Министерство здравоохранения Российской Федерации

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И. И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**А. В. Орлов, О. И. Симонова, Е. А. Рославцева,
Д. И. Шадрин**

МУКОВИСЦИДОЗ (КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, РЕАБИЛИТАЦИЯ, ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ)

Учебное пособие для врачей

2-е издание, дополненное и переработанное

**Санкт-Петербург
Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова
2014**

УДК 616.37-003.4-004.1-06:616.24
М90

М90 **Муковисцидоз (клиническая картина, диагностика, лечение, реабилитация, диспансеризация):** учебное пособие для врачей / А. В. Орлов, О. И. Симонова, Е. А. Рославцева, Д. И. Шадрин. — СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2014. — 160 с.: ил.

Авторы:

Орлов А. В. — канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, зав. отделением пульмонологии ДГБ Святой Ольги, Санкт-Петербург.

Симонова О. И. — д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения пульмонологии и аллергологии НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, Москва.

Рославцева Е. А. — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, Москва.

Шадрин Д. И. — старший преподаватель кафедры профилактической, спортивной медицины и ЛФК Национального государственного университета физической культуры, спорта и здоровья имени П. Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург.

Рецензент: д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России ***Желенина Л. А.***

Издание осуществлено при содействии медицинского учреждения «Детский хоспис».

В пособии рассматривается современное состояние проблемы муковисцидоза, приводятся основные принципы лечения муковисцидоза, методы самоконтроля пациента. В приложениях представлены дозы лекарственных средств.

Учебное пособие предназначено для врачей, занимающихся проблемой муковисцидоза, инструкторов ЛФК, диетологов.

Утверждено в качестве учебного пособия
Методическим советом ГБОУ ВПО
СЗГМУ им. И. И. Мечникова,
протокол № 2 от 06.12.2013 г.

© Коллектив авторов, 2014
© Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

Условные сокращения 5
Введение 6
Глава 1. Этиология и патогенез 8
1.1. Генетические аспекты муковисцидоза 8
1.2. Генная терапия муковисцидоза 11
1.3. Патогенетическая терапия муковисцидоза 12
Глава 2. Классификация и клиническая картина муковисцидоза 15
2.1. Классификация муковисцидоза 15
2.2. Оценка тяжести заболевания 17
2.3. Клиническая картина муковисцидоза 22
Глава 3. Диагностика и прогноз муковисцидоза 27
3.1. Лучевая диагностика муковисцидоза 27
3.2. Роль эндоскопических методов 30
3.3. Лабораторные критерии муковисцидоза 31
3.4. Пренатальная диагностика муковисцидоза 37
3.5. Скрининг новорожденных на муковисцидоз 39
3.6. Прогноз заболевания 40
Глава 4. Лечение муковисцидоза, реабилитация и профилактика ... 43
4.1. Принципы лечения больных с муковисцидозом 43
4.2. Базисная (ежедневная) терапия 44
4.3. Лечение в условиях стационара 75
4.4. Лечение осложнений муковисцидоза 89
4.5. Хирургические аспекты муковисцидоза 95
4.6. Медицинский уход и лечение в терминальных ситуациях ... 96
4.7. Диспансерное наблюдение 98
4.8. Реабилитация больных муковисцидозом в санаторно-курортных условиях 102
Рекомендуемая литература 108
Тестовые вопросы 110
Клинические задачи 114

Приложения 121
Алгоритм выбора лечебного питания у больных муковисцидозом различного возраста 121
Рекомендуемые дозы жирорастворимых витаминов и бета-каротина для больных муковисцидозом 124
Диетологические рекомендации по ведению больных муковисцидозом в зависимости от их физического статуса ... 125
Состав микросферических ферментов 126
Дозировки лекарственных средств при проведении ингаляционной терапии у больных муковисцидозом (на одну ингаляцию) 126
Выбор антимикробных препаратов в зависимости от выделяемых возбудителей 128
Дозы антибиотиков, применяемые у больных муковисцидозом 128
Антимикотические препараты 131
Антибактериальная терапия при высеве *Burkholderia cepacia* ...132
Индивидуальный план реабилитации пациентов с муковисцидозом 132
Выбор системы нагрузок для пациентов по клиническим показателям 133
Распределение физической нагрузки по медицинским группам 134
Характеристика двигательных режимов для больных муковисцидозом 134
Максимальная (пиковая) ЧСС во время занятий 135
Формы (занятия) и средства лечебной физкультуры и массажа у детей раннего возраста 137
Комплекс упражнений для детей первого полугодия жизни 141
Комплекс упражнений для детей второго полугодия жизни 144
Комплекс упражнений для детей второго года жизни 148
Комплекс упражнений для детей третьего года жизни 153
Симптомы, требующие экстренной консультации специалиста или госпитализации в специализированное отделение 156
Режимные мероприятия в стационаре 157

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АТ — антибактериальная терапия
ГТ — генная терапия
ДКТ — длительная кислородотерапия
ЖЕЛ — жизненная емкость легких
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИПР — индивидуальный план реабилитации
КЗТ — кинезитерапия
КОС — кислотно-основное состояние
КТ — компьютерная томография
МВ — муковисцидоз
$ОФВ_1$ — объем форсированного выдоха за 1 секунду
ПЖ — поджелудочная железа
Пфл — пикфлоуметрия
РНП — разность назальных потенциалов
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФВД — функция внешнего дыхания
ФГДС — фиброгастродуоденоскопия
ЭКГ — электрокардиография
ЭхоКГ — эхокардиография

CFTR — трансмембранный регуляторный белок муковисцидоза
E1 — панкреатическая эластаза кала 1
SpO_2 — сатурация кислорода, измеренная методом пульсоксиметрии

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (кистофиброз поджелудочной железы) — часто встречающееся генетически детерминированное заболевание, характеризуется поражением всех экзокринных желез жизненно важных органов и систем организма, отличается обычно тяжелым течением и прогнозом, наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Это заболевание характеризуется распространенным поражением экзокринных желез, кистозным перерождением поджелудочной железы (ПЖ), поражением желез кишечника и дыхательной системы из-за закупорки их выводящих протоков вязким секретом, что вызвано изменениями функций хлорных каналов мембран эпителиальных клеток.

При этом заболевании в той или иной степени вовлекается в патологический процесс весь организм, но в большей степени — органы дыхания, пищеварительный тракт, печень, поджелудочная железа, желчные пути, потовые железы и половые органы (особенно у лиц мужского пола). Ведущим в клинической картине является поражение двух систем организма человека: бронхолегочной и пищеварительной, которое определяет исход заболевания.

Частота МВ в разных популяциях, нациях и этнических группах варьирует, составляя в среднем 1 : 2–4,5 тысячи новорожденных в европейских странах. У представителей негроидной расы частота МВ в среднем ниже и составляет 1 : 7 тысяч новорожденных, а у желтой расы данное заболевание встречается значительно реже (1 : 100 000 и менее). Распространенность в России ниже, чем в европейских странах. По данным обследования населения в Москве и Санкт-Петербурге распространенность МВ составляет 1 : 8–10 тысяч новорожденных. По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения, ежегодно в мире рождается 45–50 тысяч детей с МВ, а число гетерозиготных носителей заболевания насчитывает десятки миллионов.

Причины столь широкого распространения тяжелого наследственного заболевания в популяции белой расы остаются до конца

не изученными. Согласно представлениям популяционной генетики, оно могло быть следствием мутаций этого гена в доисторическую эпоху (после выделения рас) с последующей селекцией и генетическим дрейфом этих изменений в процессе миграции населения и формирования этнических групп. Предполагается, что особи мужского пола, гетерозиготные по мутантному гену МВ, имеют плодовитость выше средней популяционной. Согласно другому предположению, особи, гетерозиготные по мутациям этого гена, обнаруживают повышенную устойчивость к холере и другим кишечным заболеваниям. Отсюда кажется логичным предположение о том, что именно эпидемии холеры в странах Европы способствовали сохранению и поддержанию на столь высоком уровне мутации гена МВ среди представителей белой расы.

Впервые МВ подробно описала патологоанатом Дороти Андерсен (США, детский госпиталь в Нью-Йорке) в 1938 году. Первые попытки прижизненной диагностики заболевания приходятся на середину 40-х годов XX века. В это время средняя продолжительность жизни больных МВ составляла около 4 лет. В 1953 г. было обнаружено повышение концентраций натрия и хлора в поте больных (P. A. Di Sant Agnese, R. S. Dailing), а в 1959 г. предложен пилокарпиновый тест для проведения потовой пробы (Gibson, Cooke, США). С этого времени МВ активно изучается клиницистами, совершенствуются эффективные методы лечения. В 80-х годах XX века после внедрения в практику лечения микросферических ферментов, внутривенного введения антибиотиков широкого спектра действия и активного развития методик кинезитерапии средняя продолжительность жизни возросла до 20 лет, а в настоящее время составляет более 30 лет. С учетом такого прогресса в лечении в конце XX века возникли проблемы возможности создания и планирования семьи у больных МВ. В отдельных странах продолжительность жизни больных муковисцидозом достигает 50 лет и более, обсуждается пенсионное обеспечение этих пациентов.

Глава 1. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

1.1. Генетические аспекты муковисцидоза

Согласно аутосомно-рецессивному типу наследования, заболевание развивается у лиц, получивших от родителей по одному гену МВ. Гетерозиготные носители гена МВ — клинически здоровы.

В 1985 году методами «обратной генетики» (от гена к признаку) ген МВ картирован на длинном плече хромосомы 7 (7q31.1). В 1989 году был идентифицирован сам ген и выявлена наиболее частая мутация, приводящая к этому заболеванию — delF508 (дельта F508). Охарактеризован белковый продукт этого гена, получивший название «трансмембранный регуляторный белок муковисцидоза» (CFTR). К настоящему времени, помимо delF508, в гене CFTR обнаружено множество (более 1500) других мутаций. Однако, в отличие от мутации delF508, большинство из них представлены спорадическими случаями, т. е. встречаются достаточно редко.

