрома
Определение тромбинового времени (ТВ) в плазме крови	диагностика ДВС синдром
Определение железа (Fe) в сыворотке крови на анализаторе	при низком гемоглобине ниже 90г/л
Рентгенография пазух носа	диагностика хронического риносинусита, полипа
Определение уровня эластазы в кале	диагностика панкреатической недостаточности
Однофотонная эмиссионная компьютерная томография легких; (4 проекции)	при резистентности к проводимой терапии
Ирригоскопия/ирригография (двойное контрастирование)	при осложнении со стороны ЖКТ

**Определение хлоридов в потовой жидкости 3-хкратно – золотой стандарт диагноза**

### 3.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи:

- Электрокардиографическое исследование (в 12 отведениях)- при острой легочно-сердечной недостаточности.

### 3.7.Формулировка диагноза у больного муковисцидозом

При формулировке диагноза у больного муковисцидозом рекомендуется следующая последовательность: характеристика клинической формы, генотипирование, фаза процесса, бактериовыделение, осложнения, сопутствующие заболевания.

1. Муковисцидоз, смешанная форма - E84.8, генотип F508del/F508del (муковисцидоз с панкреатической недостаточностью), E84.8. Хронический обструктивный бронхит, обострение. Бронхоэктазы (слева - S9, 10; справа - S4, 5). ДН 0 ст. Хроническая стафилококковая инфекция дыхательных путей. Первичный высеv Pseudomonas aeruginosa- июнь 2016.

Хроническая панкреатическая недостаточность. Синдром псевдо-Барттера в анамнезе (2010, 2011). Осложнения: нарушение толерантности к углеводам, белково-энергетическая недостаточность 1 ст.

2. Муковисцидоз, легочная форма - E84.0. Хронический обструктивный бронхит, обострение. Правосторонняя нижнедолевая пневмония (S7-10). ДН 1-2 ст. Распространенные цилиндрические бронхоэктазы обоих легких. Хронический полипозный пансинусит.

Хроническая стафилококковая инфекция. Хроническая синегнойная инфекция (первичный высеv Pseudomonas aeruginosa- сентябрь 2013). Achromobacter spp. - август 2016.

Осложнение: белково-энергетическая недостаточность 2 ст.

Если одна или две мутации не обнаружены, то это следует указать в диагнозе.

Пример: F508del/ не обнаружена.

Не обнаружена / не обнаружена [47].

## 4. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

### Цели лечения:

1. Обеспечение максимально высокого качества жизни пациента;
2. Профилактика и лечение системных осложнений;
4. Обеспечение адекватного рациона и режима питания, коррекция нутритивного статуса

### Тактика лечения:

#### 4.1. Немедикаментозное лечение:

Таблица 11.

Диета высококалорийная, без ограничения жиров, богатая витаминами.

На основе цельных белков молока или частичного гидролиза белка***	Детские молочные смеси с повышенной квотой белка и калорийностью, с включением СЦ
На основе глубоких гидролизатов белка, с включением СЦТ в состав жирового компонента*	Замена грудного молока и дополнительное питание у детей с рождения до 1 года с выраженной нутритивной недостаточностью и синдромом мальабсорбции, аллергией к белкам коровьего молока

\*, \*\* При использовании данных продуктов требуется дополнительный прием панкреатических ферментов.

\* В меньшей дозе. \*\* В большей дозе, т.к. в состав входят обычные жиры.

\*\*\* Смеси содержат частично гидролизованный белок.

Наименование

## Смеси для парентерального питания

- Растворы аминокислот
- Смеси для специализированного белкового питания
- Жировые эмульсии

### 4.2. Диета при муковисцидозе

Нутритивная недостаточность является, с одной стороны, частым симптомом, с другой - осложнением муковисцидоза (МВ). Непосредственная связь нутритивного статуса с функцией легких и выживаемостью при МВ была установлена с помощью многочисленных исследований [47]. Поэтому диетотерапия при МВ составляет важную часть комплексного лечения.

**2В Диета больных МВ должна быть максимально приближенной к нормальной, богатой белками и калориями, без ограничений в количестве жиров**

**Цель диетотерапии** - поддержка оптимального роста, физического и полового развития, мышечной массы, повышение мышечной силы, повышение качества жизни и улучшение выживаемости. Это подразумевает поддержание нормальных показателей индекса массы тела ( $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$ ) - от 18,5 до 24,99 (целевые показатели - 22 для женщин и 23 для мужчин - у взрослых) - и нормальных, соответствующих возрасту, темпов физического, полового и умственного развития детей.

**2В У детей первых месяцев жизни оптимальной пищей является материнское молоко с добавкой микрокапсулированных панкреатических заменителей в каждое кормление.**

Идеальным является непастеризованное грудное молоко, так как оно содержит широкий спектр защитных факторов и биологически активных веществ: иммунокомпетентные клетки, иммуноглобулины, лактоферрин, лизоцим, комплемент, гормоны, факторы роста, длинноцепочечные жирные кислоты, нуклеотиды. Для детей с МВ показана защитная роль естественного вскармливания: младенцы, получающие грудное молоко, имеют лучшие показатели легочных функций и низкую частоту инфекционных эпизодов по сравнению с детьми на искусственном вскармливании [47]. К преимуществам грудного вскармливания можно отнести также профилактику аллергии к белкам коровьего молока.

**Основной принцип - активный подход к питанию пациента в любом возрасте.**

Необходимо **повышенное количество белка**, источники - натуральные продукты (мясо, птица, рыба, морепродукты, молоко, кисломолочные продукты, творог, сыры, яйца). Детям старше года рекомендуется включение высокобелковых продуктов (яйца, рыба, творог, сыр) не реже 3 раз в день, молоко и кисломолочные продукты не менее 500–800 мл/день. Всем пациентам при наличии панкреатической недостаточности рекомендован дополнительный источник белка - лечебные смеси для энтерального питания по 150 - 250 мл 1-3 раза в день (как второй завтрак, полдник, перед сном). Объем дополнительного питания определяется степенью нутритивной недостаточности.

Важно **высокое потребление жиров**, которые являются энергетически «плотным» энергоносителем (9 ккал/г); путем адекватной заместительной ферментной терапии. Важен качественный состав жиров: количество насыщенных и транс-жиров ограничивается; предпочтительны полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) омега-3, содержащиеся в растительных маслах, жире морских рыб. Энергетическую плотность увеличивают дополнительным питанием смесями с включением среднецепочечных триглицеридов (СЦТ) с 40-

70% жирового компонента, в т.ч. специальные препараты СЦТ. Энергетический дефицит восполняется также **углеводами**. Простые углеводы не ограничиваются, однако, учитывая риск ассоциированного с МВ сахарного диабета, их рекомендуется употреблять после основных приемов пищи. Ограничение лактозы не требуется. Мальтодекстрины имеют более низкую осмолярность, чем моно- и дисахариды, их использование в составе смесей увеличивает калорийность без увеличения осмотической нагрузки на кишечник. Амилорея, креаторея, стеаторея корректируются панкреатическими заменителями[52]. **NB! При диабете, связанном с МВ: калорийность рациона и содержание жиров остается повышенным.**

Коррекция уровня сахара крови - за счет инсулина. Энергетическая потребность обеспечивается жирами на 35-45%, 15% белками и 45-50% углеводами. Белок дается в расчете 200% от возрастных нормативов.

Питание должно быть регулярным (6 раз в день даже для школьников, формула 3 + 3): 3 основных (завтрак, обед, ужин) и 3 дополнительных перекуса (2-й завтрак, полдник, на ночь).

Питание должно быть «плотным»: в каждый основной прием пищи должны включаться блюда, содержащие качественные животные белки, цинк (мясо, субпродукты, рыба, яйца или молочные продукты - сыр, творог), качественные жиры (растительное масло - соевое, льняное, тыквенное, оливковое, в меньшей степени - подсолнечное, кукурузное, сливочное масло, сметана, сливки), сложные (крупы, хлеб, овощи) и, в меньшей степени, простые (сладости, варенье, мед) углеводы. Дополнительные приемы пищи (перекусы: 2-й завтрак, полдник, перед сном) обязательны; они состоят, как правило, из кисломолочных продуктов, творога, фруктов, выпечки и умеренного количества сладостей.

При бронхолегочных обострениях, значительном отставании в весе для перекусов желательно использовать специализированные высокоэнергетические коктейли или смеси для энтерального питания.

Показанием к дополнительному питанию специализированными высококалорийными смесями является любое снижение нормальных (возрастных) прибавок массы тела/роста; фактическая масса тела ниже 25-го перцентиля [47].

#### 4.3. Дренажное положение:

Режим дозирования: 1 и/или 2 раза в день, через 1 час после еды и за 2 часа до сна, по 15-20 мин; во время одной дренажной позиции ребенок делает 6-7 вдохов; чередуясь друг с другом (на 1 занятие приходится не более 3-х различных положений); в лечебный комплекс каждое новое упражнение вводится постепенно, не более 1-го нового положения, обучаясь 5-6 дней[52].

Таблица 12

#### Массаж дренажный

Порядок проведения массажа по долям легких	Отделы легких	Положение тела
1 и 2	Для верхне-передних долей легких	Положение сидя или стоя с опорой спины, голова прямо
3 и 4	Для верхне-задних долей легких	Положение сидя или стоя с опорой груди
5	Для правой средней доли	В разогнутом положении на валике на левом боку, правая рука поднята вверх за голову, ноги вниз
6	Для средних отделов слева	В разогнутом положении на валике на правом боку, левая рука поднята вверх за голову, ноги вниз

7 и 8	Для правой и левой нижних долей	Положение лежа на животе, либо на валике, либо на дренажной доске, голова резко опущена вниз, ножной конец приподнят вверх
-------	---------------------------------	--

#### 4.4. Медикаментозное лечение [52].

Среди медикаментозной терапии наибольшее значение имеют:

- Муколитическая терапия;
- Бронхолитическая терапия;
- Заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы;
- Антибактериальная терапия;
- Противогрибковая терапия;
- Противовоспалительная терапия;
- Витаминотерапия
- Патогенетическая терапия (Таргетная терапия) в зависимости от полиморфизма гена CFTR (Препараты таргетной терапии не зарегистрированы в Республике Узбекистан)

**Муколитическая терапия** [51,52, 29, 30]. Цель - нормализация вязкоэластических свойств секрета и оптимизация мукоцилиарного транспорта. Обязательны достаточная гидратация и кинезотерапия.

**Муколитики:**

**1A** Дорназа альфа раствор для ингаляций 2,5 мг/2,5 мл 1 раз в сутки. Является базовым муколитиком и назначается всем больным МВ сразу после постановки диагноза.

**2B** N-ацетилцистеин ингаляционно, внутрь, в/в. Применяется из расчета 30мг/кг/сут в 2-3 приема [46]

**2B** Амброксол гидрохлорид 30 мг, таблетка; раствор 7,5 мг/мл для перорального применения; сироп 15мг/5мл, флакон; раствор для ингаляционного введения 7,5мг/мл

**2B** 7% гипертонический раствор - применяется ингаляционно через небулайзер по 4,5мл х два раза в день, улучшает клиренс дыхательных путей [46].