Несмотря на существенный прогресс в фармакотерапии МВ, позволивший значительно увеличить среднюю продолжительность жизни больных, разрабатываются подходы к генной терапии этого заболевания, т. е. к лечению с помощью гена CFTR. Помимо генотерапии активно разрабатываются методики генозамещающих технологий: восстановление активности CFTR за счет фармакологических воздействий. Около 50% зрелого CFTR находится в апикальной мембране эпителиальных клеток. Остальной белок CFTR сосредоточен в мембранах эндоплазматического ретикулума и аппарате Гольджи. CFTR сам является мембранным каналом для активного транспорта ионов хлора. При МВ нарушение транспорта электролитов происходит как на уровне абсорбции соли, так и абсорбции жидкости.

В результате нарушений электролитного транспорта на поверхности клеток эпителия увеличивается концентрация Na^+ и Cl^-, секрет всех экзокринных желез становится вязким и с трудом удаляется. По-

вышение содержания электролитов на поверхности эпителиальных клеток при МВ лежит в основе «потового теста», а плохая проницаемость эпителиальных клеток для ионов Cl^- — в основе метода определения назальных потенциалов, применяемых для диагностики МВ.

МВ как генетически детерминированное заболевание характеризуется широкой вариабельностью клинических проявлений в зависимости от характера мутаций в гене. Обнаружены мутации, приводящие к тяжелой форме МВ, а также мутации, обусловливающие более мягкое течение заболевания. Нередко встречаются пациенты с одинаковыми мутациями, но с различными вариантами течения заболевания.

В зависимости от первичного повреждающего дефекта все мутации гена CFTR подразделяют на пять классов.

- *класс 1*: мутации, блокирующие процесс синтеза белка CFTR — нонсенс-мутации (G542X, W1282X, R553X, 2143delT, 1677delTA);
- *класс 2*: мутации, вызывающие блокирование созревания CFTR — миссенс-мутации (del F508, del I 507, N1303 K, S541 I, S549 R);
- *класс 3*: мутации, вызывающие нарушение регуляции функций CFTR, который достигает апикальной мембраны, но не может активироваться — миссенс-мутации (G551 D, G1224 E, S1255 P);
- *класс 4:* мутации, приводящие к снижению проводимости ионов Cl^- (R117 H, R334 W, R347 P);
- *класс 5*: замедление синтеза CFTR, однако функционирует он нормально (A455 E, 3849+10kbC-T, IVS8(5T0).

1–3 классы мутаций относятся к так называемым «тяжелым», определяющим выраженную клиническую картину заболевания, а мутации 4–5 классов, как правило, являются «мягкими», при которых клиническая картина МВ смазанная, с минимально нарушенной функцией поджелудочной железы.

Мутации гена CFTR могут быть объединены в четыре группы, в соответствии с прогнозируемыми клиническими проявлениями:

1) приводящие к развитию МВ;
2) приводящие к развитию связанных с CFTR нарушений;
3) без установленных клинических проявлений;
4) имеющие недоказанную или неопределенную клиническую значимость.

Таким образом, мутационный анализ может применяться для установления диагноза МВ у пациентов с **соответствующими клиническими проявлениями.**

Имеются мутации, при которых функция поджелудочной железы у пациентов с МВ остается достаточной (R117H, 3849+10kbC>T, A455E, G178R, R352Q, R117C, 3272–26A>G, 711+3A>G, D110H, D565G, G576A, D1152H, L206W, V232D, D1270N) или может быть сохранной (R347P, R334W). Эти мутации никогда не встречаются у больных с мекониальным илеусом в анамнезе. Такие пациенты обычно имеют нормальное физическое развитие в первые годы проявления заболевания. Их масса тела остается в пределах возрастной нормы, пока не разовьется тяжелое поражение легких или острый панкреатит.

Большинство мутаций приводят к развитию недостаточности функции поджелудочной железы (F508del, G542X, G551D, N1303K, W1282X, R553X, 394delTT и многие другие).

Географическое распространение мутаций различно. Наиболее распространенными мутациями гена CFTR являются delF508, G542X, N1303K, G551D, W1282X. Их частота в среднем составляет 66,8%; 2,6%; 1,6%; 1,5% и 1,0% соответственно. Мутация «делеция delF508» имеет самую высокую относительную частоту в Германии (87,2%) и самую низкую — в Алжире (26,3%). Как уже упоминалось, данная мутация распространена в Европе не случайно и следует определенному градиенту: с севера на юг и с запада на восток. Частота мутации delF508 в Европейской части России составляет в среднем около 50%. Мутация G542X чаще всего встречается в Тунисе (17,2%), мутация W1282X наиболее распространена в Израиле (36,2%).

Соотношение фенотип/генотип и клинической картины заболевания в зависимости от функционирующего CFTR приводятся в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Соотношение фенотип/генотип

Показатель	Выраженный фенотип	Слабый фенотип
Тип мутации	Две тяжелые мутации	Не менее 1 мягкой мутации
Время постановки диагноза	Рано — в возрасте до 1 года	Поздно —в возрасте после 10 лет
Функция поджелудочной железы (ПЖ)	Панкреатическая недостаточность в 95% случаев	Функция ПЖ сохранена в 60–70% случаев
Упитанность	Плохая	Хорошая

Окончание табл. 1

Показатель	Выраженный фенотип	Слабый фенотип
Потовая проба: концентрация электролитов пота	Высокие цифры	Низкие и/или пограничные цифры
Легочная функция	Переменная	Переменная
Фертильность у мужчин	Отсутствует	Возможна

Таблица 2

Соотношение фенотипа и функционирующего CFTR

Затронутый орган	Функционирующий CFTR
Недостаточность ПЖ	<1%
Легочные заболевания, изменения в потовых железах	4,5–5%
Отсутствие способности к деторождению у мужчин	10%
Изменения не выявляются	>10%

1.2. Генная терапия муковисцидоза

Согласно современным представлениям, генную терапию (ГТ) понимают как введение нуклеиновых кислот в клетку больного с целью воздействия на медицинский статус организма и/или лечения болезни. Существенно, что при этом сам ген уже воспринимается как новый фармацевтический препарат для лечения не одного, а многих заболеваний — не только моногенных (мутация в одном гене), но и полигенных, мультифакториальных (мутантные гены и неблагоприятные внешние факторы), инфекционных заболеваний, а также любых других патологических состояний.

Несмотря на то, что при МВ поражаются многие органы, летальный исход в 90–95% случаев наступает вследствие тяжелого поражения легких. Поэтому именно они являются главным объектом генной терапии этого заболевания. Максимальный положительный эффект может быть получен при раннем, доклиническом лечении МВ. Одной из важных стратегий в генной терапии легких при МВ является доставка гена в наиболее пораженные участки дыхательных путей. Наличие в них густой слизи при МВ уменьшает эффективность

использования аэрозольного способа введения гена в бронхиолы, хотя именно этот способ введения считается оптимальным при доставке генетических конструкций в подслизистые железы. Таким образом, используемый в генной терапии МВ вектор должен обладать способностью проникать как в клетки подслизистых желез, так и в поверхностный эпителий слизистой оболочки обтурированных слизью дыхательных путей.

Проблема доставки гена CFTR в эпителиальные клетки с целью получения белкового продукта в количестве, необходимом для терапевтического эффекта, до настоящего времени не решена. Вирусные носители при повторном введении закономерно вызывают иммунный ответ организма, а невирусные носители обладают малой проникающей способностью.

На сегодняшний день в мире имеется официальное разрешение и проведено более 20 клинических испытаний по генной терапии МВ с использованием как вирусных, так и невирусных носителей. В эти испытания было включено свыше 200 больных МВ. Все исследования относились к 1-й фазе, в которой проверялась токсичность препаратов, возможность вызывать воспалительные процессы в организме пациента, а также проявление иммунного ответа.

Первоначальные надежды на эффективное лечение МВ с помощью генной терапии пока оправдались не полностью. В настоящее время, однако, уже хорошо известны все основные трудности при решении этой задачи и намечены подходы для их успешного преодоления. Все это внушает уверенность в том, что генная терапия одного из самых частых наследственных заболеваний человека, муковисцидоза — это реальность. Возможно влиять на различные мутации фармакологическими препаратами (аминогликозидные антибиотики, флавоноиды).

1.3. Патогенетическая терапия муковисцидоза

Так как коррекция лежащих в основе заболевания наследственных дефектов МВ — замещение гена или белка — находится в стадии испытаний, то ведется активный поиск новых методов лечения, направленных на основные звенья патогенеза МВ, в первую очередь на устранение нарушений ионного транспорта. Еще в прошлом веке внимание исследователей и клиницистов привлек диуретик амилорид и его аналоги, которые являются универсаль-

ными блокаторами каналов. Блокируя гиперабсорбцию ионов Na через апикальную мембрану эпителиальных клеток дыхательных путей при МВ, амилорид изменяет его биоэлектрические характеристики, нормализует разность назальных потенциалов. Показано, что ингаляции амилорида увеличивают бронхиальный и кашлевой клиренс мокроты при МВ, улучшают ее реологические свойства. После добавления амилорида к препарату эпителия дыхательных путей увеличивалась частота биения ресничек мерцательного эпителия. В ряде исследований был доказан прямой супрессивный эффект амилорида на *Ps. aeruginosa*. Однако для достижения стойкого эффекта от ингаляций амилорида требуется долгая терапия этим препаратом, которая вызывает ряд осложнений. В связи с этим началась разработка схем, включающих воздействие на оба электрофизиологических нарушения при МВ (абсорбция и секреция).

Если бы удалось у пациентов с разными группами мутаций нормализовать функцию CFTR, то был бы получен значительный прогресс в лечении МВ. Для этого надо научиться стимулировать его синтез (1 класс мутаций), перемещать его к мембране клетки (2 класс мутаций) и активировать его в этой мембране (3 класс мутаций).

В настоящее время активно изучается действие четырех групп препаратов:

1) потенциаторы ионного транспорта — потенцируют действие белка в апикальной мембране (3 класс мутаций);

2) корректоры ионного транспорта — обеспечивают доставку белка CFTR к мембране клетки (2 класс мутаций);

3) препараты, помогающие считывать информацию у пациентов с нонсенс-мутациями (1 класс мутаций);

4) стимуляторы, действующие на альтернативные хлорные каналы.

Среди **потенциаторов** наиболее известно действие препарата VX-770 (Kalydeco). Показано повышение активности CFTR при мутации 3 класса G551D. У пациентов с мутацией G551D, получавших этот препарат по 150 мг/сутки за 4 месяца был достигнут прирост ОФВ1, массы тела, уменьшение концентрации хлоридов в потовой жидкости. Отмечено увеличение хлоридного транспорта и при других мутациях: G178R, G1244E, G1348D.

Один из **корректоров** (препарат VX-809) в эксперименте на культуре ткани увеличивает транспорт свернутого белка CFTR из эндоплазматического ретикулума к мембране, что приводит к нарастанию

ионного транспорта в культуре тканей гомозигот по F508del по сравнению с культурой тканей здоровых лиц.

Можно говорить о перспективности сочетания потенциаторов и корректоров при лечении МВ.

В отдельных работах приводятся данные о положительном эффекте препарата **Ataluren** у пациентов с **нонсенс-мутациями** (1 класс мутаций).

Одним из препаратов, направленных на стимуляцию **альтернативных хлорных каналов** в эпителии дыхательных путей, является ингаляционная форма Moli 1901 (duramicin) — полициклический пептид, полученный *Streptomyces cinnamoneum*. В опытах *in vitro* показано увеличение транспорта хлоридов в клетках назального эпителия.

Клинические испытания в настоящее время активно идут по всем группам препаратов.

Глава 2. КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА МУКОВИСЦИДОЗА

2.1. Классификация муковисцидоза

В действующей в настоящее время «Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем» X пересмотра (ВОЗ) муковисцидоз указан в Классе IV «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» и включает подрубрики: E84.0 — муковисцидоз с легочными проявлениями, E84.1 — с кишечными проявлениями, E84.8 — с другими проявлениями, E84.9 — неуточненный. Назрела необходимость более совершенной классификации, что будет реализовано в МКБ-XI.

Рабочая группа по подготовке такой классификации для МКБ-XI представила муковисцидоз следующим образом:

- классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью;
- классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы;
- атипичный муковисцидоз;
- изолированная обструктивная азооспермия*;
- хронический панкреатит*;
- аллергический бронхолегочный аспергиллез*;
- диссеминированные бронхоэктазы*;
- диффузный панбронхиолит*;
- склерозирующий холангит.

* Необходимо, чтобы по крайней мере одна мутация была идентифицирована.

Более 15 лет в России используется рабочая классификация, предложенная профессорами С. В. Рачинским и Н. И. Капрановым.

Согласно этой классификации определяются форма болезни, фаза и активность процесса, дается характеристика бронхолегочных проявлений и указываются осложнения.

Форма болезни

- Смешанная (легочно-кишечная).
- Легочная.
- Кишечная.

Формы выделяются по преимущественному поражению соответствующих систем.

Фаза и активность процесса

- Фаза ремиссии.
- Активность малая, средняя.
- Фаза обострения (бронхит, пневмония).

Фазы процесса относятся к бронхолегочным проявлениям заболевания.

Характеристика бронхолегочных изменений

Клиническая

- Бронхит (острый, рецидивирующий, хронический).
- Пневмония (повторная, рецидивирующая).

Эндоскопическая

- Эндобронхит катаральный, катарально-гнойный, гнойный ограниченный и распространенный.

Функциональная

- Тип нарушений (обструктивный, рестриктивный, смешанный).
- Степень нарушений (I, II, III).

Осложнения

Ателектазы, абсцессы, пневмоторакс, пиопневмоторакс, легочное сердце, кровохарканье, легочное и желудочное кровотечение, гайморит, отечный синдром, цирроз печени, эквиваленты мекониального илеуса, выпадения прямой кишки, отставание в физическом развитии.

В настоящее время существуем мнение, что цирроз печени относится к проявлениям МВ, а не к осложнениям заболевания (6-й Национальный конгресс по муковисцидозу, Санкт-Петербург, 2003).

В указанной классификации не учитываются микробиота бронхиального дерева, генотип больного и тяжесть процесса. Целесообразно дополнять диагноз указанием на высеваемые патогенные бактерии, определением тяжести течения МВ и результатами генетического исследования.

Для определения обострения бронхолегочного процесса используются два варианта критериев.

1-й вариант (наличие 2 признаков из 6):

- Изменение цвета или количества мокроты.
- Усиление кашля.
- Появление недомогания, усталости, сонливости.
- Анорексия или потеря веса.
- Снижение показателей ФВД на ≥10% или рентгеновские изменения.
- Усиление одышки.

2-й вариант (наличие 4 признаков из 12):

- Изменение цвета или объема секрета.
- Появление или усиление кровохарканья.
- Усиление кашля.
- Усиление одышки.
- Появление усталости, сонливости.
- Температура выше 38 °С.
- Анорексия или потеря веса.
- Боль в синусах.
- Изменение выделений из синусов.
- Новые признаки в легких при физикальном исследовании.
- Снижение показателей ФВД на 10% и более.
- Новые признаки на рентгенограмме (Fuchs H. J., Borowithz D. S., Christiansen D. H. et al. Effect of aerosolized recombinant human Dnase on exacerbation of respiratory symptoms and on pulmonary functionn in patients with cystic fibrosis // Chest. — 2002. — Vol. 121 (1). — P. 64–72).

Как правило, наличие обострения требует антибактериальной терапии. В большинстве случаев это проводится в условиях стационара.

2.2. Оценка тяжести заболевания

В Санкт-Петербурге на основании 20-летнего наблюдения за больными принято оценивать тяжесть по совокупности признаков (инфекционный процесс, постоянство кашля, показатели ФВД, КОС, весо-ростовые показатели, поражение печени, характер изменений на компьютерной томограмме, характер осложнений и интенсивность вынужденной антибактериальной терапии). Эта оценка должна войти в рекомендации по медико-социальной экспертизе.

Легкое течение *(должны присутствовать все признаки!)*

1. Продуктивный кашель непостоянный.

2. Ни в одном из повторных посевов мокроты не выделяется *Ps. aeruginosa* и *Bur. cepacia*.

3. $ОФВ_1$ более 80% (лучшие показатели).

4. Необходимость проведения антибактериальной терапии (АТ) ограничена 6 неделями в году (лишь на фоне ОРВИ при обострении бронхита).

5. Отсутствие кистозных бронхоэктазов по данным компьютерной томографии (КТ). Возможны варикозные и цилиндрические расширения бронхов с утолщением их стенок.

6. Нормальные весо-ростовые показатели и прибавки веса при сохранной функции поджелудочной железы. Отсутствует необходимость в приеме ферментов.

7. Отсутствие отчетливых признаков холестаза и цитолиза в печени.

8. Отсутствие нарушений обмена углеводов.

Эти пациенты имеют хорошее физическое развитие, нормальную способность к обучению в школе. Возможно поражение гайморовых пазух и полипоз носа. Изменения ногтей в виде часовых стекол и ногтевых фаланг по типу барабанных палочек минимальны. При исследовании эластазы кала показатели нормальные (>200 мкг/г). При проведении потовой пробы и измерении разности назальных потенциалов возможны пограничные цифры. У больных при генетическом исследовании выявляются «легкие» мутации.

Среднетяжелое течение

Присутствуют не все признаки легкого течения, нет признаков тяжелого течения заболевания.

По данным КТ могут быть цилиндрические бронхоэктазы с наличием содержимого в бронхах, возможно обнаружение централобулярной эмфиземы.

Не позволяет отнести этих больных к легкому течению заболевания либо постоянство кашля, либо снижение показателей ФВД, либо необходимость ферментотерапии (наличие панкреатической недостаточности), либо наличие *Ps. aeruginosa* в единичных посевах мокроты, либо изменения печени по биохимическим показателям (АлАт, ЩФ), данным УЗИ и КТ, либо наличие нарушений углеводного обмена. Возможны и сочетания нескольких признаков. Как правило, эти дети имеют хорошее физическое развитие и нормаль-

ную способность к обучению в школе. Ведущим клиническим проявлением (помимо изменений стула, изменений ногтевых фаланг, поражения ЛОР-органов) может быть обструктивный синдром, ежедневный продуктивный кашель, гепатомегалия или признаки холестаза (обесцвеченный стул, увеличение уровня щелочной фосфатазы). Пациентам требуется постоянное медикаментозное лечение, без которого возможно быстрое утяжеление заболевания.

Тяжелое течение *(достаточно одного признака!)*

1. Стабильные высевы *Ps. aeruginosa* в мокроте (хроническая инфекция).
2. Наличие цирроза печени.
3. Наличие диабета, требующего медикаментозного лечения (инсулин).
4. Доказанная рецидивирующая микотическая инфекция респираторного тракта (кандидоз, аспергиллез).
5. ОФВ$_1$ менее 50% (лучшие показатели).
6. Применение антибиотиков внутрь более 90 дней в году (или внутривенно более 6 недель).
7. Интервалы между обострениями, требующими внутривенного применения антибиотиков, менее 4 месяцев.
8. Эпизоды снижения SpO_2 (менее 90%) при обострениях процесса.
9. Осложнения: спонтанный пневмоторакс, амилоидоз почек, желудочно-кишечные кровотечения, острая и хроническая почечная недостаточность.
10. По данным КТ: кистозные бронхоэктазы, дистрофические изменения за счет распространенных бронхоэктазов или булл.

Как правило, эти пациенты имеют развернутую клиническую картину заболевания с постоянным продуктивным кашлем, снижением массы тела, частыми обострениями хронического бронхита. Достаточно отчетливо выражены изменения ногтевых фаланг, ногтей, деформация грудной клетки. Как правило, потовый тест положителен, отчетливые данные за МВ могут быть получены при измерении разности назальных потенциалов. Генетическое обследование обычно подтверждает диагноз, выявляя «тяжелые» мутации.