**Применение противокашлевых препаратов противопоказано**

**Бронхолитические препараты** рекомендованы пациентам с МВ [48, 53]:

- при возникновении затрудненного дыхания и одышки;
- перед проведением кинезитерапии;

**2B** Бронхолитические препараты рекомендовано использовать перед проведением ингаляционной терапии муколитиков

- Сальбутамол аэрозоль для ингаляций, дозированный 100 мкг/доза, раствор для небулайзера, 5 мг/мл (**2B**);
- Ипратропия бромид (беродуал) раствор для ингаляций 0,025%, 250мкг/мл;

## Коррекция панкреатической недостаточности при муковисцидозе

- В соответствии с международными рекомендациями по заместительной терапии панкреатическими ферментами при муковисцидозе следует применять только современные препараты панкреатина в микросферической форме (микрогранулы). Эффективность этих препаратов определяется, во-первых, высокой степенью активности исходного субстрата (панкреатина), используемого для их производства, во-вторых, особой их формой (минимикросферы, микросферы и микротаблетки размером от 0,4 до 1,2 мм (Креон)), обеспечивающей равномерное перемешивание с желудочным содержимым и синхронное с пищей прохождение в двенадцатиперстную кишку.
- Адекватность замещающей панкреатические ферменты терапии определяют клинически, наблюдая алиментарный статус, признаки и симптомы нарушения всасывания, и чрезмерный аппетит при медленном наборе веса.

### Рекомендуется:

- Смешать микросферы (панкреатин) с небольшим количеством молока либо фруктового пюре и давать с ложки непосредственно перед кормлением; капсулы для маленьких детей можно раскрывать и делить их содержимое в соответствии с асчитанной потребностью
- Постепенно повышать дозу в соответствии с клиническими симптомами, видом стула и данными копрограммы (нейтральный жир), объективных измерений прибавки массы тела, роста
- После введения в рацион твердой пищи индивидуально титровать дозу ферментов в соответствии с содержанием жира в пище. Для достижения максимального эффекта необходимы регулярные консультации диетолога

Таблица 13

## Рекомендации по подбору доз микросферических панкреатических ферментов для больных с муковисцидозом.

Дети грудного возраста	Дети старше 1 года
Около 2500-3300 ЕД на 120 мл молока (молочной смеси), что примерно равно 600-800 ЕД липазы на 1 г жира в питании	2000-6000 ЕД/кг/сут
	Равноценно 500-4000 ЕД липазы на 1 г жира в съедаемой пище
	500-1000 ЕД/кг на основной прием пищи
	250-500 ЕД/кг на дополнительный прием пищи
Дозы выше 3000 Ед/кг или 10 000 Ед/кг в сутки говорят о необходимости дополнительного обследования ЖКТ у больного с муковисцидозом	
Дозы выше 6000 ЕД/кг в пищу или 18 000-20 000 ЕД/кг в сутки угрожают развитием фиброзной колонопатии	

**Антибактериальная терапия**-[5, 39, 1, 50, 4, 29,58, 5, 18,33,42, 25, 30, 56, 13, 14, 15, 11] (АБТ) респираторной инфекции определяет прогноз заболевания. При МВ отмечается носительство *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* complex. В первые годы жизни доминируют *St.aureus* и *Haemophilus influenzae*, затем – *Ps.aeruginosa*. В 2/3 случаев хроническая инфекция вызвана ассоциацией микроорганизмов.

## Показания для назначения антибиотиков при МВ:

- с профилактической целью;

- для первичной эрадикации возбудителя;
- для лечения хронической легочной инфекции;
- для лечения обострений легочной инфекции.

### Особенности АБТ при МВ [40,3,29,30, 13,14,26]

- При проведении АБТ ориентируются на чувствительность выделенного микроорганизма/микробной ассоциации, а также на положительный эффект при терапии предшествующего обострения. При выделении 2-х микроорганизмов выбор АБП зависит от свойств более резистентного возбудителя.

**Резистентность к антибактериальным препаратам (АБП) не является основанием для изменения лечения в случае положительного ответа на проводимую терапию.**

- Назначаются максимальные возрастные дозы препарата.
- При обострении легочной инфекции предпочтительно использовать внутривенный путь доставки, который начинается в стационаре и продолжается в амбулаторных условиях.
- Одновременное назначение препаратов для ингаляционного и внутривенного путей введения одной фармакологической группы не рекомендуется.
- Рекомендуется использовать комбинации АБП с различным механизмом действия (например, β-лактамы с аминогликозидами).
- Для базисной терапии хронического микробно-воспалительного поражения легких используется ингаляционная АБТ; при недостаточной эффективности дополняется внутривенным введением или приемом внутрь.
- АБТ необходимо сочетать с активной кинезитерапией.
- Длительность АБТ определяется на основании клинических, лабораторных, рентгенологических и функциональных признаков обострения. Курс лечения составляет от 14–21 день и более.
- Применение АБП в виде ингаляций через небулайзер проводится в стационаре и в домашних условиях.
- Перед ингаляцией АБП за 15-30 мин необходимо провести ингаляцию бронхолитиков, муколитиков, а также постуральный дренаж.
- При ингаляции АБП в домашних условиях необходимо использовать небулайзер, оснащенный фильтром для выдыхаемого воздуха.
- При проведении ингаляций в условиях ЛПУ, больные, инфицированные *Ps.aeruginosa* и *V.serasia*, должны пользоваться индивидуальным небулайзером.
- Применение АБП внутрь используется для терапии обострений МВ в домашних условиях или для профилактического лечения больных, инфицированных *Ps.Aeruginosa*.

#### **Применение АБП внутривенно показано:**

- при тяжелых обострениях МВ (лечение в условиях ЛПУ);
- для профилактического лечения при инфицировании *Ps. aeruginosa*, когда применение АБП внутрь неэффективно (внутривенная терапия в домашних условиях);
- при ухудшении течения заболевания и появлении новых симптомов у больных, получающих АБП внутрь (внутривенная терапия в домашних условиях).

### **Профилактическое назначение антибиотиков при МВ:**

- Основано на данных о быстром возникновении *Pseudomonas aeruginosa*-инфекции на фоне текущего бактериального или вирусного процесса.
- При острых респираторных инфекциях у пациентов с МВ и стафилококковой инфекцией назначаются амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины 2–3-го поколения, азитромицин.
- При хронической синегнойной инфекции при возникновении ОРВИ рекомендуется ципрофлоксацин.
- Рекомендуется проведение профилактических курсов антибактериальной терапии при хронической колонизации нижних дыхательных путей *Ps. aeruginosa*. Профилактический прием АБТ практически не сказывается на устойчивости штаммов микроорганизмов, но только при своевременной смене препаратов. При частых обострениях инфекционно-воспалительного процесса следует увеличивать продолжительность курсов АБТ до 3 нед, используя внутривенный способ введения, и (или) сокращать интервалы между курсами, и (или) между курсами принимать внутрь ципрофлоксацин [29, 31, 44, 30, 13, 14, 26].

### Антибактериальные препараты

- Азитромицин таб. 250 мг, 500 мг; суспензия 100 мг/5 мл;
- Кларитромицин суспензия 125мг/5мл;

**2В** **Макролиды** (кларитромицин, азитромицин) назначаются больным с хронической синегнойной инфекцией в качестве противовоспалительных и иммуномодулирующих ЛС, а также в качестве антиоксиданта

- Меропенем 500 мг, флакон, для парентерального введения;
- Пиперацилли/тазобактам 2,5 г лиофилизат для приготовления раствора для в/в введения;
- Тиамфениколаглицинатацетилцистеинат 500 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и ингаляций, флакон с ампулой растворителем;
- Тобрамицин 300мг\5мл, небулы, раствор для ингаляции;
- Тикарциллин\клавуланат 3,2 г флакон, для парентерального введения;
- Цефтазидим 1 г, флакон;
- Цефтриаксон 1 г, флакон;
- Цефаперазон-сульбактам 1 г, флакон;
- Цефепим 1 г, флакон;
- Цефепим /тазобактам 1 г, флакон;
- Ципрофлоксацин 200 мг/100 мл, флакон для внутривенной инфузии.

### Микробиологический статус пациента с МВ:

Выделяют 4 группы больных по результатам бактериологического исследования микрофлоры дыхательных путей за последние 12 мес [22]:

1. С хронической синегнойной инфекцией: пациенты, у которых *Ps. aeruginosa* идентифицировалась более чем в 50% образцов мокроты или фарингеальных смывах в течение предшествующих 12 мес;
2. С интермиттирующим высевам *Ps. aeruginosa* в случае синегнойной палочки менее чем из 50% биообразцов в течение предшествующих 12 месяцев;
3. Свободные от *Ps. aeruginosa*, при отсутствии высева в течение 12-ти последних месяцев;
4. Никогда не были инфицированы *Ps.aeruginosa*.

В клинической практике выделяют пациентов с первым высевам *Ps. aeruginosa*. Необходимым условием для применения этих критериев является регулярный, не реже одного раза в 3 мес, бактериологический контроль микрофлоры дыхательных путей. Микробиологический статус определяет выбор АБП, показания для комбинированной

терапии, путь введения, продолжительность терапии, режим бактериологического контроля [6,51,49, 56, 57, 62, 2].

### Антибиотики, применяемые при высеве из мокроты *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*

Таблица 14

Антибиотик	Доза в сутки для детей	Путь введения	Кратность приема в день
Амоксициллин+ Клавулановая кислота (расчет по амоксициллину)	50-100 мг\кг в сутки	Внутрь	3-4
Азитромицин	>6мес-10мг\кг в день 15-25кг-200мг 26-35кг-300мг 36-45кг-400мг	внутри	1 раз 3-5 дней
Кларитромицин	15мг/кг 1-2 г-125 мг 3-6 лет-250 мг 7-9 лет-375 мг >10 лет-500 мг	внутри	2 раза
Цефаклор	До 1 года 125мг 3 раза 1-7лет 250мг 3 раза >7лет 500мг 3 раза	внутри	3 раза
Цефиксим	<b>8мг/кг</b> 6мес-1год 75мг 1-4года-100мг 5-10лет-200мг 11-12лет-300мг	внутри	1-2 раза
Цефепим	100-150 мг\кг в день	В\в	2 раза
Цефоперазон +Сульбактам	Дети от 1 мес до 12 лет -80 мг/кг по цефоперазону Для тяжелых инфекций до 160 мг/кг	В/в	2 раза
Флуимуцил-антибиотик (тиамфеникол)	500-1000 мг	Ингаляции	2

### Стратегия антибиотикотерапии *Ps. aeruginosa* инфекции при МВ

Активная антимикробная терапия позволяет предупредить или отсрочить развитие хронической *Ps. Aeruginosa* инфекции более чем у 80% больных МВ. Если эрадикация *Ps. Aeruginosa* после проведенного курса АБТ не произошла, и у больного развилась хроническая синегнойная инфекция, то назначение ингаляционной противосинегнойной терапии (Тобрамицин) позволяет уменьшить риск обострений и степень выраженности респираторных проявлений [47,50, 56-59, 20-27].

**Антибиотики, применяемые у больных муковисцидозом при высеве  
*Pseudomonas aeruginosa*.**

**Таблица 15**

Антибиотик	Доза в сутки для детей	Путь введения	Число приемов в день
Амикацин	30-35 мг\кг в день	В\в	1
Тобрамицин	300 мг/5мл	ингаляции	2
Гентамицин	8-12 мг\кг в день	В\в	1
Цефепим	150-300 мг\кг в день	В\в	2
Пиперациллин \газабактам	90 мг\кг в день	В\в	3
Тикарциллин/клавуланат	80-200 мг\кг в день	в\в	2-3
Меропенем	60-120 мг\кг в день	В\в	3
Ципрофлоксацин	0,25-0,5 г в день	Пер ос	1
Цефалперазон/сульбактам	150-300 мг\кг в день	В\в	2
Колистиметат натрия	50-75 тыс ЕД/кг	В\в	3
Колистиметат натрия	1-4 млн ЕД	ингаляции	2
Флуимуцил- антибиотик (тиамфеникол)	500-1000 мг	Ингаляции	2

**1А** Тобрамицин 300мг\5мл, небулы, раствор для ингаляции **дважды в сутки интермиттирующими курсами 28 дней приема, 28 дней перерыв, всего 6 курсов в год**

Тобрамицин 300 мг/5мл для ингаляции, в инструкции имеется противопоказание к применению препарата до 6-летнего возраста. Так как инфицирование синегнойной палочкой чаще всего отмечается в раннем детском возрасте (чаще до 3-5лет). Рекомендуемая дозировка Тобрамицина составляет 112 мг (4 капсулы по 28 мг) дважды в сутки в течение 28 дней, что соответствует, 1 ампуле (300 мг тобрамицина) 2 раза в день в течение 28 дней с 6-летнего возраста. Длительность лечения составляет 14 дней и более. Критерием прекращения АБТ является регресс клинических симптомов обострения бронхолегочного процесса (уменьшение хрипов, улучшение дренажной функции бронхов, санация мокроты).

**Схемы эрадикационной антибактериальной терапии при первом высеве *Ps.aeruginosa*** [6, 40, 4, 29, 31, 23, 30, 18-20]: (выбрать одну из схем в зависимости от лекарственного обеспечения, регулярности наблюдения и обследования пациента)

**Таблица 16**

**Схемы эрадикационной антибактериальной терапии при первом высеве *Ps.aeruginosa***

**1-я схема**

Проведение санитарно-эпидемических мероприятий

1. **1-й месяц** – ингаляции тобрамицин раствор 300 мг x 2 раза в день или тобрамицин порошок 112 мг x 2 раза в день в течение 28 дней. Посев мокроты – через 7-10 дней после окончания

лечения.

2. **2-й месяц** – перерыв согласно схеме лечения в случае отрицательного посева.
3. **3-й месяц** – ингаляции тобрамицин раствор 300 мг х 2 раза в день или тобрамицин порошок 112 мг х 2 раза в день в течение 28 дней. Посев мокроты – через 7-10 дней после окончания лечения.
4. **4-й месяц** – перерыв согласно схеме лечения в случае отрицательного посева.
5. **5-й месяц** – ингаляции тобрамицин раствор 300 мг х 2 раза в день или тобрамицин порошок 112 мг х 2 раза в день в течение 28 дней. Посев мокроты – через 7-10 дней после окончания лечения.
6. **Отрицательный результат посева мокроты – стоп-терапия.**

**В случае положительного посева после первого месяца ингаляций тобрамицином:**

1. Ингаляции колестиметата натрия 1-2 млн х 2 раза в день 1 мес. Посев мокроты – через 7-10 дней после окончания лечения.
2. Ингаляции тобрамицин раствор 300 мг х 2 раза в день или тобрамицин порошок 112 мг х 2 раза в день, 28 дней. Посев мокроты – через 7-10 дней после окончания лечения.
3. **При сохраняющемся высева Ps.aeruginosa** – внутривенная антибактериальная терапия в течение 14 дней двумя антибактериальными препаратами синергидного по чувствительности действия.
4. Затем продолжение чередования ингаляций колестиметат натрия 1-2 млн х 2-3 раза в день с ингаляциями тобрамицина раствор 300 мг х 2 раза в день или тобрамицин порошок 112 мг х 2 раза в день в течение 3 мес.
5. **При сохраняющемся высева Ps.aeruginosa:**
  - a. ингаляции тобрамицина раствор 300 мг х 2 раза в день или тобрамицин порошок 112 мг х 2 раза в день циклами по 28 дней 6 курсов в год
  - b. или ингаляции колестиметата натрия 1-2 млн х 2-3 раза в день постоянно
  - c. или чередование колестиметата натрия 1-2 млн х 2 раза в день с тобрамицином раствор 300 мг х 2 раза в день или тобрамицин порошок 112 мг х 2 раза в день, 6 курсов в год каждого.

**2-я схема**

Проведение санитарно-эпидемических мероприятий

1. **1-й месяц**
  - a. Ципрофлоксацин 30-40 мг/кг/сутки в 2 приема 1 месяц
  - b. Колестиметат натрия в ингаляциях 1-2 млн х 2 раза в день 1 месяц
  - c. Посев мокроты через 7-10 дней после окончания лечения. В случае отрицательного посева в группе детей до 3 лет без признаков поражения бронхолегочной системы терапию можно прекратить. Бактериологический контроль проводить ежемесячно до 6 месяцев.
2. **2-3-ий месяц** – колестиметат натрия в ингаляциях 1-2 млн х 2 раза в день 2 мес. Ципрофлоксацин 30-40 мг/кг/сут в 2 приема 1 мес. Посев мокроты – через 7-10 дней после окончания лечения.
3. При отрицательном высева – продолжение ингаляций колестиметата натрия 1-2 млн х 2 раза в день 3 мес. При сохраняющемся отрицательном высева – стоп-терапия.
4. **При сохраняющемся высева Ps.aeruginosa** – внутривенная антибактериальная терапия в течение 14 дней двумя антибактериальными препаратами синергидного по чувствительности флоры действия.
5. После курса внутривенной терапии продолжить чередование ингаляций тобрамицина раствор 300 мг х 2 раза в день или тобрамицин порошок 112 мг х 2 раза в день 28 дней, с колестиметатом натрия 1-2 млн х 2 раза в день, 1 мес в течение 3 мес (2 курса тобрамицина и 1 курс колестиметата натрия).
6. **При сохраняющемся высева Ps.aeruginosa терапия назначается по одному из нижеперечисленных вариантов с учетом чувствительности:**

I. Ингаляции тобрамицина раствор 300 мг x 2 раза в день или тобрамицин порошок 112 мг x 2 раза в день циклами по 28 дней, 6 курсов в год.  
 II. Ингаляции коллистиметата натрия 1-2 млн x 2-3 раза в день постоянно.  
 III. Чередование коллистиметата натрия 1-2 млн x 2 раза в день с ингаляциями тобрамицина раствор 300 мг x 2 раза в день или тобрамицин порошок 112 мг x 2 раза в день, по 6 курсов в год каждого. Назначается при появлении мукоидной формы *P. Aeruginosa* и/или увеличении степени обсемененности.

## Антибиотики, применяемые при высевах *Burkholderia ceracia complex*, *Achromobacter xylosoxidans*

Таблица 17

Название препарата	Суточная доза (дети)	Способ введения	Кратность введения
Цефтазидим	50-200 мг/кг	Внутривенно	2
Цефтазидим	В возрасте до 2 мес: 25-50 мг/кг/сут, старше 2 мес: 50-100 мг/кг/сут	Ингаляции	2
Меропенем	120 мг/кг	Внутривенно	2
Меропенем	250-500 мг	Ингаляции	2
Пиперациллин/ Тазобактам	400-500 мг/кг	Внутривенно	2
Доксициклин (старше 12 лет)	100-200 мг	Внутрь	1
Хлорамфеникол	50-100 мг/кг	Внутрь внутривенно	3-4
Флуимуцил- антибиотик (тиамфеникол)	500-1000 мг	Ингаляции	2
Колистиметат натрия	2-4 млн ЕД	Ингаляции	2

**2В** Рекомендуется при инфицировании *Burkholderia ceracia complex* немедленное терапевтическое вмешательство вследствие ее высокой вирулентности.

Инфицирование *B. ceracia* достоверно ухудшает клиническое состояние и прогноз. Рекомендации по АБТ (как при первичном высевах, так и для лечения обострения бронхолегочного процесса):

1. Комбинация из трех препаратов. Курс от 3 недель и более.
2. Целесообразна комбинация внутривенного и ингаляционного путей и/или перорального введения антибактериальных препаратов.
3. Эффективна длительная (3-12 недель) терапия пероральными препаратами. Ко–тримаксозолом и/или Доксициклином и/или Хлорамфениколом (на фоне в/в терапии или после нее). При хронической инфекции *Burkholderia ceracia* рекомендуется прием таблетированных форм Сульфаметоксазол и Триметоприма.

**3С** При крайне тяжелом течении допустимо сочетание двух лактамных антибиотиков (в/в и ингаляционно). Для детей старше 12 лет и взрослых рекомендовано ингаляционное

применение Тобрамицина, Меропенема и Цефтазидима, предназначенных для в/в использования.

**Длительность антибактериальной терапии составляет 14 дней и более. Критерием прекращения антибиотикотерапии является регресс основных клинических симптомов обострения бронхолегочного процесса (уменьшение хрипов, улучшение дренажной функции бронхов, санация мокроты).**

Об эрадикации *Burkholderia ceracia* можно судить через год после последнего посева при условии, как минимум, трех отрицательных бактериологических анализов.

#### **Противогрибковые препараты**

- Флуконазол 2мг/мл, раствор для инфузий, 50 мг, 100 мг, 150 мг таблетка;
- Вориконазол 200 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий; 50мг таблетка;

#### **Противовоспалительная терапия.**

Наибольшее влияние на продолжительность жизни больных МВ оказывают инфекционные осложнения со стороны органов дыхания. Характерной особенностью легочной болезни при МВ является бурная воспалительная реакция, сопровождающаяся повышенной продукцией провоспалительных цитокинов и выраженной нейтрофильной инфильтрацией. В связи с этим противовоспалительная терапия при МВ актуальна [25,31, 16, 36,32,34, 9, 10].

В качестве противовоспалительных препаратов применяются:

- макролидные антибиотики (азитромицин или кларитромицин);
- нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен);
- системные и ингаляционные кортикостероиды.

**Азитромицин** назначается в дозе 250 мг (больным с весом менее 40 кг) и 500 мг (больным с весом 40 кг и более) через два дня на третий между приемами пищи; длительность терапии индивидуальна.

**Кларитромицин** в дозе 125 мг (больным с весом менее 40 кг) и 250 мг (больным с весом 40 кг и более) через день независимо от приема пищи 21-28 дней [9].

**Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)** при МВ рассматриваются как альтернатива ГКС (только ибупрофен). Высокие дозы ибупрофена (концентрация в плазме 50-100 г/мл) продемонстрировали сохранение функции легких, замедление прогрессирования поражения легких при МВ [17], риск побочных эффектов связан в основном с желудочно-кишечными расстройствами и кровотечением, при этом польза превалирует над рисками [19, 37].

**2В** **Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)** оказывают достаточно выраженный противовоспалительный эффект, но при их длительном применении часто развиваются серьезные осложнения. Обсуждается возможность длительного применения при МВ НПВП, селективно ингибирующих циклооксигеназу-2, однако их противовоспалительная активность ниже, чем у более ранних аналогов

**Ибупрофен** в дозе 20-30 мг на 1 кг массы тела 2 раза в день детям в возрасте от 6 лет и взрослым; максимальная суточная доза для взрослых составляет 1,2 г; для детей и подростков в возрасте от 12 до 17 лет – 1,0 г.

**Глюкокортикостероиды (ГКС)** обладают высокой системной противовоспалительной активностью. Использование ГКС в ряде случаев является необходимым, единственным решением при МВ. Пероральные ГКС улучшают функцию легких (при дозе преднизолона 1-2 мг/кг с

длительностью применения до 4-5 лет), их использование при МВ ограничивается серьезными побочными эффектами [35]:

- частые, неопасные для здоровья и жизни, дозозависимые: экзогенный гиперкортицизм (увеличение аппетита, прибавка веса, кожно-трофические изменения, истончение, сухость кожи, стрии, угри, усиление капиллярного рисунка), лейкоцитоз, гипокалиемия, гепатомегалия;
- нечастые, зависят от индивидуальных особенностей, генетической и конституциональной предрасположенности: подавление функции коры надпочечников и продукции АКТГ, инфекционные осложнения, повышение АД, остеопороз, язвенный процесс в желудочно-кишечном тракте, гипергликемия и глюкозурия, психические расстройства, миопатия, катаракта, задержка роста.