Терминальная фаза болезни *(достаточно одного признака!)*

1. *Ps. aeruginosa multiresistance* или ее колонизация сохраняется на уровне выше 10^6 КОЕ/мл независимо от курсов внутривенной

антибактериальной терапии, а периоды ремиссий между обострениями, требующими внутривенной антибиотикотерапии, менее 2 месяцев.

2. Частые обострения, требующие вынужденной антибиотикотерапии (помимо ингаляционных) более 200 дней в году.

3. Постоянный субфебрилитет.

4. $ОФВ_1$ менее 20% (лучшие показатели).

5. Эпизоды повышения $PaCO_2$ выше 50 мм рт. ст.

6. Прогрессирующее снижение массы тела.

7. Печеночная энцефалопатия (или снижение протромбинового индекса менее 60%).

Имея развернутую типичную клиническую картину заболевания, эти пациенты большую часть жизни проводят в стационаре. Понятия ремиссии и обострения болезни у них различаются нечетко — практически вялотекущее обострение для них условно является «ремиссией». Они требуют длительной кислородотерапии на дому и практически постоянного применения антибиотиков. Дети в этой фазе заболевания требуют применения ежедневно до 8–10 различных групп лекарств, что нельзя назвать полипрагмазией, так как все препараты являются для них жизненно необходимыми.

Пример подобного назначения препаратов ребенку 8 лет (масса тела 21 кг) с диагнозом: муковисцидоз, смешанная форма, тяжелое течение: Креон 10 000 20 капсул в сутки (заместительная цель — экзокринная панкреатическая недостаточность); УРСО 500 мг на ночь (в связи с признаками холестаза); ингаляции с сальбутамолом через небулайзер 2 мг 3 раза в сутки; ингаляции будесонида 400 мкг в сутки; преднизолон 7,5 мг в сутки (три последние лекарства в связи с гиперреактивностью бронхов и выраженным бронхообструктивным синдромом); ингаляции Пульмозима 2,5 мг 1 раз в день (муколитик); ципрофлоксацин 500 мг в сутки (или другой антибиотик для профилактики обострений); препараты кальция, поливитамины, витамины A, D, E, K (для профилактики остеопороза и с заместительной целью), высококалорийные смеси (Нутризон, Клинутрен и другие — для предупреждения прогрессирующей потери массы тела).

Примеры диагнозов по приведенной классификации:

1. Муковисцидоз, смешанная форма. Панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Цирроз печени. Среднетяжелое течение. Генотип: F508del / W1282X.

2. Муковисцидоз, легочная форма. Легкое течение. Хроническая стафилококковая инфекция. Фаза ремиссии. Генотип: мутации не идентифицированы.

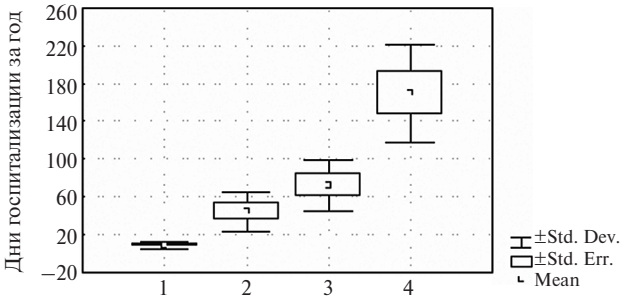
3. Муковисцидоз, смешанная форма. Тяжелое течение. Хроническая синегнойная инфекция. Фаза обострения по бронхитическому типу. Гнойный эндобронхит верхнедолевого бронха справа. Нарушения ФВД по смешанному типу. Осложнение: ателектаз верхней доли правого легкого. Генотип: delF508 (гомозигота).

Пока в разных регионах России определяется лишь от 8 до 30 возможных мутаций из более 1500. Прогресс в диагностике и лечении муковисцидоза предопределяет, что в ближайшие 5–10 лет в большинстве случаев за счет секвенирования гена обе мутации у пациентов с муковисцидозом будут идентифицироваться.

При установлении тяжести заболевания следует проводить наблюдение за больным не менее 1 года (необходимы неоднократные исследования ФВД, газов крови, посевы мокроты, исследования динамики веса, определение длительности ремиссий).

Среди наблюдаемых детей с МВ в Санкт-Петербурге из 73 человек у 2 больных легкое течение заболевания, у 46 — среднетяжелое, у 25 — тяжелое течение.

Нами проведена оценка длительности пребывания в стационаре в течение года пациентов с МВ, наблюдаемых в Санкт-Петербурге, с различной тяжестью течения заболевания — по 5 детей в каждой группе (рис. 1).



Тяжесть течения: 1 — легкое; 2 — среднетяжелое; 3 — тяжелое; 4 — терминальная стадия

Рис. 1. Количество дней вынужденного пребывания в стационаре детей с муковисцидозом в зависимости от тяжести течения заболевания

Как видно из рисунка, различия оказались недостоверными лишь у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания. Между остальными группами различия статистически значимы.

Легкое течение требует лишь эпизодического амбулаторного наблюдения. При тяжелом течении стационарное лечение (в частности, внутривенные курсы антибактериальной терапии) проводятся не менее 3–4 раз в год. При среднетяжелом течении состояние больного должно контролироваться ежеквартально (смена возбудителя, изменение функции легких, развитие холестаза и появление признаков цирроза печени).

Терминальная фаза болезни при постоянном обеспечении больного кислородом и эффективной антибактериальной внутривенной терапии может продолжаться несколько лет. Как правило, больные в этой фазе должны планироваться на пересадку легких.

2.3. Клиническая картина муковисцидоза

В патогенезе МВ выделяются три основных патологических звена:

1) нарушение функции экзокринных желез;

2) нарушение электролитного обмена;

3) поражение соединительной ткани (оно часто связано с образованием иммунных комплексов к синегнойной палочке).

Возникновение большинства клинических проявлений МВ связано с выделением рядом желез внешней секреции секрета повышенной вязкости, что затрудняет его эвакуацию, приводит к закупорке выводных протоков желез с последующими вторичными изменениями, наиболее выраженными в бронхолегочной системе и желудочно-кишечном тракте. Нарушение выведения секрета (имеет значение и нарушение функции ресничек мерцательного эпителия) приводит к развитию хронического бронхита, бронхоэктазам, пневмосклерозу и обструктивной эмфиземе. На фоне длительного инфекционного процесса формируется гиперреактивность бронхов. Снижение ферментной активности поджелудочной железы, нарушение желчеотделения наряду с наличием густого секрета в кишечнике значительно нарушает пищеварение и приводит без соответствующей медикаментозной коррекции к дистрофии. Из-за нарушения выделения секрета слюнными железами возможно развитие неспецифических паротитов.

Для больных муковисцидозом характерны:

– почти постоянный кашель;
– одышка смешанного характера;
– широкая грудная клетка и небольшое увеличение живота;
– изменение ногтевых фаланг пальцев по типу барабанных палочек и ногтей в виде часовых стекол;
– поражение гайморовых пазух с упорством гайморита;
– поражение околоушных желез;
– утомляемость или сниженная способность к обучению;
– учащенный обильный стул;
– значительные вариации аппетита;
– слабость в жаркую погоду, связанная с потерей соли;
– боли в животе (эзофагит, гастрит, язва двенадцатиперстной кишки);
– симптоматика гиповитаминоза (витамины А и Е);
– задержка роста, полового развития и мужская стерильность;
– эпизоды выпадения прямой кишки;
– полипоз носа.

Манифестация проявлений МВ (начальные признаки):

– мекониальный илеус — 15%;
– респираторные симптомы — 25%;
– кишечные проявления — 30%;
– респираторные и кишечные — 15%;
– отягощенный семейный анамнез по МВ — 10%;
– другие проявления — 5%.

В различные возрастные периоды имеются клинические особенности МВ.

Симптомы муковисцидоза в пренатальный период:

– расширение тонкой кишки (как первый признак последующего мекониального илеуса);
– кальцификаты брюшины.

Особенности клинической картины муковисцидоза у новорожденных:

– мекониальный илеус (МИ);
– длительная желтуха (обструктивная) — у 50% больных с МИ;
– соленый вкус пота кожных покровов;
– быстрое сморщивание пальцев в воде;
– отставание в физическом развитии без манифестации стеатореи (Failure to thrive);
– бронхообструктивный синдром;

– гипонатриемия/гипокалиемия и метаболический алкалоз (Pseudo-Bartter's syndrom);
– гемолитическая анемия (дефицит витамина Е);
– дефицит витамина А, который проявляется в этом возрасте выбуханием родничка и параличом лицевого нерва;
– геморрагический синдром (дефицит витамина К).

Особенности клинической картины муковисцидоза у детей дошкольного возраста:

– бронхообструктивный синдром;
– полипы носа;
– рецидивирующие синуситы;
– непереносимость жары (развитие дегидратации и коллаптоидного состояния);
– выпадение прямой кишки;
– синдром дистальной интестинальной обструкции.

Особенности клинической картины муковисцидоза у детей школьного возраста:

– нарушение углеводного обмена с полиурией, полидипсией и снижением массы тела;
– цирроз печени;
– портальная гипертензия со спленомегалией, асцитом и варикозным расширением вен пищевода;
– задержка физического развития;

Особенности клинической картины муковисцидоза у взрослых

«Муковисцидоз взрослых» можно разделить на две группы: больные с «типичной» формой заболевания, заболевшие в раннем детстве и дожившие до взрослого возраста; и больные с атипичной формой заболевания, с поздней манифестацией. Первая группа характеризуется низким нутритивным статусом, непрерывно-рецидивирующим течением инфекционно-воспалительного процесса в легких на фоне выраженных стойких изменений бронхиальной стенки, сформированных массивных бронхиоло- и бронхоэктазов, распространенного пневмофиброза, обструктивной и буллезной эмфиземы. Дыхательные пути этих пациентов значительно чаще инфицированы грамотрицательной микрофлорой: в первую очередь *Ps. aeruginosa*, но часто высеваются *B. cepacia, Stentrophomonas maltofilia* и *Alcaligenes xylosoxidans*. Вентиляционная способность характеризуется выраженными обструктивными нарушениями. Однако столь тяжелое поражение дыхательной системы редко приводит к значимой легочной

гипертензии. Отмечается относительно высокая частота «мягких» генотипов и меньшая частота и выраженность панкреатической недостаточности. Чаще встречаются цирротические изменения, пансинуситы, кровохарканье, сахарный диабет (20%) и другие легочные и внелегочные осложнения.

Стертые формы обусловлены мягкой мутацией в гене CFTR. Заболевание диагностируется, как правило, случайно, часто во взрослом возрасте, годами протекая под различными «масками»: синусит, рецидивирующий бронхит, хронические обструктивные болезни легких, цирроз печени, мужское бесплодие.

Отмечена зависимость тяжести течения заболевания от сроков появления первых симптомов — чем младше ребенок к моменту манифестации болезни, тем тяжелее течение и более неблагоприятен прогноз.

Почти у всех больных муковисцидозом мужского пола (97%) развивается азооспермия, связанная с врожденным отсутствием, атрофией или обструкцией семенного канатика. Соответственно большинство мужчин, больных муковисцидозом, не способны иметь потомство. У пациентов женского пола заболевание сопровождается снижением фертильности (20%): повышенная вязкость отделяемого цервикального канала матки затрудняет миграцию сперматозоидов. Однако многие женщины, страдающие муковисцидозом, сохраняют детородную функцию. Мутации гена CFTR были обнаружены и у мужчин без каких-либо проявлений муковисцидоза. Единственным проявлением этой мутации оказалась аплазия семявыносящего протока. При этом среди всех пациентов с аплазией семявыносящего протока в 80% случаев обнаруживается мутация в гене CFTR. Мутация гена CFTR может приводить и к идиопатической непроходимости придатка яичка при нормальной функции семявыносящего протока. У 47% внешне здоровых мужчин с идиопатической непроходимостью придатка яичка также выявляются различные мутации гена MBTP.

Перечень заболеваний и состояний, требующих дифференциальной диагностики с муковисцидозом

У детей грудного возраста

- Мекониальный илеус.
- Гипотрофия при наличии обильного жирного стула или электролитными нарушениями (гипонатриемия/гипокалиемия и метаболический алкалоз).

- Целиакия.
- Выпадения прямой кишки.
- Затяжная желтуха новорожденных.
- Отеки новорожденных при наличии гемолитической анемии.

У детей дошкольного возраста

- Рецидивирующий бронхит.
- Бронхиальная астма при наличии гнойной мокроты.
- Инвагинация.
- Выпадение прямой кишки.
- Целиакия.
- Полипоз носа, рецидивирующие синуситы.
- Цирроз печени, гепатомегалия или диагностически неясное нарушение функции печени.

У школьников

- Рецидивирующий бронхит (особенно с наличием *Ps. aeruginosa* в мокроте).
- Хронический синусит, назальный полипоз.
- Бронхоэктазы (особенно двусторонние).
- Хронический панкреатит.
- Сахарный диабет с респираторными симптомами.
- Цирроз печени, гепатомегалия или диагностически неясное нарушение функции печени.

У подростков и взрослых

- Хронический бронхит (особенно с наличием *Ps. aeruginosa* в мокроте).
- Бронхоэктазы (особенно двусторонние).
- Хронический панкреатит.
- Сахарный диабет с респираторными симптомами (бронхиальная астма, хронический бронхит).
- Цирроз печени.
- Задержка полового развития.
- Стерильность с азоспермией у мужчин.

Глава 3. ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗ МУКОВИСЦИДОЗА

3.1. Лучевая диагностика муковисцидоза

На сегодняшний день рентгенография органов грудной клетки остается важным и необходимым этапом в оценке состояния легких у больных МВ (Харченко В. П., 1998; Холмецкая О. В., 2000; Споров О. А., 2001). У части пациентов рентгенография обеспечивает достаточную информацию для постановки диагноза и определения тактики лечения (Webb W. R., 1997).

О. Л. Кевеш (1990) установлено, что рентгенологические проявления МВ в легких складываются из изменений, обусловленных бронхиальной обструкцией, являющейся первичной, и изменений, связанных с воспалительным процессом, который возникает позже, присоединяясь к симптомам обструкции. Самый ранний признак бронхиальной обструкции при МВ, выявляемый на рентгенограммах, это гиперинфляция или гипервоздушность легочных полей, с чередованием участков инфильтрации и/или ателектаза. По мнению О. Л. Кевеш (1990), возникновение гиперинфляции на ранних стадиях процесса обусловлено закупоркой мелких бронхов и бронхиол слизью с развитием клапанного механизма. Однако большинство авторов объясняют этот характерный признак МВ наличием эмфиземы (Вельтищев Ю. Е., 1986; Crispin A. R., 1974; Brasfield D., 1980; Greene K. E., 1994).

Большое значение при изучении рентгеновской картины легких у больных МВ имеет выявление бронхоэктазов (Кевеш О. Л., 1990; Харченко В. П., Котляров П. М., 1998; Споров О. А., 2001; Friedman P. J., 1987). Рентгенография в ряде случаев позволяет выявить характерные признаки цилиндрических и мешотчатых бронхоэктазов. Прямым рентгенологическим признаком бронхоэктаза является расширение просвета бронха в зоне уплотнения легочной ткани (Линденбратен Л. Д., Наумова Л. Б., 1972). В случае сохранения

воздушности легочной ткани выявляют тяжистую и ячеистую деформацию легочного рисунка (Розенштраух Л. С., Рыбакова Н. И., Виннер М. Г., 1987). Цилиндрические бронхоэктазы в продольном сечении имеют характерную картину «трамвайных рельсов» — относительно толстых параллельных линий; в поперечном сечении они могут выявляться виде ячеек кольцевидной формы. Мешотчатые бронхоэктазы на снимках имеют вид тонкостенных полостей округлой или овальной формы. (Линденбратен Л. Д., 1972; Розенштраух Л. С., 1987; Яковец В. В., 2002).

Вторым по значимости признаком МВ являются перибронхиальные изменения и наличие содержимого в бронхах (Crispin A. R., Norman A. P., 1974; Brasfield D., 1980; Friedman P. J., 1982; Greene K. E., 1994). Рентгенологическая картина легких в этих случаях характеризуется нечеткостью контуров бронхов и элементов сосудистого рисунка, которые становятся недифференцированными и с трудом прослеживаются, расширением и нечеткостью корней легких, нарушением их структуры, вплоть до полной ее потери. По мнению большинства авторов (Кевеш О. Л., 1990; Холмецкая О. В., 2000; Friedman P. J., Harwood I. R., 1981; Wong E. B., 1993), эти изменения объясняются отеком и инфильтрацией перибронхиальной интерстициальной ткани при развитии воспалительных изменений в стенках бронхов. У большинства пациентов поражаются и центральные, и периферические бронхи. Одним из ранних маркеров заболевания служит утолщение стенок бронхов верхней доли, лучше выявляемое в боковой проекции (Reinig J. W., 1985; O'Loaide R. M., 1991; Mukhopadhyay S., 1996).

Количественная оценка рентгенологических изменений при МВ производится при помощи шкалы Криспена-Нормана и Брасфилда (Chrispin A. R., Norman A. P., 1974; Brasfield D., 1979).

При этом учитываются следующие рентгенологические изменения:

– эмфизема;
– узелково-кистозные изменения;
– линейные знаки;
– большие поражения.

Для оценки прогрессирования хронического бронхолегочного процесса при МВ С. В. Рачинским и соавт. (1995) предложено делить изменения, выявляемые на рентгенограммах легких, по стадиям:

0 (латентная) — изменения в легких отсутствуют;

1 — незначительная гиперинфляция с усилением легочного рисунка;

2 — умеренная эмфизема, значительное усиление и деформация легочного рисунка, локальные бронхоэктазы;

3 — умеренная эмфизема, значительное усиление и деформация легочного рисунка, диффузные бронхоэктазы, пневмоническая инфильтрация;

4 — умеренная эмфизема, значительное усиление и деформация легочного рисунка, диффузные бронхоэктазы, пневмоническая инфильтрация, индивидуальные осложнения.

В ряде случаев помогает диагностике МВ **компьютерная томография** легких и придаточных пазух носа.

A. W. M. Tiddens Harm (Роттердам, Голландия) при проведении КТ легких каждые 2 года у пациентов с МВ выявил, во-первых, значительные структурные изменения легких у многих пациентов младшего возраста. Во-вторых, выраженные и распространенные бронхоэктазы и слизистые пробки даже у детей младшего возраста. В-третьих, необратимость бронхоэктатических изменений. В-четвертых, значительную неоднородность патологических изменений в легких. Даже у пациентов младшего возраста с сохранной функцией внешнего дыхания выявлялись участки «конечной стадии» (end-stage) поражения легких. В-пятых, тяжесть бронхоэктазов прямо коррелировала с наличием в мокроте синегнойной палочки (*Ps. aerugenosae*) и IgG к *Aspergillus*. В-шестых, выраженные изменения наблюдались и у пациентов с хроническим инфицированием *Haemophilus influenzae* и/или *Staphylococcus aureus*. Таким образом, не только *Pseudomonas* является пагубной для бронхолегочной системы при муковисцидозе, но и *Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus*, различные вирусы и грибы, например *Aspergillus* (Pediatric Pulmonology. — 2003. — Suppl. 25. — Seventeeth Annual North American Cystic Fibrosis Conference, October 16–19, 2003. — Symposium Session Summaries. — P. 105–106; S4, 1).

Изменения, выявляемые при КТ легких, в ряде случаев неожиданны для клинициста: выявление бронхоэктазов у пациентов с отсутствием физикальных изменений в легких и не имеющих постоянного продуктивного кашля. У отдельных пациентов выявлялись субплевральные буллы, которые в ряде случаев были причиной пневмоторакса.