Для минимизации данных эффектов используются ингаляционные кортикостероиды (ИГКС) [34, 9, 10].

**Показания к применению ИГКС:** сочетание МВ с бронхиальной астмой, гиперреактивностью бронхов, наличие аллергического ринита. Применяют беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат в форме монотерапии или в комбинации с  $\beta_2$ -агонистами различной длительности действия (формотерол, салметерол, салбутамол). Используются дозы, рекомендованные при данных заболеваниях в различных видах ингаляционного применения.

**Пероральное применение ГКС** при легочной и смешанной формах МВ может быть рекомендовано при [34, 9, 10]:

- тяжелое течение МВ с частыми обострениями, выраженной дыхательной недостаточностью;
- обструктивный синдром, рефрактерный к действию  $\beta_2$ -агонистов;
- при воспалении с образованием ателектазов в легких;
- аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА).

**Методика назначения преднизолона:** из расчета 1 (1-2) мг/кг фактического веса, внутрь в течение 15-20 дней; скорость снижения определяется исходной дозой: при 15 мг/сут и более снижение по 1-1,25 мг 1 раз в 3-4 дня; с 15-10 мг/сут снижение по 1-1,25 мг 1 раз в 5-7 дней; при необходимости более длительной терапии - альтернирующий курс приема преднизолона.

#### **Витамины:**

- Токоферол ацетат 100 мг, капсула;
- Колекальциферол капли для приема внутрь, водный раствор 15000 МЕ/мл;
- Ретинол ацетат капсулы 5000 МЕ, 33000 МЕ.
- АкваДекс или Декас жевательные таблетки от 4 до 10 лет - 2 таблетки в день, желатиновые капсулы от 4 до 10 лет - 1 желатиновая капсула в день и суспензия внутрь от 0 до 12 месяцев - 1 мл в день, от 1 до 3 лет - 2 мл в день

#### **Рекомендуемые дозы жирорастворимых витаминов и бета-каротина для пациентов с МВ.**

**Таблица 18**

Витамины	Характеристика больных	Дозы
А	Все с ПН*	4000-10000 МЕ/сут**
Д	Все с ПН*	400 - 2000 МЕ/сут**
Е	Все: 0-6 мес	25 МЕ/сут **
	6-12 мес	50 МЕ/сут
	1-4 года	100 МЕ/сут
	4-10 лет	100-200 МЕ/сут
	Старше 10 лет	200 – 400 МЕ/сут

К	Все с ПН при патологии печени	2– 5 мг/сут 2-10 мг/сут
Бета-каротин	Все с ПН	0,5 – 1 мг/кг/сут, макс. 50 мг/сут
*ПН – панкреатическая недостаточность		
**Перевод одних единиц измерений доз витаминов в другие:		
витамин А: 1 мг = 3333,3 МЕ		
витамин Д: 1 мкг = 40 МЕ;		
витамин Е: 1 мг = 1,36 МЕ		

## Микроэлементы:

### Натрий

- 1-2 ммоль/кг веса - для младенцев риском развития дефицита натрия давать соль в небольшом количестве в течение дня, растворив в воде или соке)
- До 4 ммоль/кг – для младенцев с повышенной потребностью в натрии, проживающих в жарком климате; при наличии больших потерь жидкости (рвота, лихорадка, диарея, тахипноэ) или младенцы со стомой
- Соленая пища или капсулы хлорида натрия – для детей и взрослых пациентов при наличии стрессовых ситуаций с повышенным потоотделением

**Чтобы преобразовать ммоль в мг натрия, хлорида или хлорида натрия, умножьте ммоль на 23, 35 или 58 (молекулярные массы натрия, хлорида и хлорида натрия), соответственно. В ¼ чайной ложке соли, около 25 ммоль или 575 мг натрия.**

### Кальций

Рекомендуется, чтобы ежедневное потребление кальция соответствовало нормальным эталонным значениям для здоровых людей того же возраста (Степень доказательности: низкая)

Рекомендуется лицам с неоптимальным потреблением кальция увеличить потребление с пищей богатых кальцием продуктов, в основном молочных продуктов, и следует принимать добавки кальция, если потребление с пищей остается низким. (Степень доказательности: низкий)

Доза потребляемого кальция для лиц с МВ согласно рекомендациям, EFSA [29].

**Таблица 19**

Возраст	Доза
0- 6 месяцев	200 мг
7- 11 месяцев	280 мг
1- 3 года	450 мг
4-10 лет	800 мг
11-17 лет	1150 мг
18 - 25 лет	1000 мг
>25 лет	950 мг

### Железо

В случаях дефицита железа рекомендуется устранение основных причин воспаления и добавления железа только при сохранении дефицита. (Степень доказательности: умеренная)

Мониторинг:

Предлагается проводить мониторинг детей, подростков и взрослых пациентов ежегодно, используя определение содержания железа в сыворотке крови, различая железодефицитную анемию и хроническую анемию воспаления; если есть подозрение на дефицит железа, увеличить частоту мониторинга. (Степень доказательности: низкая)

### **Цинк**

- Младенцы и дети <2 лет и с наличием риска развития недостаточности цинка - 1 мг/кг/день (макс 15 мг/день) – длительность 6 месяцев

- дети от 2 до 18 лет и с наличием риска развития недостаточности цинка - 15 мг/день – длительность 6 месяцев

Взрослые >18 лет и с наличием риска развития недостаточности цинка - 25 мг/день – длительность 6 месяцев [43,52].

### **Перечень дополнительных медикаментов:**

• Будесонид суспензия для ингаляций 0,25 мг/мл, порошок для ингаляций дозированный 100 мкг/доза;

### **4.5. Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:**

**При муковисцидозе проводится пожизненное лечение следующими препаратами:**

**Дорназа – альфа** - муколитический раствор для ингаляций 2,5мг/2,5 мл №6, доза стандартная, по 2,5 мг (1 амп.) 1 раз в сутки, ежедневно, пожизненно, применяется без разведения ;

<b>1А</b>	<b>Микрокапсулированные панкреатические заменители</b> в кишечнорастворимой оболочке, содержащие минимикросферы 10 000ЕД, 25 000ЕД, для коррекции панкреатической недостаточности, пожизненно, ежедневно, коррекция дозы препарата индивидуальная, по показателю стеатореи в копрограмме
-----------	--

**Тобрамицин** - при хронической синегнойной инфекции по 28 дней 6 курсов в году;

Больные с МВ нуждаются в постоянном применении антибактериальных препаратов в зависимости от характера микрофлоры в респираторном тракте. В амбулаторных условиях антибиотикотерапия проводится для купирования не тяжелых обострений и профилактически у больных без признаков обострения бронхолегочного процесса. При обострении бронхолегочного процесса внутривенное введение антибиотиков начинается в стационаре, после появления положительной клинической динамики лечение продолжается в амбулаторных условиях!

**Гипертонический раствор** от 3 до 7% для ингаляции 2 раза в день постоянно.

**АкваДекс, Декас** - жевательные таблетки от 4 до 10 лет -2 таблетки в день, желатиновые капсулы от 4 до 10 лет -1 желатиновая капсула в день и суспензия внутрь от 0 до 12 месяцев - 1 мл в день, от 1 до 3 лет - 2 мл в день.

### **Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):**

- Ретинол ацетат
- Урсодезоксихолиевая кислота;
- Токоферол ацетат
- Холекальциферол

### **4.6. Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:**

**Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):**

- Ацетилцистеин раствор для ингаляции
- Амброксол гидрохлорид
- Макролиды

- Альбумин человеческий
- Амикацин
- Цефеперзон-сульбактам
- Вориканозол
- Дорназа альфа
- Ипротропия бромид
- Меропенем
- Ретинол
- Сальбутамол (Небутамол)
- Пиперациллин\тазабактам
- Панкреатин капсулы в кишечнорастворимой оболочке, содержащие минимикросферы
- Преднизолон
- Тобрамицин Токоферол ацетат
- Тикарциллин\клавуланат
- Урсодезокси-холиевая кислота
- Цефтазидим
- Цефтриаксон
- Цефепим
- Цефепим /тазобактам1 г, флакон;
- Фосфомицин (Фосфоцинео)
- Флуканозол
- Флютиказон(Небуфлюзон)
- Ig G человеческий
- Биотерол
- Лонгидаза
- Галавит
- Полиоксидоний
- Аскорил
- Флуимуцил- антибиотик (тиамфеникол)
- Маннитол

#### **Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения).**

- Будесонид
- Фосфолипиды
- Эргокальциферол
- Ципрофлоксацин
- Фторхинолоны
- Фосфомицин (Фосфоцинео)

#### **4.7. Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи:**

- Увлажненный кислород;
- Сальбутамол

**3С** Преднизолон в малых дозах помогают не только стабилизировать состояние пациента, но и улучшить функциональные и клинические показатели.

**Очень важно соблюдение санитарно-гигиенического режима при МВ (проветривание помещений, исключение контакта с инфекционными больными, чистое нательное и постельное белье и др.).**

**Специфического лечение МВ не существует. Лечение больных при муковисцидозе направлено обеспечение максимально высокого качества жизни пациента и должно осуществляться в специализированных центрах.**

#### 4.8 Другие виды лечения:

##### Другие виды лечения, оказываемые на стационарном уровне:

**1А Кинезитерапия— один из важных компонентов комплексного лечения МВ. Главная цель проведения кинезитерапии — очищение бронхиального дерева от скоплений вязкой мокроты, блокирующих бронхи и предрасполагающих к развитию инфекционных заболеваний бронхолёгочной системы.**

Наиболее часто используют следующие методики кинезитерапии:

- постуральный дренаж;
- перкуссионный массаж грудной клетки;
- активный цикл дыхания;
- контролируемое откашливание.

Кинезитерапия показана всем новорождённым и детям первых месяцев жизни, больным МВ. У грудных детей обычно применяют пассивную технику кинезитерапии, включающую:

- положения, в которых улучшается эвакуация слизи из лёгких;
- контактное дыхание;
- массаж с лёгкой вибрацией и поглаживанием;
- занятия на мяче;
- дренаж с помощью специального вибрационного жилета: у пациентов с муковисцидозом в любом возрасте (от новорожденного до взрослого).

Эффективность тех или иных методов варьирует в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов с МВ. Чем младше ребёнок, тем более пассивные методики дренирования следует использовать. Новорождённым выполняют только перкуссию и компрессию грудной клетки. По мере роста ребёнка следует постепенно вводить более активные методики, обучая пациентов технике контролируемого откашливания.

Регулярные занятия лечебной физкультурой позволяют:

- эффективно лечить и предупреждать обострения хронического бронхолёгочного процесса;
- формировать правильное дыхание;
- тренировать дыхательную мускулатуру;
- улучшать вентиляцию лёгких;
- повышать эмоциональный статус ребёнка [46].

#### Лечебная физкультура:

1. «БАНАН» положение на спине. Руки вытянуты вверх и направлены в одну сторону (влево или вправо). Туловище максимально изогнуто. Ноги вытянуты прямо и направлены в ту же сторону, что и руки.

2. «ВИНТ» Голова и верхняя часть туловища прижаты к полу, касаясь его лопатками. Руки вытянуты вверх. Нижняя часть туловища повернута набок в одну сторону (влево или вправо). Нижняя нога вытянута. Верхняя нога максимально согнута в колене.