Исследования, проведенные в Санкт-Петербурге (Придвижкина Т. С., 2004), показали, что наиболее характерной для муковисцидоза картиной легочных изменений, видимых при КТ, были

распространенные бронхоэктазы с вовлечением в патологический процесс трех и более долей. Поражение верхней доли правого легкого действительно является ведущим у пациентов с МВ. Именно там бронхоэктазы встречаются чаще всего, а степень расширения просветов бронхов является наибольшей. Наличие «слизистых пробок» в просветах бронхов является клинически значимым признаком, так как характеризует активность воспалительного процесса, а также играет ведущую роль в патогенезе легочных изменений при МВ.

Эти же исследования дали возможность уточнить соответствие терминологии, применяемой для описания рентгенограмм органов грудной клетки больных МВ. В первую очередь это касается термина «эмфизема», который является неотъемлемой частью характеристики рентгенограмм этих больных. При выполнении КТ ни разу не было выявлено признаков центрилобулярной или панлобулярной эмфиземы. Только у одного пациента при первичном обследовании были выявлены множественные субплевральные буллы и у двоих — одиночные. Повышение воздушности легких в большинстве случаев было обусловлено нарушением вентиляции по типу клапанного механизма, вздутием легочной ткани, относительным уменьшением диаметра периферических легочных сосудов. Эти изменения не сопровождались структурными изменениями на уровне вторичной легочной дольки, характерными для истинной эмфиземы.

3.2. Роль эндоскопических методов

В отдельных случаях информативной для диагностики МВ оказывается **бронхоскопия**. Она позволяет оценить характер секрета (при МВ секрет густой, трудно удаляемый, часто выявляется поражение верхнедолевого бронха справа), взять его на микробиологическое и цитологическое исследование (особенно это ценно, если кашель у пациента непродуктивный). Если в 70-х годах XX века часто применялись бронхоскопии для санации бронхиального дерева у больных МВ (неоднократно у одного пациента), то со времени активного развития методов кинезитерапии и внутривенного применения антибиотиков, а также широкого применения разнообразной ингаляционной техники показания к бронхоскопии у больных МВ достаточно ограничены. Бронхоскопия целесообразна у больных МВ в случаях ателектазов, недостаточной информативности посевов мокроты при упорстве инфекционного процесса, при легочном кровотечении для

установления его локализации. Это важно при массивных кровотечениях для проведения своевременной эмболизации бронхиальных артерий.

Таким образом, показания к бронхоскопии при МВ обычные для пульмонологической клиники. Так называемые санационные бронхоскопии при МВ в настоящее время не рекомендуются из-за значительного нарушения мукоцилиарного транспорта после их проведения. Больные МВ с тотальным гнойным эндобронхитом сегодня представляют исключительную редкость. Такая ситуация возможна лишь при поздней диагностике заболевания и отсутствии планомерного лечения.

3.3. Лабораторные критерии муковисцидоза

Основными методами диагностики помимо анализа клинической картины и течения заболевания являются:

– определение электролитов пота (потовый тест);
– исследование назальных потенциалов;
– исследование панкреатической эластазы кала;
– генетическое исследование.

Потовый тест

Стандартная методика (метод по Гибсону–Куку) предусматривает использование количественного ионофореза пилокарпина: с помощью слабого электрического тока препарат вводится в кожу и стимулирует потовые железы. Собранный пот взвешивается, затем определяется концентрация ионов хлора и/или натрия. При соблюдении необходимых условий тест позволяет получить очень точные результаты. Ошибки в результатах связаны обычно с техническими погрешностями — нарушением правил сбора и транспортировки пота, очистки кожи, взвешивания и определения концентрации электролитов.

Для выполнения теста необходимо собрать минимум 100 мг пота. Для окончательного диагностического заключения требуется 2–3 положительные пробы при наличии соответствующих клинических критериев. Повторное проведение теста необходимо и в том случае, если результаты первого теста сомнительные или негативные, но клинические данные заставляют с высокой вероятностью

заподозрить МВ. Тест считается положительным при уровне хлоридов в поте выше 60 ммоль/л. Пограничными считаются значения электролитов от 40 до 60 ммоль/л. Отрицательный тест — при значениях ниже 40 ммоль/л.

Концентрация натрия и хлора в поте обычно примерно одинаковая. Поэтому различия в уровнях натрия и хлора, превышающие 10 ммоль/л, должны настораживать в отношении возможности технических погрешностей при проведении теста.

У некоторых здоровых новорожденных в первые дни жизни могут отмечаться повышенные концентрации электролитов. Сбор пота у новорожденных затруднен. Обычно предпочитают проводить потовый тест не ранее 1-го месяца жизни. Содержание электролитов в потовой жидкости в норме несколько снижается ко 2-му месяцу жизни как у здоровых, так и у больных муковисцидозом, затем повышается и с 4-го месяца жизни практически не изменяется до возраста 16–18 лет. Иногда у здоровых взрослых концентрации натрия и хлора в поте возрастает до 60 ммоль/л и выше.

Несмотря на свою специфичность, метод по Гибсону–Куку является длительным, трудоемким и во многом зависит от опыта персонала, проводящего исследование. С середины 80-х годов XX века в практике все шире используются аппараты для скрининг-диагностики МВ, сочетающие систему электрофореза, сбора пота и определения содержания электролитов в нем (например, Macroduct и Nanoduct американской фирмы Wescor). Навеска пота при применении таких приборов может быть 15–5 мг, проведение теста возможно в любой амбулатории. При использовании этих аппаратов нормальными значениями для детей считаются концентрации хлоридов до 30 ммоль/л, пограничными — от 30 до 60 ммоль/л, характерными для муковисцидоза — более 60 ммоль/л. Для взрослых нормальными величинами считаются показатели до 60 ммоль/л, пограничными — от 60 до 80 ммоль/л, характерными для муковисцидоза — более 80 ммоль/л. При получении результатов более 140 ммоль/л следует считать их ошибкой.

Следует помнить, что возможны как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты при проведении потового теста.

Ложноположительные результаты при проведении потового теста могут встречаться при ряде заболеваний:

- частичное выпаривание образцов пота;
- кахексии различного генеза, нервная анорексия;

– атопический дерматит (экзема);
– гипотиреоз и гипопаратиреоз;
– псевдогипоальдестеронизм;
– фукозидоз;
– синдром Клайнфельтера;
– недостаточность функции надпочечников;
– адреногенитальный синдром;
– гликогеноз 2-го типа;
– хронический панкреатит.

Ложноотрицательный тест описывается при:

– частичном разведении образцов пота;
– отечном синдроме;
– дегидратации у пациента;
– гипопротеинемии;
– лечении минералокортикоидами;
– при некоторых мутациях у пациентов с МВ (например, R117H, A455E, G551S).

Это требует соответствующей дифференциальной диагностики и проведения других тестов.

Исследование назальных потенциалов

При МВ проницаемость апикальной мембраны эпителиальных клеток для ионов Cl^-составляет 1/15 от нормальной, в то время как проницаемость для ионов Na^+ увеличена почти в 4 раза. Отсутствие или снижение цАМФ-зависимой секреции ионов Cl^- и гиперабсорбция ионов Na^+ является электрогенным процессом и формирует трансэпителиальную разность электрических потенциалов, являющуюся измеряемым параметром. Измерение трансбронхиальной разности потенциалов технически крайне сложно, поэтому в 1981 году M. R. Knowles был предложен метод измерения разности назальных потенциалов (РНП). Метод представляет собой измерение разности электрических потенциалов между относительным электродом в контакте с предплечьем и измеряющим электродом на поверхности слизистой оболочки дна нижнего носового хода. Такая локализация была выбрана не случайно. В данном участке фиксируется максимальная РНП и определяется корреляция между величиной РНП и процентом реснитчатых клеток. M. R. Knowles и соавт. описали, что в этом месте носовой полости

слизистая оболочка содержит до 78% цилиарных клеток, в то время как на медиальной поверхности нижнего носового хода часто имеется кубоидальная метаплазия и эпителий несет лишь 40–42% реснитчатых клеток.

В норме пределы разности потенциалов колеблются от –5 мВ до –40 мВ; у больных МВ эти пределы составляют от –30 мВ до –90 мВ. Метод является достаточно информативным у детей старше 6–7 лет и у взрослых. Однако он доступен лишь в условиях специализированных клинических центров. При обследовании 45 пациентов с МВ в Санкт-Петербурге средние величины РНП у них составили –42,2±1,4 мВ. У здоровых лиц и больных хроническим бронхитов величины РНП составили –18,3±1,8 мВ и 19,2±0,6 мВ соответственно.

Метод измерения РНП может служить и для мониторирования эффективности различных методов лечения, основанных на блокировании гиперабсорбции ионов натрия (например, с помощью препарата «амилорид») и воздействующих на альтернативную секрецию ионов Cl^-.

В настоящее время приостановлено производство приборов для исследования РНП, поэтому метод не применяется. Можно надеяться на возобновление их производства и включение метода РНП в систему диагностики заболевания и мониторирования различных методов лечения.

Исследование панкреатической эластазы кала

Поджелудочная железа помимо липазы, амилазы и протеазы экскретирует эластазу. Человеческая панкреатическая эластаза 1 (Е1) не разрушается ферментами ЖКТ. Поэтому ее экскреция (концентрация в кале) отражает экзокринную функцию поджелудочной железы (ПЖ). В период воспалительных процессов поджелудочной железы Е1 попадает в кровоток. В связи с этим эластаза-1 в сыворотке крови позволяет диагностировать или исключать острый панкреатит. В отличие от других лабораторных параметров для диагностики функции ПЖ (амилаза и липаза в сыворотке крови для диагностики острого панкреатита и химотрипсин в кале для диагностики экзокринной недостаточности ПЖ) определение панкреатической эластазы имеет следующие преимущества:

– Е1 имеет абсолютную панкреатическую специфичность;

– в связи с полной стабильностью в ЖКТ фекальная Е1 точно отражает функцию ПЖ (диагностика или исключение экзокринной панкреатической недостаточности);
– Е1 имеет точную корреляцию с золотым стандартом (инвазивный секретин-панкреозимин тест и секретин-керулин тест);
– проводимая терапия не влияет на уровень Е1. Моноклональные антитела, используемые в тесте, не реагируют перекрестно с эластазой животных, что предупреждает ошибки при использовании ферментных препаратов.

Так же как другие ферменты, Е1 попадает в кровоток при воспалительных процессах ПЖ. Повышение ее концентрации сохраняется дольше, чем амилазы и липазы, в связи с чем острый панкреатит может быть диагностирован на протяжении 3–4 дней от острой атаки. Два теста — kits (базирующиеся на моноклональных антителах) доступны для определения панкреатической эластазы: 1) сывороточный тест позволяет диагностировать или исключать острый панкреатит или обострение хронического панкреатита; 2) фекальный тест позволяет диагностировать или исключать экзокринную панкреатическую недостаточность, которая встречается при хроническом панкреатите, муковисцидозе, опухолях ПЖ, холелитиазе или сахарном диабете.

Нормы содержания эластазы в кале (мкг Е1/г стула)

Норма: от 200 до 500 и более.

Средняя степень экзокринной панкреатической недостаточности: от 100 до 200.

Тяжелая степень экзокринной панкреатической недостаточности: менее 100.

Эти концентрации панкреатической эластазы 1 относятся к образцам оформленного стула. В случаях патологических концентраций (менее 200 мкг Е1/г стула) при неоформленном стуле требуется повторное исследование образцов оформленного стула.

Нами исследована эластаза кала у 65 пациентов с МВ в Санкт-Петербурге. У 32 выявлена тяжелая степень экзокринной недостаточности, у 28 — средняя, у 5 (легочная форма МВ) получены нормальные цифры содержания эластазы в кале (250–450 мгк/г). У 5 здоровых детей уровень эластазы в кале составил от 300 до 608 мкг/г. При первичной липазной недостаточности показатели эластазы 1 нормальные.

Получение нормальных значений эластазы кала у пациентов с муковисцидозом предполагает повторение анализа ежегодно: возможно

снижение функции поджелудочной железы в любом возрасте. При сниженной функции (определении тяжелой степени панкреатической недостаточности) нет необходимости повторять тест (функция не восстанавливается).

Генетическое исследование

Во многих странах Западной Европы и Северной Америки уже доступны для идентификации более 90–95% мутаций гена CFTR. Разработаны и широко применяются удобные диагностикумы для автоматического и полуавтоматического типирования этих мутаций на пятнах крови или смывах ротовой полости. Благодаря этому стало вполне реальным скринирование всех новорожденных на наличие мутаций гена МВ с целью досимптоматической диагностики МВ. Это позволяет выявлять не только больных со скрытыми формами МВ, но и бессимптомных гетерозиготных носителей и проводить эффективную профилактику этого заболевания.

С учетом важности определения классов мутаций у пациентов, что определяет возможные пути лечения (нормализация ионного транспорта при разных классах мутаций за счет разных лекарственных средств), следует говорить о необходимости выявления обоих мутаций у каждого пациента. Это возможно при проведении секвенирования гена всем пациентам с МВ. Необходимо налаживание секвенирования во всех регионах страны за счет лабораторий в крупных городах. Видимо, через 5–10 лет можно будет говорить об обязательном подтверждении диагноза МВ выявлением двух мутаций.

Генетический анализ требуется:

- Пациентам с клинической картиной МВ.
- Новорожденным с положительными данными скрининга.
- Новорожденным с мекониальным илеусом.
- Мужчинам с облитерацией семявыносящих протоков.
- Пациентам с идиопатическим панкреатитом.
- Пациентам с идиопатическими бронхоэктазами, хроническим риносинуситом или назальными полипами.

Крайне важна пренатальная диагностика МВ в семьях высокого риска. Она позволяет не только установить диагноз МВ до рождения и своевременно предотвратить рождение больного ребенка, но и выявить бессимптомных гетерозиготных носителей в этих семьях.

Решающее преимущество молекулярной диагностики — то, что объектом исследования является непосредственно ДНК. И поэтому диагностику можно проводить не только в тех тканях, где работает соответствующий ген, но практически на любых клетках организма, из которых можно выделить ДНК. Принципиально различают прямую и непрямую ДНК-диагностику. В случае прямой диагностики объектом исследования является сам ген, точнее, мутации этого гена, идентификация которых и составляет основную задачу анализа. Непрямая (косвенная) диагностика — исторически более старый метод. Он пригоден и широко применяется до настоящего времени для диагностики даже тех заболеваний, гены которых еще не идентифицированы, а мутации неизвестны. Единственным и непременным условием такой диагностики являются данные о наличии молекулярных маркеров (обычно полиморфных сайтов), расположенных в непосредственной близости от мутантного гена или внутри него. При его использовании необходим анализ НК больного (в исследуемой семье должен быть больной), что позволяет установить молекулярный маркер.

3.4. Пренатальная диагностика муковисцидоза

Принимая во внимание высокую точность методов молекулярной диагностики, их большую чувствительность и, к сожалению, достаточно высокую себестоимость, необходимо помнить, что их эффективность в значительной мере предопределена выполнением следующих основных условий.

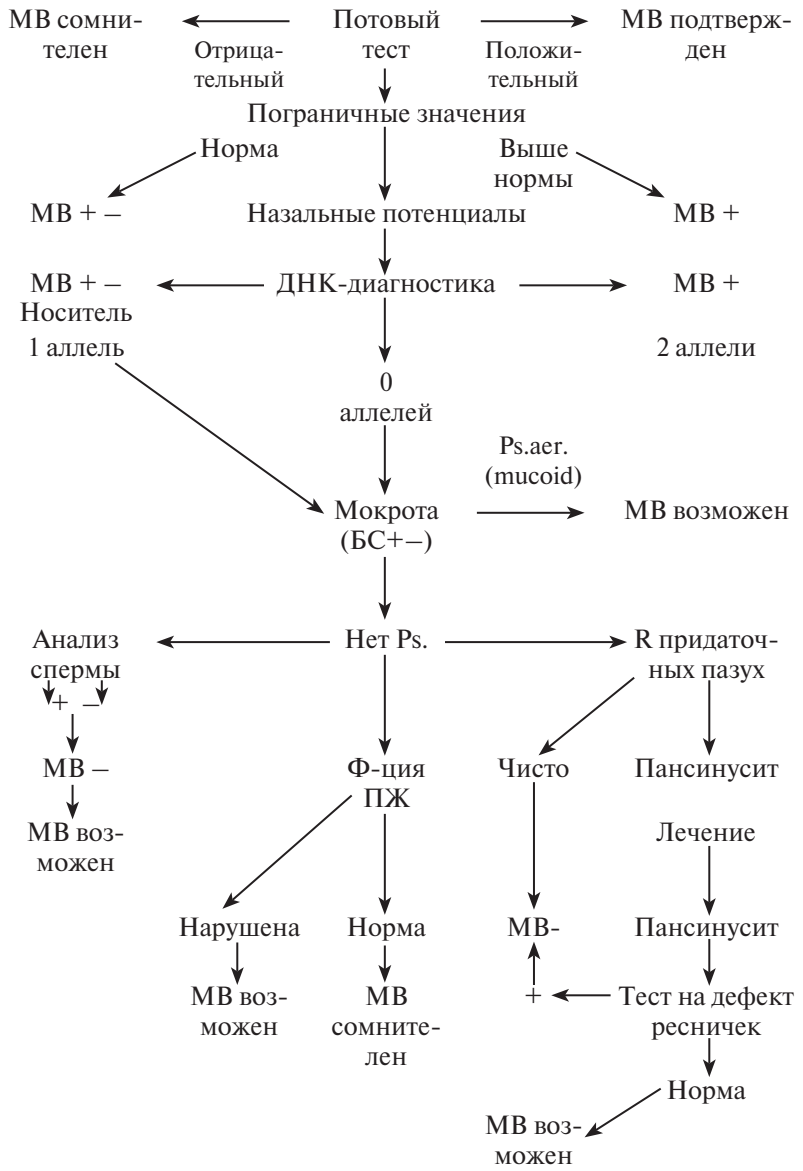
1. Точность клинического диагноза (диагноз МВ у больного ребенка в семье не должен вызывать сомнения у клинициста).

2. Своевременность обследования больного и семьи высокого риска (семья должна быть обследована до планирования рождения следующего ребенка).

3. Выбор оптимального срока пренатальной диагностики (оптимальным сроком проведения пренатальной диагностики при идентификации мутаций у больного ребенка является 9–11-я недели беременности, а в случае неизвестных мутаций — 17–18-я недели беременности).

4. Получение плодного материала. Используют три основных метода: трансабдоминальная аспирация ворсин хориона/плаценты, амниоцентез или кордоцентез.

Алгоритм диагностики муковисцидоза



В настоящее время в лаборатории пренатальной диагностики ИАГ им. Д. О. Отта РАМН осуществлено более 600 пренатальных диагностик МВ. До 1989 года основой пренатальной диагностики служили биохимические методы, а в последующем — молекулярные методы.

3.5. Скрининг новорожденных на муковисцидоз

Скрининг направлен на доклиническое выявление заболевания и основан на определении иммунореактивного трипсина (ИРТ) в сухом пятне капиллярной крови новорожденных. Ацинарные клетки ПЖ секретируют два изофермента ферментативно не активного трипсиногена, который превращается в трипсин при отщеплении гексапептида с N-конца молекулы трипсиногена. В крови присутствует трипсиноген, уровень которого и определяют с помощью теста. Увеличение в сыворотке крови уровня ИРТ обусловлено закупоркой секреторных протоков ПЖ, тогда как ацинарные клетки продуцируют нормальное количество фермента. Концентрация неонатального ИРТ генетически детерминирована. Различные концентрации ИРТ у больных МВ связывают с генотипом и фенотипическими проявлениями болезни. Гетерозиготные носители гена МВ также могут быть выявлены с помощью ИРТ.

В Европе скрининг новорожденных на МВ проводится только в 13 странах: Великобритания, Ирландия, Норвегия, Испания, Франция, Швейцария, Италия, Австрия, Нидерланды, Чехия, Словакия, Польша и Россия.