3. «КОБРА» положение на животе. Ноги вытянуты. Руки тянутся назад до ягодиц. Затем, голова и верхняя часть туловища поднимаются вверх.
4. «УЗЕЛ» Положение сидя. Правая нога согнута в колене, направлена влево и помещена за левой коленкой. Верхняя часть туловища повернута вправо. Правая рука, в виде упора, позади ягодиц, как можно дальше влево. Кончики пальцев направлены назад. Локоть левой руки прижат к правой коленке. Затем в другую сторону.
5. «КУВЫРОК» Из положения сидя вращаться на спине назад, до тех пор, пока колени не коснутся ушей. Руки поддерживают ягодицы.
6. «ГОРКА» положение сидя на пятках. Руки назад, как упор. Варианты упражнения:
  - кончики пальцев направлены назад. Грудь приподнять вверх.
  - из положения «сидя на пятках» медленно двигаться вперед с вытянутыми руками. Ягодицы позади коленей.
7. «ЖИРАФ» Стоя на коленях, левая рука вытянута вверх. Туловище поворачивается вправо вслед за правой рукой, которая должна коснуться левой пятки. Затем, в другую сторону
8. «ПТИЧКА» В положении лежа на животе верхнюю часть туловища и голову приподнять. Одна рука вытянута вперед. Другая рука сжимает стопу противоположной стороны.

**Лечебная физкультура** для маленьких детей (от 2-х до 5-ти лет) удобно использовать упражнения: «банан», «винт», «кувырок», «горка», «жираф», «птичка».

Для более старших детей, подростков и взрослых: «кобра», «узел», «винт», «рыбка», «птичка», «кувырок».

При снижении толерантности к нагрузкам, например, во время ОРЗ, полезны упражнения, требующие наименьшего напряжения «мышц», «винт», «кувырок», «горка», «банан» [52].

**Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой неотложной помощи:** не проводятся  
**Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях:**

Частое осложнение со стороны дыхательной системы: пневмоторакс.

Проводится плевральная пункция с дренированием полости плевры по Бюлау, с целью удаления полипов носа, для устранения закупорки пищеварительной системы или для трансплантации легких или печени.

## 5. РЕАБИЛИТАЦИЯ И ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Первичная диагностика и подбор терапии осуществляется в условиях специализированного пульмонологического стационара или отделения (пациенты с нетяжелым течением, особенно при катamnестическом наблюдении могут быть госпитализированы и в дневной стационар). Длительность пребывания 14-21 день.

### 5.1. Профилактические мероприятия:

- санация очаговых инфекций.

**Обязательно использование соответствующих мер профилактики инфекций как у пациентов, так и медработников при работе с пациентами МВ. Контакты между пациентами МВ должны быть сведены к минимуму.**

### 5.2. Дальнейшее ведение:

Таблица 20.

#### План амбулаторного осмотра больного МВ в поликлинике

Виды обследования	Частота проведения
Консультация пульмонолога	1 раз в 3 месяца
Консультация гастроэнтеролога	1 раз в 3 месяца

Консультация гепатолога	1 раз в год
Консультация лор-врача	1 раз в год
Антропометрия (рост, масса тела, расчет масса-ростового соотношения)	1 раз в 3 месяца
Посев мокроты ( при невозможности собрать мокроту - мазок с задней стенки глотки)	1 раз в 3 месяца, дополнительно при признаках обострения бронхолегочного процесса
Клинический анализ крови	1 раз в 3 месяца, дополнительно при признаках обострения бронхолегочного процесса
Общий анализ мочи	1 раз в 3 месяца
Копрология	1 раз в 3 месяца
Фекальная эластаза	По показаниям
Биохимическое исследование крови (печеночные пробы, протеинограмма, электролиты, глюкоза)	1 раз в год
Определение функции внешнего дыхания (ФВД)	1 раз в 3 месяца, дополнительно при признаках обострения бронхолегочного процесса
Определение сатурации кислорода	1 раз в 3 месяца, дополнительно при признаках обострения бронхолегочного процесса
Рентгенограмма органов грудной клетки	1 раз в год
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	1 раз в год
Глюкозотолерантный тест	1 раз в 2 года детям старше 10 лет

Таблица 21.

**Виды спорта, разрешенные и запрещенные у больных муковисцидозом.**

<b>Разрешено</b>	<b>Запрещено*</b>
Плавание	Коньки
Бег	Тяжелая атлетика
Езда на велосипеде	Футбол
Лыжи	Хоккей Бадмингтон
Большой и малый теннис Верховая езда	Прыжки в воду Регби
Йога Ушу	Дзюдо Баскетбол
Волейбол	Мотоспорт
Гольф	
Туризм	

\*Примечание: эти виды спорта запрещены в связи с опасностью, повышенной травматизации, следствием которой является длительный период ограничения физической активности, что крайне неблагоприятно сказывается на дренажной функции легких.

### 5.3. Вакцинация детей с муковисцидозом

Муковисцидоз является прямым показанием для проведения профилактических прививок в рамках Национального календаря.

**Муковисцидоз не является противопоказанием для проведения профилактических прививок.**

Известно, что дети с муковисцидозом являются группой риска по развитию инфекционных заболеваний и носительству таких микроорганизмов, как *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, мукоидных и немучоидных форм *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cerasia*. Высока распространенность среди этих детей сопутствующей хронической патологии, усугубляющей тяжесть течения инфекции и предрасполагающей к возникновению различных осложнений. Профилактика инфекций у пациентов с МВ должна осуществляться не эпизодически, а путем планомерного выполнения мероприятий, предупреждающих распространение инфекции, а также мер, повышающих общую и специфическую сопротивляемость организма. Эффективным средством в предупреждении инфекционной заболеваемости является вакцинопрофилактика.

Кроме прививок Национального календаря, дополненного вакцинацией против пневмококковой и гемофильной инфекции, детей с МВ целесообразно прививать от:

- менингококковой инфекции (с 2 лет);
- гепатита А;
- ветряной оспы (с 12 месяцев);
- ротавирусной инфекции (с 6 недель);
- Актуальность ежегодной вакцинации против гриппа сохраняется [47].

### ПРИВЕРЖЕННОСТЬ

Муковисцидоз – это заболевание, эмоционально разрушительное как для самих пациентов, так и для членов их семей. Кроме того, пожизненное лечение и побочные эффекты, вызванные приемом препаратов, могут способствовать развитию депрессии, тревожности и способствовать еще большему отрицательному влиянию на приверженность пациентов. С учетом катастрофических последствий муковисцидоза для здоровья общества, ответственность за успешное обеспечение качества жизни ложится на работников программы здравоохранения, врачей и самих пациентов. Слабая приверженность лечению может привести к угрозе жизни пациентов, повышение приверженности должно стать первоочередной задачей в борьбе за здоровье населения.

#### Общий подход к проблемам приверженности

При первом признаке плохой приверженности лечению следует оценить ситуацию и выявить причины.

#### Необходимо учитывать следующие факторы:

- Купирование нежелательных явлений (побочных эффектов);
- Санитарное просвещение, повышение осведомленности о муковисцидозе и объяснение важности приверженности лечению;
- Финансовые затруднения;

Существует две основные категории низкой приверженности: пропуск большого количества доз или отказ от приема определенного препарата (или препаратов).

### **Пропуск большого количества дней лечения**

Некоторые пациенты принимают препараты не постоянно или с перерывами. Причиной могут служить финансовые затруднения, сезонная трудовая миграция или социальные факторы, новые или не исчезающие побочные эффекты, а также потеря надежды на излечение.

### **Алгоритм действий:**

**Родители пациента пропустили две недели, если возраст ребенка до 3х мес. (во всех случаях):**

- Медсестра звонит родителям пациента, чтобы узнать причину неявки;
- Медсестра информирует врача
- Врач и консультант проводят осмотр пациента;
- Врач СВП должен обсудить с родителями пациента причину и последствия пропуска лечения;
- Для пациентов, которые живут далеко, можно временно организовать лечение в других районных кабинетах. Данным вопросом занимается педиатр;
- Медсестра информирует районного педиатра.

**Родители пациента пропустили три месяца, если возраст ребенка старше года (во всех случаях):**

- Представить случай на консилиум для обсуждения возможного повышения приверженности (обсуждение причин отсутствия приверженности и мер по ее повышению);
- Если, несмотря на постоянное консультирование и принятие мер по исправлению ситуации, пациент пропустил более три месяца, случай следует представить на консилиум для обсуждения;

### **Отказ от приема определенных препаратов**

Пациент имеет право отказаться от лечения. Вне зависимости от обоснованности причин с медицинской точки зрения, необходимо относиться к ним серьезно и избегать осуждения. Отказ от приема одного препарата или всей дозы часто является признаком неэффективного лечения. Отказ также может возникнуть из-за непонимания пациентом необходимости в соблюдении полного режима лечения.

Как правило, следует рекомендовать пациентам не отказываться от приема одного препарата. Если такая ситуация возникла два раза и более, врач и медицинская сестра по поддержке приверженности лечению, должны обсудить ее с пациентом. Причины отказа от лечения, а также действия или меры, предпринятые для решения проблемы, следует записать в карту пациента. Пациент заполняет форму отказа.

### **Алгоритм действий:**

- Медсестра должна постараться определить причины отказа от полной дозы или отдельного препарата;
- Затем медицинская команда должна вместе с пациентом определить возможную помощь в приеме всех препаратов; возможно, потребуется корректировка дозировки согласно протоколу по лечению;
- Решения о более интенсивном лечении побочных эффектов, усилении консультационной поддержки, а также, в некоторых случаях, о коррекции режима лечения или доз принимаются на консилиуме;
- Вопросы касательно оптимизации купирования побочных эффектов необходимо обсуждать на консилиуме до рассмотрения вопроса об изменении режима лечения;

**Примечание: в случае если врач, медсестра и консультант испробовали все меры по улучшению приверженности и продолжению лечения, но пациент отказывается получать лечение безопасным способом, консилиум может принять решение о прекращении лечения.**

### **Возобновление лечения после потери для последующего наблюдения и отказа от лечения**

В некоторых случаях пациенты, которые ранее были потеряны для наблюдения или отказались от лечения, могут захотеть возобновить лечение. Эти случаи необходимо представить на консилиум.

### **Ведение пациентов при неэффективном лечении**

У некоторых пациентов может отсутствовать положительная динамика при лечении (клинические признаки, рентгенография, конверсия по посеву мокроты). Такие случаи необходимо проверить на развитие дополнительной лекарственной устойчивости, эффективность лечения и возможное усиление режима.

### **Возможные причины отсутствия динамики:**

- Отсутствие приверженности лечению;
- Устойчивость к другим препаратам режима лечения
- Развитие дополнительной устойчивости;
- Распространенность процесса, что приводит к более медленному, чем ожидалось, улучшению;
- Наличие сопутствующих заболеваний (ВИЧ, сахарный диабет), которые не контролируются соответствующим образом, или низкая всасываемость препаратов.

### **Признаки неэффективности лечения («Безуспешное лечение») включают в себя:**

- Сохранение положительных результатов анализа мазка и культуры в течение 10 месяцев лечения;
- Отсутствие возможности добавить два препарата, которые не использовались ранее;
- Тяжелые, не поддающиеся лечению, побочные эффекты;
- Общее ухудшение клинического состояния;
- Продолжающееся снижение массы тела;
- Обострение дыхательной недостаточности.

Как только медицинский консилиум определил, что лечение пациента неэффективно и на данный момент альтернативные схемы лечения отсутствуют, лечение муковисцидоза для данного пациента должно быть прекращено. Это делается для того, чтобы освободить пациента от дальнейшего бремени ненужных побочных эффектов и избежать развития дополнительной лекарственной устойчивости.

Пациенту и его семье должна оказываться психологическая помощь, и пациент должен иметь возможность находиться на стационарном лечении или вернуться домой. Можно предложить пациенту паллиативный уход на дому с посещениями врача и обеспечением домашнего инфекционного контроля или уход в палате паллиативной помощи.

### **Паллиативный уход**

Ведение пациентов после неэффективного лечения и при отсутствии других вариантов терапии должно состоять из соответствующей психологической помощи, просвещения семьи и медицинской паллиативной терапии.

Паллиативный уход может осуществляться на дому, или в стационарах, где имеются соответствующие койки паллиативного ухода. Стационарный уход должен включать в себя мониторинг общего состояния пациента, а также уход.

### **Паллиативное лечение предполагает:**

- облегчение боли и других неприятных симптомов;
- помощь пациенту во взгляде на жизнь и смерть, как на нормальные процессы;
- стремление не ускорять и не замедлять наступление смерти;
- учет психосоциальных и духовных аспектов в системе лечения;
- помощь пациенту в ведении активной жизни до момента смерти;
- помощь семье (справиться с тяжелой утратой);
- использование команды (друзья, родственники, специалисты, психологи);
- паллиативное лечение проводится как в специализированных центрах, так и на дому у пациентов.

Пациент и его семья должны получать реалистическую информацию о болезни. Пациент, который ежедневно борется за жизнь, имеет право умереть безболезненно и достойно. В эти последние дни следует максимально оградить пациента от болезненных процедур (в обычной ситуации режимы терапии при МВ достаточно агрессивны). Насколько это возможно в такой трагичной ситуации следует обеспечить максимальный комфорт пациенту.

### **Паллиативный уход в стационаре должен включать:**

- Психологическую поддержку;
- Симптоматическое лечение (доступное по программе лечения муковисцидоза);
- Сестринский уход;
- Дополнительное питание;
- Кислород может понадобиться для облегчения симптомов дыхательной недостаточности.

### **Паллиативный уход на дому осуществляется участковым врачом и участковой медицинской сестрой и должен включать:**

- Психологическую поддержку;

- Симптоматическое лечение (доступное по программе лечения муковисцидоза);
- Сестринский уход;
- Необходимо обсуждать желания пациента или родителей касательно места его пребывания, духовных и семейных потребностей;
- Следует поддерживать соблюдение инфекционного контроля;

### **Каковы основные элементы поддержки родителей, пост-диагностика.**

Диагностика МВ для большинства проводится скринингом новорожденных, который направлен на минимизирование заболеваемости и смертности. Все же потенциальные недостатки должны быть признаны и адресованы [2,4]. Диагностика МВ является травматической, особенно для здорового ребенка. Родители могут испытывать недоверие и отстраненность от диагноза, которая может длиться намного дольше первых нескольких недель [2,29]. Превентивная консультация и эмоциональная поддержка должны быть предложены родителям больных детей с муковисцидозом для оценки информации, информирование в правильности постановки диагноза, стиля выживания, потребности в поддержке и ресурсах. Родители должны заниматься образованием своего ребенка, обеспечивая баланс между сложным состоянием здоровья и управлением, который позволяет ребенку, расти с хорошей самооценкой. Семьи должны надеяться, что их ребенок вступит во взрослую жизнь с хорошим качеством жизни и достижениями.

Ключевые задачи:

- организация лечения с ежедневной рутинной рутиной ребенка;
- помогать родителям принять и назначить лечение;
- общение с семьей и друзьями о медицинской проблеме;
- наличие психосоциального наблюдения для родителей, если требуется, в том числе проведение консультаций;
- доступная финансовая поддержка / льготы / пособия и другие источники поддержки;
- навигация в интернете и на сайтах социальных сетей для обеспечения точного получения информации о МВ и новых методах лечения; [2]

## **ГРУППЫ УЧЕТА И НАБЛЮДЕНИЯ**

### **Общие принципы**

Диспансерное наблюдение представляет собой динамическое наблюдение, в том числе необходимое обследование, за состоянием здоровья пациентов в целях своевременного выявления, предупреждения осложнений, обострения заболевания, иных патологических состояний, их профилактики, осуществления лечения и медицинской реабилитации указанных лиц, а также психосоциальной поддержки пациентов.

### **Диспансерному наблюдению подлежат:**

- Больные муковисцидозом;
- Лица с подозрением на муковисцидоз - лица, у которых при оказании медицинской помощи или проведении медицинского осмотра, диспансеризации выявлены признаки возможного

муковисцидоза, при наличии которых требуется проведение дополнительного обследования указанных лиц и (или) установление диспансерного наблюдения;

### **Права лиц, находящиеся под диспансерным наблюдением**

1. Уважительное и гуманное отношение;
2. Диагностику и лечение;
3. Санаторно-курортное лечение;
4. Пребывание в медицинских организациях, стационарах в течение срока, необходимого для обследования и (или) лечения.

### **Обязанности лиц, находящиеся под диспансерным наблюдением**

1. Соблюдение назначенных медицинскими работниками лечебно-оздоровительных мероприятий;
2. Соблюдение санитарно-гигиенических правил для больных муковисцидозом, в общественных местах.

### **Решение о прекращении диспансерного наблюдения принимает:**

1. Врачебная комиссия медицинской организации в следующих случаях:
  - если медицинская организация не может обеспечить осмотр пациента в течение сроков диспансерного наблюдения, предусмотренных стандартами, несмотря на все принимаемые меры.
2. Врач-педиатр в следующих случаях:
  - смерть пациента;
  - выезд пациента за пределы территории Республики Узбекистан, в котором указанное лицо проживало и осуществлялось его диспансерное наблюдение, в связи с изменением места жительства или на срок более 6 месяцев.

### **Задачи диспансеризации:**

- обновление базы данных о состоянии пациента при каждом посещении; – коррекция базисной терапии;
- предупреждение и амбулаторное лечение легких обострений заболевания; планирование госпитализации;
- проведение профилактических курсов внутривенной антибактериальной терапии у больных с хронической синегнойной инфекцией;
- обучение пациентов и их родителей методам самоконтроля состояния, кинезитерапии и основам фармакотерапии.

### **Диспансерное наблюдение**

3. Дети до 3-х мес - каждые 2 недели
4. 3-6 мес – 1 раз в месяц
5. 6-12 мес – 1 раз в 2 мес
6. После 12 мес – ежеквартально, при необходимости чаще.
7. Назначенные медицинскими работниками лечебно-оздоровительные мероприятия;
8. Каждые три месяца бактериологическое исследование мокроты или мазка из зева;

### **Группы диспансерного учета**

Диспансерному учету подлежат только лица, больные муковисцидозом. Учет и отчетность различных групп больных муковисцидозом (МВ) основаны на современной классификации МВ, истории предшествующего лечения МВ, бактериологического статуса и локализации заболевания

## Группа наблюдения

В группу наблюдения входят лица из так называемых **групп риска**, в связи с имеющимися заболеваниями или иными факторами риска.

## Группа повышенного риска заболеваемости МВ

- Повторные пневмонии с затяжным течением, особенно двусторонние
- Бронхиальная астма, рефрактерная к традиционной терапии
- Рецидивирующие бронхиты, бронхиолиты, особенно с высевом *Ps. aeruginosa*
- Синдром нарушенного кишечного всасывания неясного генеза
- Мекониальный илеус и его эквиваленты
- Желтуха обструктивного типа у новорожденных с затяжным течением
- Цирроз печени
- Сахарный диабет
- Гастроэзофагеальный рефлюкс
- Выпадение прямой кишки
- Нарушение роста и развития
- Задержка полового развития
- Мужское бесплодие
- Хронический синусит
- Полипы носа
- Электролитные нарушения
- Члены семей, имеющих больных МВ

## Необходимые исследования (в рамках диспансеризации)

### Первичные — для постановки диагноза (всем пациентам):

- исследование электролитов пота;
- генетическое исследование;
- исследование панкреатической эластазы кала.

## КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Таблица 22

### Организационно-технические условия оказания медицинской помощи детям с кистозным фиброзом (муковисцидозом).

Вид медицинской помощи	специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь
Возрастная группа	дети
Условия оказания медицинской помощи	стационарно, в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	плановая
Фаза заболевания, другие характеристики (при наличии)	

Таблица 23.

**Критерии качества оказания медицинской помощи детям с кистозным фиброзом (муковисцидозом).**

№	Критерий	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1.	Выполнено определение панкреатической эластазы в кале (если не проводилось в предшествующие 12 мес)	1	A
2.	Выполнено микробиологическое исследование посева флоры в мокроте (индуцированной мокроте, трахеальном аспирате)	1	B
3.	Проведена антибактериальная терапия двумя препаратами перорально и ингаляционно с целью эрадикации при первичном высеве синегнойной инфекции незамедлительно	1	B
4.	Проведена ферментозаместительная терапия препаратом панкреатина	1	B
5.	Выполнена консультация врача-гастроэнтеролога для исключения гиперацидного состояния и его коррекции при отсутствии эффекта от ферментозаместительной терапии	2	B
6.	Проведена терапия панкреатическими ферментами в дозе не выше 12 тысяч ЕД по липазе в сутки	2	B
7.	Выполнена консультация оториноларинголога при обострении хронического синусита	2	B
8.	При наличии назального полипоза проведена консультация оториноларинголога	2	B
9.	Выполнена консультация врача-трансплантолога при наличии цирроза печени и постановка в лист трансплантации	2	B
10.	Выполнена постановка чрезкожной гастростомы и проведена ночная гипералиментация при показателях веса менее 10% перцентиля	2	B
11.	Достижение показателей физического развития в границе 25-75% после коррекции нутритивного статуса	2	B
12.	Отсутствие штаммов синегнойной палочки в посевах мокроты или мазке из ротоглотки пациента после завершения курса терапии длительностью 3 месяца	1	B
13.	Отсутствие нейтрального жира в копрограмме на фоне коррекции дозы ферментозаместительной терапии	1	C

## **6.1. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома**

### **Исходы и прогноз**

МВ — хроническое неизлечимое заболевание, поэтому больные нуждаются в активном диспансерном наблюдении и непрерывном лечении.

Прогноз при муковисцидозе до настоящего времени остаётся неблагоприятным. Летальность составляет 50—60 %, среди детей раннего возраста — выше. При поздней диагностике и неадекватной терапии прогноз значительно менее благоприятный. Большое значение приобретает медико-генетическое консультирование семей, в которых есть больные муковисцидозом.

### **Порядок обновления клинического протокола**

Обновление клинических протоколов обычно происходит 1 раз в 3 года. При появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний – срок обновления сокращается. После утверждения обновленной версии прежние протоколы считаются утратившими силу.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1. Форма информированного согласие пациента (родителей) на лечение муковисцидоз

Информация для родителей пациента

Вашему ребенку был диагностирован муковисцидоз и вам назначено лечение. Вы имеете право на получение полной информации о лечении для того, чтобы узнать о преимуществах, рисках и возможных результатах лечения, и на основе полученной информации принять решение о согласии на лечение.

Продолжительность лечения

Продолжительность курса лечения пожизненное. Вы будете получать лечение амбулаторно или, если возникнет необходимость, в стационарном отделении больницы.

**Я проинформирован о наличии у меня муковисцидоза, который:**

- Является опасным заболеванием, так как может привести к тяжелой форме инвалидности или к смерти;
- Требуется пожизненного лечения.

**Для того чтобы предотвратить осложнения:**

- Необходимо начать лечение сразу после постановки диагноза.
- Курс лечения может начаться амбулаторно или в стационарном отделении больницы.
- Будет необходимо принимать много различных препаратов, которые назначит педиатр.
- Будет необходимо принимать все препараты до единой дозы без пропусков, пока лечащий врач не сообщит об окончании приема препаратов.
- В некоторых случаях само заболевание может стать причиной нежелательных явлений, которые вы не почувствуете физически сразу, поэтому с целью контроля за ходом лечения, назначаются анализы образцов крови, рентгенографическое обследование, ЭКГ как во время прохождения курса лечения, так и после завершения его.

**Если я не буду лечиться или не смогу регулярно принимать лекарства:**

- Я могу заразить окружающих меня людей (включая мою семью и детей) даже при хорошем самочувствии.
- Моя болезнь может прогрессировать, у меня может развиться устойчивость к имеющимся препаратам (т.е. заболевание станет неизлечимым), что приведет к моей смерти.

Я даю добровольное согласие на получение лечения. Решение о месте получения лечения (амбулаторное, госпитализация или на дому) будет принято совместно с моим лечащим врачом.

Решение о плане лечения и его продолжительности будет принимать мой лечащий врач совместно с консилиумом врачей.

## СОГЛАСИЕ ПАЦИЕНТА

На основании вышеизложенного, я даю согласие на лечение муковисцидоза моего ребенка. Я получил (-а) экземпляр подписанной мною формы согласия.

ФИО пациента: \_\_\_\_\_ Подпись пациента: \_\_\_\_\_ Дата: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Я считаю, что я предоставил(-а) данному пациенту всю информацию о лечении, возможных рисках и преимуществах, и полагаю, что пациент понял мои объяснения.

ФИО врача: \_\_\_\_\_ Подпись пациента: \_\_\_\_\_ Дата: \_\_\_\_\_

## Приложение 2. Лист лечебного консилиума

### ЛЕЧЕБНЫЙ КОНСИЛИУМ

Место начало лечения

Стационар      Амбулаторно

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Лечебное учреждение:

\_\_\_\_\_

Ф.И.О. больного:

\_\_\_\_\_

Адрес:

\_\_\_\_\_

Возраст: \_\_\_\_\_

Пол: \_\_\_\_\_

Вес: \_\_\_\_\_

Резистентность:

С какого года: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Диагноз больного:

\_\_\_\_\_

Генотипирование:

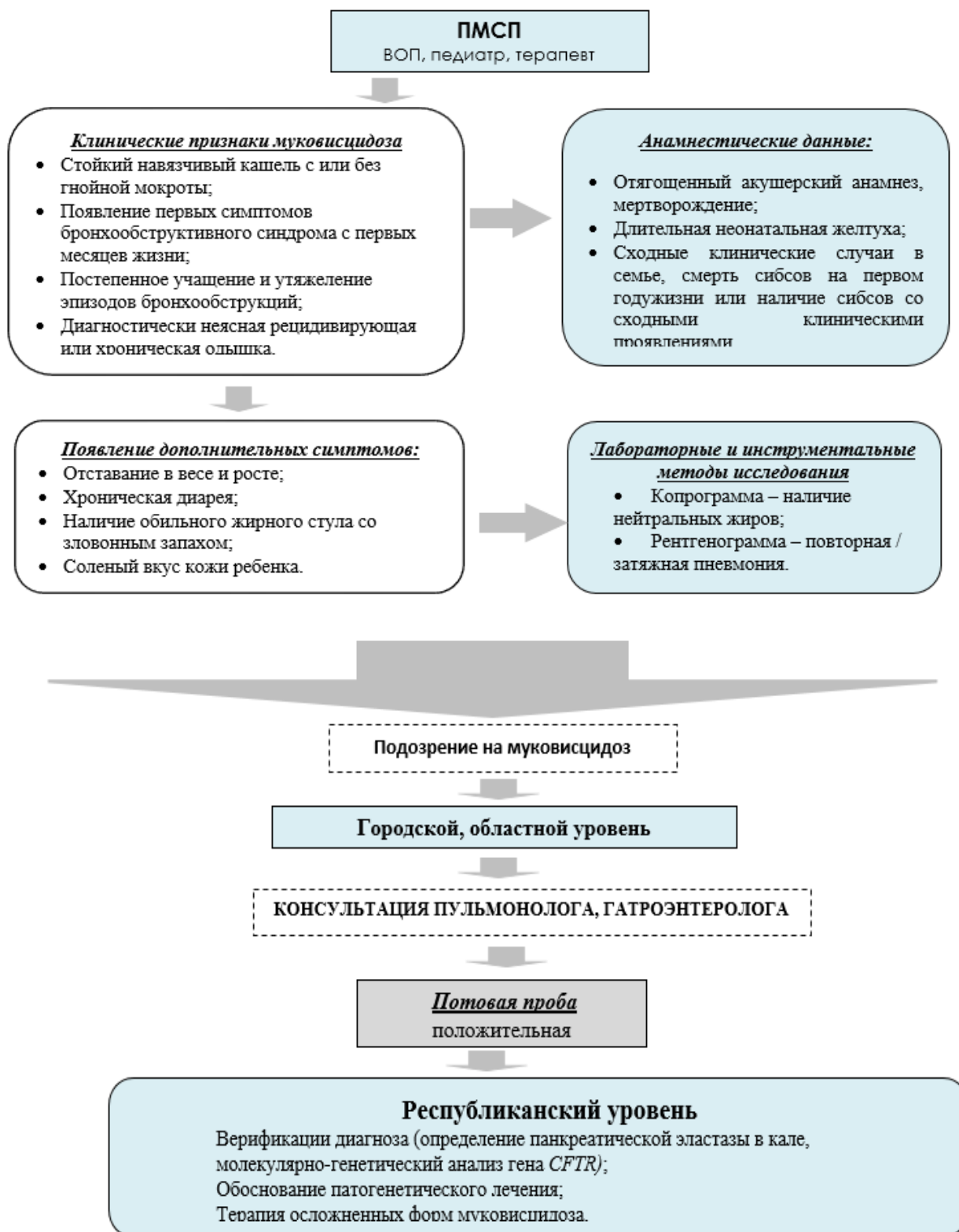
\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Дата консилиума	Обоснование проведения консилиума	Режим лечения	Дата повторного консилиума	Подпись участников

### Приложение 3.

#### Диагностический алгоритм [52]:



## Приложение 4.

### Дозировки лекарственных средств при проведении ингаляционной терапии у больных муковисцидозом (на одну ингаляцию)

Группы лекарственных средств и препараты	Формы назначения	Дозы	Примечания
<b>β2-Агонисты</b>			
Фенотерол	Раствор 0,1%	0,5–0,75 мг (10–15 капель)	Опасность тахикардии
Сальбутамол (Небутамол)	Раствор 0,1%	1–2,5 мг (1–2,5 мл)	
<b>Антихолинергические</b>			
Ипратропиум бромид (атровент)	Раствор 0,025%	0,25 мг (1 мл)	
<b>Стероиды</b>			
Беклометазондипропионат (беклазон)	ДАИ 50, 100, 250 мкг ПИ 50, 100 мкг	400–800 мкг/сут	Обычно 2 раза в день
Будесонид (пультмикорт, бенакорт)	ДАИ 100, 200 мкг ПИ 100, 200 мкг	400–800 мкг/сут	Обычно 2 раза в день, в низких дозах 1 раз в день
Флутиказон (небуфлюзон, фликсотид)	ДАИ 50, 125, 250 мкг ПИ 100, 250, 500 мкг	200–400 мкг/сут	2 раза в день
<b>Комбинированные препараты</b>			
Беродуал (беротек/атровент)	Раствор 0,05% Б. + 0,025% А.	1 мл = 20 капель	
<b>Антибиотики</b>			
Гентамицин		80 мг 2 раза в день	
Тобрамицин ТОБИ или Брамитоб	Раствор 300 мг	2 раза в день	
Колистин	Раствор	До 6 лет 0,5 млн ЕД 2 раза в день Старше 6 лет 1–3 млн ЕД 2 раза в день	

Карбенициллин	Раствор	1 г 2 раза в день	
Флуимуцил антибиотик	250 мг/ампулы 500 мг/ампулы	250–500 мг 2 раза в день	
Фузафунгин (био-парокс)	ДАИ	5 доз 4 раза в день	
Секретолитики			
0,9% раствор NaCl	Раствор	2 мл 2 раза в день	Используется реже 3 и 6% р-р
3–6% раствор NaCl	Раствор	2 мл 2 раза в день	Предварительно — бронхолитик
Гианеб 7%			
Муколитики			
Ацетилцистеин (Ингамист)	Раствор 2%	Ингаляция 2–3 мл 2 раза в день	
Амброксол	Раствор 7,5 мг/мл	1–2 мл 2 раза в день	
Дорназа альфа (Пульмозим)	Ампулы 2,5 мг	Ингаляции 1–2 раза в день ежедневно	Без растворителя!

**Примечания:** ДАИ — дозирующий аэрозольный ингалятор; ПИ — порошковый ингалятор. Европейский стандарт качества ингаляторов **EN-13544-1**.

## Приложение 5.

Информация для пациентов [47].

Муковисцидоз – генетическое заболевание, которое обусловлено мутациями в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости. В результате генетического дефекта секрет большинства желез внешней секреции сгущается, затрудняется его эвакуация. При муковисцидозе нарушен нормальный отток слизи из дыхательных путей, что приводит к застою мокроты и воспалению, поэтому у пациентов часто отмечается кашель с выделением мокроты, нередко у такого ребенка доктора выслушивают влажные и/или сухие локальные или распространенные хрипы в легких. Заболевание муковисцидоз (кистозный фиброз) характеризуется тем, что в той или иной степени в патологический процесс вовлекается весь организм, но в большей степени – органы дыхания, поджелудочная железа, печень, желчные пути, желудочно-кишечный тракт, потовые железы. Благодаря ранней диагностике и новейшим терапевтическим режимам, муковисцидоз (кистозный фиброз) давно перестал быть только педиатрической проблемой.

Адекватное своевременное и регулярное лечение, а также реабилитация способствуют улучшению прогноза и качества жизни у большинства больных. Диагностика и лечение пациентов с муковисцидозом проводится мультидисциплинарной командой, включающей врача пульмонолога, диетолога, оториноларинголога, гастроэнтеролога, психолога, физиотерапевта. Исключительно важным является ежедневное проведение мероприятий, способствующих очистке дыхательных путей. Этим техникам и методикам обучает врач физиотерапевт.

### Рекомендации.

- Следуйте любым диетическим инструкциям, предоставленным лечащим врачом вашего ребенка.
- Держите вашего ребенка подальше от пассивного курения.
- Помогите вашему ребенку выполнять упражнения, указанные лечащим врачом.
- Поощряйте ребенка быть настолько физически активным, насколько это возможно.
- Дайте лекарства только в соответствии с указаниями врача вашего ребенка.
- Если вашему ребенку был назначен антибиотик, дайте его в соответствии с указаниями лечащего врача. Не прекращайте давать антибиотик, даже если ваш ребенок начинает чувствовать себя лучше.

**ПОСТАНОВЛЕНИЕ ПРЕЗИДЕНТА РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН №ПП-4440 07.09.2019**

**«О МЕРАХ ПО ДАЛЬНЕЙШЕМУ УЛУЧШЕНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ И СОЦИАЛЬНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С РЕДКИМИ (ОРФАННЫМИ) И ДРУГИМИ НАСЛЕДСТВЕННО-ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ»**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis (Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group, Third Edition), Cystic Fibrosis Trust, May 2009. – P.1,0 – 9,4.
2. Alistair J.A. Duff, Scott C. Bell et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision Carlo Castellani, *Journal of Cystic Fibrosis* 17 (2018) 153–178
3. C. Williams, R. Ranjendran, G. Ramage Pathogenesis of Fungal Infections in Cystic Fibrosis. *Curr Fungal Infect Rep* 2016; 10:163–169.
4. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros* 2009; 8:153–73.
5. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis Royal Brompton Hospital, 7th edition, 2017.
6. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic fibrosis. [www.rbht.nhs.uk/children](http://www.rbht.nhs.uk/children) of 2014 6th edition.
7. Consensus document outlining standards of care and food practice for physiotherapy. Laboratory Standards for Processing Microbiological Samples from People with Cystic Fibrosis. First edition. September 2010.
8. Consensus report. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. – *J. of Cystic Fibrosis*. - 2004.-№3.- P.67-91.
9. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 957–69.
10. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. Guideline Summary/ NGC:009821, 2013 Apr 1 <https://www.guideline.gov/summaries/summary/45307>.
11. De Groot R, Hack BD, Weber A, et al. Pharmacokinetics of ticarcillin in patients with cystic fibrosis: a controlled prospective study. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1990; 47:73–8.
12. Debray D. Et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease // *J. Cyst. Fibros.* 2011. Vol. 10. P. S29–S36.
13. F. Ratjen, A. Munck, P. Kho, G. Angyalosi Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax*. 2010 ;65 (4): 286- 291.
14. G. Taccetti, E. Bianchini, L. Cariani. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: A randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax*. 2012; 67 (10) :853-859. 48
15. Guss AM, Roeselers G, Newton ILG, et al. Phylogenetic and metabolic diversity of bacteria associated with cystic fibrosis. *The ISME Journal*. 2011; 5 (1): 20–9.
16. Heubi JE, Schaeffer D, Ahrens RC, Sollo N, Strausbaugh S, Graff G, Jain R, Witte S, Forssmann K. Safety and efficacy of a novel microbial lipase in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis: a randomized controlled clinical trial. *J Pediatr*. 2016; 176: 156-61.
17. KR, Chmiel JF, Konstan MW. *Paediatr Drugs*. The role of inhaled corticosteroids in the management of cystic fibrosis. 2009; 11 (2): 101-13.
18. Lambiase A, Catania MR, Del Pezzo M, Rossano F, Terlizzi V, Sepe A, Raia V. *Achromobacter* spp. respiratory tract infection in cystic fibrosis patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2011 Aug; 30 (8): 973-980.
19. Lands LC, Milner R, Cantin AM, Manson D, Corey M. High-dose ibuprofen in cystic fibrosis: Canadian safety and effectiveness trial. *J Pediatr*. 2007; 151: 249-54.
20. LaRusch J, Jung J, General IJ, Lewis MD, Park H W, Brand R E, Gelrud, A, Anderson M A, Banks PA, Conwell D, Lawrence C, Romagnuolo J, Baillie J, Alkaade S, Cote G, Gardner TB, Amann ST, Slivka A, Sandhu B, Aloe A, Kienholz ML, Yadav D, Barmada MM, Bahar I, Lee MG, Whitcomb DC. Mechanisms of CFTR functional variants that impair regulated bicarbonate permeation and increase risk for pancreatitis but not for cystic fibrosis. *PLOS Genetics*. 2014; 10 (7): e1004376 (1-15).
21. Littlewood JM, Wolfe SP. Control of malabsorption in cystic fibrosis. *Paediatr Drugs*. 2000; 2 (3): 205-22. 13.

22. M. Pihet, J. Carrere, B. Cimon, D. Chabasse, L. Delhaes, F. Symoens, J. P. Bouchara. Occurrence and relevance of filamentous fungi in respiratory secretions of patients with cystic fibrosis—a review. *Medical Mycology* 2009;
23. M.Sinaasappel, M.Stern, J.Littlewood, S.Wolfe, G.Steinkamp, HarryG.M. Heijerman. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibrosis*. 2002 (1): 51–75.
24. Mann HJ, Canafax DM, Cipolle RJ, et al. Increased dosage requirements of tobramycin and gentamicin for treating *Pseudomonas pneumonia* in patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1985; 1: 238–43.
25. Massimo Conese, Mario Romano, Maria Lucia Furnari, Elena Copreni, Ida De Fino, Francesca Pardo, Luis V. J. Galiotta. New Genetic and Pharmacological Treatments for Cystic Fibrosis. *Current Pediatric Reviews*, 2009, 5: 8-27.
26. Mayer-Hamblett N, Kronmal RA, Gibson RL, et al. Initial *Pseudomonas aeruginosa* treatment failure is associated with exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2012; 47 (2): 125–34.
27. McCool FD, Rosen MJ. Nonpharmacologic Airway Clearance Therapies; ACCP Evidence-Based. *Chest*. 2006;129:250-259.
28. Munck A, Mayell SJ, Winters V, Shawcross A, Derichs N, Parad R, Barben J, Southern K W. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. *J Cyst Fibros*. 2015; 14 (6): 706-713.
29. Nobili RM, Duff AJA, Ullrich G, Smrekar U, Havermans T, Bryon M, et al. Guiding principles on how to manage relevant psychological aspects within a CF team: interdisciplinary approaches. *J Cyst Fibros* 2011;10: S45–52.
30. P.A. Flume, P.J. Mogayzel, K.A. Robinson Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Treatment of Pulmonary Exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 802–808.
31. P.J. Mogayzel, E.T. Naureckas, K.A. Robinson Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187: 680–689.
32. Pukhalsky AL, Shmarina GV, Kapranov NI, Kokarovtseva SN, Pukhalskaya D, Kashirskaja NJ. Antiinflammatory and immunomodulating effects of clarithromycin in patients with cystic fibrosis lung disease. *Mediators Inflamm* 2004; 13: 111-7.
33. Rogers GB, Carroll MP, Serisier DJ, Hockey PM, Jones GR, Bruce KD. Characterization of bacterial community diversity in cystic fibrosis lung infections by use of 16S ribosomal DNA terminal restriction fragment length polymorphism profiling. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5176–5183.
34. Ros M., Casciaro R., Lucca F., Troiani P., Salonini E., Favilli F., Quattrucci S., Sher D., Assael B.M. Hyaluronic Acid improves the tolerability of hypertonic saline in the chronic treatment of cystic fibrosis patients: a multicenter, randomized, controlled clinical trial. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2014; 27 (2): 133–7.
35. S.Ziesing, S.Suerbaum, L.Sedlace. Fungal epidemiology and diversity in cystic fibrosis patients over a 5-year period in a national reference center *Medical Mycology* 2016; 54: 781–786
36. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290: 1749-56.
37. Schluchter MD, Konstan MW, Xue L, Davis PB. Relationship between high-dose ibuprofen use and rate of decline in FEV1 among young patients with mild lung disease in the CFF Registry. *Ped. Pulmunol.*2004; Suppl. 27: 322.
38. Shruti M. Paranjape and Peter J. Mogayzel. *Pediatrics in Review* May 2014, 35 (5) 194-205; DOI: <https://doi.org/10.1542/pir.35-5-194>
39. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S., Bryon M., Duff A., Flume P., Kashirskaya N., Munck A, Ratjen F., Schwarzenberg S.J., Sermet-Gaudelus I., Southern K.W., Taccetti G., Ullrich G., Wolfe S. European cystic fibrosis society standart soft care working group. Best practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (1): 23-42. <https://www.ecfs.eu/ecfs-standards-care/references> (дата обращения – 31.12.2016).
40. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Cystic Fibrosis in the UK. Second edition. December 2011.

41. Standards of Care and Good Clinical Practice for the Physiotherapy Management of Cystic.Fibrosis. Second edition. June 2011.
42. Tunney MM, Field TR, Moriarty TF, Patrick S, Doering G, Muhlebach MS, Wolfgang MC, Boucher R, Gilpin DF, McDowell A, Elborn JS. Detection of anaerobic bacteria in high numbers in sputum from patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 1;177(9):995- 1001.
43. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Dimitri Declercq D, Morton A, Pancheva R, Robberecht E, Stern M, Wolfe S, Schneider SM, Wilchansky M. ESPEN-ESPGHAN guidelines on nutrition care for infants, children and adults with cystic fibrosis. *Clinical Nutrition*. 2016; 35: 557-77.
44. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb SB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation
45. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Симонова О.И., Каширская Н.Ю., Рославцева Е.А., Горинова Ю.В., Красовский С.А., Селимзянова Л.Р. Современные представления о диагностике и лечении детей с муковисцидозом *Педиатрическая фармакология* .2015 том 12. № 5
46. Баранов А.А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с кистозным фиброзом (муковисцидозом) Россия, 2015.
47. Е.И. Кондратьева, Н.Ю. Каширская, Н.И. Капранов. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» Российское общество медицинских генетиков Российское респираторное общество Союз педиатров России Общероссийская общественная организация «Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом». Москва,2016г.
48. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. В кн.: Хронические заболевания легких у детей. Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л., ред. – М.: Практика, 2011: 94-107.
49. Капранов. Кистозный фиброз (муковисцидоз) у детей. Клинические рекомендации, 2016 год, Союз педиатров России.
50. Клинические рекомендации «Алгоритмы медицинской помощи больным сахарным диабетом». 7-й вып. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 2015. С. 112.
51. Клинические рекомендации, основанные на доказательной медицине: пер. с англ./ под ред. И.Н. Денисова, В.И. Кулакова, Р.М. Хаитова. - м.: Гэотар-Мед, 2001. - 1248 с.
52. Клинический протокол диагностики и лечения муковисцидоза МЗРК-2018
53. Красовский С.А, Каширская НЮ, Черняк АВ и др. Генетическая характеристика больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным Национального регистра (2014 г.). *Пульмонология*. 2016; 26 (2): 133-151.
54. Красовский С.А., Самойленко В.А., Амелина Е.Л. Муковисцидоз: диагностика, клиника, основные принципы терапии. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология* 1\*2013 С.42-46.
55. Муковисцидоз. Под редакцией Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. МЕДПРАКТИКА-М.: 2014. 672 с.
56. Орлов А.В., Симонова О.И., Рославцева Е.А., Шадрин Д.И. Муковисцидоз (клиническая картина, диагностика, лечение, реабилитация, диспансеризация): учебное пособие для врачей. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2014. — 160 с.
- Протоколы заседаний Объединенной комиссии по качеству медицинских услуг МЗ РК, 2018
57. Рагнар Ханас, Ким С. Донахью, Джорджианна Клингенсмит, Питер Д.Ф. Свифт. Консенсус ISPAD по клинической практике, 2009. С. 233.
58. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2014 год. – М.: Медпрактика-М, 2015.
59. Рославцева Е.А., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Симонова О.И. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни. М.: Союз педиатров России, 2011: 48, 49.
60. Шамсиев Ф.М., Мирсалихова Н.Х., Узакова Ш.Б., Абдуллаева М.К.,Зуфарова Н.И. Клинико-диагностические особенности детей, больных муковисцидозом. *Журнал инфекция, иммунитет и фармакология*. Ташкент-2019. -№3. -С.108-117.
61. Шамсиев Ф.М., Мирсалихова Н.Х., Узакова Ш.Б., Зуфарова Н.И. *Педиатрия Научно-практический журнал* Ташкент-2019. -№4. -С.70-76.
62. Шерман В.Д. и др. Современный алгоритм диагностики Муковисцидоза, *Педиатрия* №4, 2015, стр. 69-74

63. Шерман В.Д., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Капранов Н.И., Амелина Е.Л., Красовский С.А., Петрова Н.В., Поляков А.В., Иващенко Т.Э., Павлов А.Е., Зинченко Р.А., Гинтер Е.К., Куцев С.И., Одиноква О.Н., Назаренко Л.П., Ашерова И.К., Гембицкая Т.Е., Ильенкова Н.А., Каримова И.П., Мерзлова Н.Б., Намазова-Баранова Л.С., Неретина А.Ф., Никонова В.С., Орлов А.В., Протасова Т.А., Семькин С.Ю., Сергиенко Д.Ф., Симонова О.И., Шабалова Л.А. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия раздел «Диагностика муковисцидоза» (печатается с сокращением). Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. 2017; 96 (2): 90-98.