Скрининг новорожденных на МВ начат в России летом 2006 года (приказ Минздравсоцразвития России № 185 от 22 марта 2006 г.). Забор образцов крови при проведении массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания, в том числе на муковисцидоз, осуществляется в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь женщинам в период родов при ее информированном добровольном согласии специально подготовленными работниками. В случае отсутствия в документации новорожденного ребенка отметки о заборе образца крови при его поступлении под наблюдение детской поликлиники забор крови осуществляется в условиях поликлиники.

Образец крови берут из пятки новорожденного через 3 часа после кормления на 4-й день жизни у доношенного и на 7-й день —

у недоношенного ребенка. Забор крови осуществляется на специальные фильтровальные бумажные тест-бланки, которые выдаются медико-генетическим центром государственным и муниципальным учреждениям здравоохранения, оказывающим медицинскую помощь женщинам в период родов.

Чувствительность метода выше его специфичности, то есть доля ложноположительных результатов высока. При аномальном результате анализа на ИРТ (в первые дни жизни норма ИРТ менее 70 нг/мл) проводят повторное исследование ИРТ в возрасте 3–4 недель жизни (норма ИРТ в этот период менее 40 нг/мл). При повторном аномальном результате проводится потовая проба и генетическое исследование. Частота выявления МВ различается в разных регионах России. В Санкт-Петербурге она составляет 1 : 11 000.

Следует учитывать следующее:

– активность ИРТ снижается при хранении образцов более 6 недель;
– уровень ИРТ нормализуется при сохранной функции ПЖ к 5-й неделе жизни;
– показатель ИРТ не всегда информативен при мекониальном илеусе;
– уровень ИРТ может быть повышен не только при МВ. Он повышается при некоторых внутриутробных инфекциях, при почечной недостаточности и атрезии кишечника.

3.6. Прогноз заболевания

С момента первого описания МВ сроки жизни больных значительно увеличились (табл. 3).

В настоящее время обычно используют такой показатель, как медиана выживаемости (возраст, до которого доживают 50% больных). В России с 90-х годов XX века до начала XXI века указывался средний срок жизни 16 лет. В 2001 году после создания национального регистра больных МВ построена кривая выживаемости. Медиана выживаемости при мультицентровом исследовании (Москва, Санкт-Петербург, Омск, Ярославль) оказалась равной 25 годам.

В 2011 году прогнозируемая средняя продолжительность жизни по Москве и Санкт-Петербургу составила 35 лет.

Доля больных старше 15 лет в России составляет 28%. В странах Западной Европы медиана выживаемости достигла 29 лет (а прогно-

Таблица 3

Сроки жизни больных муковисцидозом

Годы	Средние сроки жизни больных МВ, годы
1949–1954	4
1968–1969	7,5
1971–1972	12,5
Конец 1970-х годов	16
1989	21
1994	30
1997	40
2011	45–50

зируемая более 40 лет), при этом доля больных старше 15 лет составила около 40%. В Дании ребенку, родившемуся с муковисцидозом, гарантируется в среднем >50 лет жизни.

Более низкие показатели продолжительности жизни и доли взрослых больных в России можно объяснить более поздним созданием специализированных центров, неадекватным лекарственным обеспечением, отсутствием системы организации и недостаточным экономическим обеспечением легочной трансплантации больным МВ.

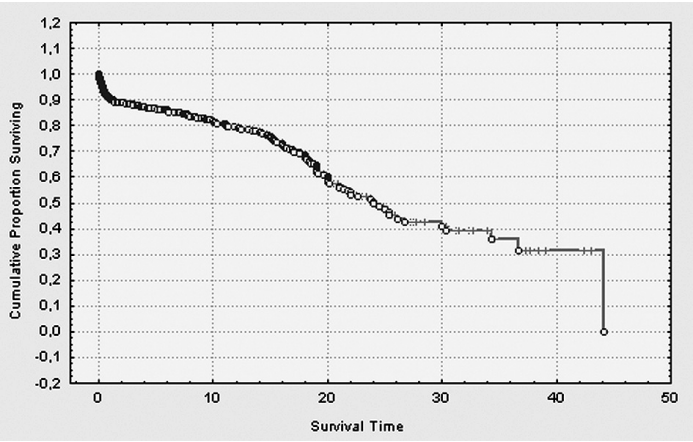


Рис. 2. Кривая выживаемости больных муковисцидозом в России

Утяжеляют прогноз:

– присоединение синегнойной инфекции;
– низкие показатели массы тела;
– низкие показатели функции внешнего дыхания (ЖЕЛ ниже 40% и $ОФВ_1$ ниже 25% от нормы).

Большая продолжительность жизни отмечается при хорошо налаженной диспансеризации больных и проведения профилактических курсов внутривенной антибактериальной терапии у больных с хронической синегнойной инфекцией, а также при строгом соблюдении базисной терапии и активной кинезитерапии, проводимой как в амбулаторно-поликлинических условиях, так и в специализированных центрах.

Глава 4. ЛЕЧЕНИЕ МУКОВИСЦИДОЗА, РЕАБИЛИТАЦИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

4.1. Принципы лечения больных с муковисцидозом

Лечение больных муковисцидозом является трудной задачей, требующей больших моральных и физических сил от пациента, его семьи и медицинского персонала, а также значительных материальных затрат.

Цели лечения:

– поддержание образа жизни пациента, максимально приближенного к жизни здоровых людей;
– эффективный контроль течения респираторных инфекций;
– обеспечение адекватного питания и физического развития.

Обязательные составляющие лечения больных муковисцидозом

1. Лечебная физкультура (кинезитерапия).
2. Ингаляционная терапия.
3. Адекватная антибактериальная терапия по показаниям.
4. Заместительная терапия ферментами поджелудочной железы.
5. Витаминотерапия.
6. Применение гепатотропных препаратов.
7. Диетотерапия.
8. Лечение осложнений МВ.

Часть мероприятий необходимо проводить пациентам ежедневно (базисная терапия), другая часть используется в определенные периоды жизни амбулаторно или в стационаре (плановые курсы внутривенно антибактериальной терапии, лечение обострений и осложнений заболевания).

Пациент с МВ получает достаточно большой перечень препаратов. Для ингаляций используются β_2-агонисты, холинолитики, муколитики, ферменты, кортикостероиды. Практически все пациенты постоянно получают заместительную терапию микросферическими ферментами поджелудочной железы во время еды. При лечении

МВ используются антибиотики практически всех групп с различными путями введения (внутрь, внутривенно, ингаляционно), гепатотропные препараты, системные кортикостероиды, препараты теофиллина. Всем больным рекомендуется применение поливитаминов в профилактических дозах круглогодично с дополнительным введением жирорастворимых витаминов и диетотерапия с калоражем на 40–50% выше возрастной нормы.

Наиболее тяжелым больным может назначаться длительная кислородотерапия на дому, части больных при развитии портальной гипертензии проводятся шунтирующие операции, а также пересадки легких и печени.

4.2. Базисная (ежедневная) терапия

Лечение патологии легких при муковисцидозе

Ингаляционная терапия — от чего зависит ее эффективность? Правила проведения ингаляций. Факторы эффективности ингаляционной терапии

Ингаляционная терапия, введение лекарственных препаратов в легкие с помощью ингаляторов (или так называемых небулайзеров), в настоящее время широко используется для лечения больных МВ как при остром состоянии, так и в качестве базисной терапии. Предпочтение отдается небулайзерам компрессионного типа. Ультразвуковые небулайзеры не рекомендуются. Это объясняется тем, что применяемые при МВ растворы для ингаляций могут быть использованы только на компрессионных небулайзерах (что указано в аннотации к препаратам).

При МВ все большее количество препаратов вводятся ингаляционным путем: антибиотики, дорназа-альфа и неферментные муколитики, гипертонический раствор, бронхолитики, кортикостероиды. В стадии клинических испытаний — L-аргинин, антипротеазы, носители участков гена.

Ингаляции проводятся с целью санации бронхиального дерева, улучшения реологических свойств мокроты (ее разжижения, нормализации ее вязкости и адгезии). Важно помнить, что для больных МВ ингаляции обязательны даже при отсутствии постоянного кашля и симптомов поражения легких! По какой схеме проводить процедуру и какое лекарство применять, решается лечащим врачом индивидуально для каждого пациента.

Наиболее часто для ингаляционной терапии применяют растворы бронхолитиков (беродуал, атровент, сальбутамол), муколитиков (препараты амброксола гидрохлорида или N-ацетилцистеина, Пульмозим — дорназа альфа), кортикостероиды (пульмикорт). Эти группы препаратов используют для купирования бронхообструктивного синдрома при МВ.

Растворы антибиотиков (аминогликозиды: 300 мг тобрамицина в 4 мл раствора (Брамитоб); полимиксины: колимистат натрия) являются основной частью базисной терапии. Инновационной технологией является порошковая форма тобрамицина в виде сухих форм — пульмосфер (ТОБИ-Подхалер). В ближайшее время ожидается появление растворов для ингаляций ципрофлоксацина, амикацина, левофлоксацина, разрабатываются специальные препараты для лечения резистентного стафилококка (MRSA) в виде ингаляционных форм — проводятся клинические испытания. Ряд центров использует стандартный ванкомицин (препарат для внутривенного введения) в виде ингаляций.

Препарат Пульмозим (дорназа альфа), обладающий высокой муколитической активностью, вводится только с помощью компрессорного ингалятора. Это рекомбинантная человеческая ДНК-аза, которая обладает не только выраженным муколитическим, но и двумя важными клиническими эффектами: противовоспалительным и антибактериальным. Дорназа альфа гидролизует ДНК ядер распадающихся нейтрофилов, которые во многом определяют патологическую вязкость мокроты больных МВ. Во многих странах, где Пульмозим включен в ежедневную терапию больных МВ, удалось добиться существенного улучшения качества жизни этих пациентов. Пульмозим не имеет ограничения по возрасту и может назначаться с момента установления диагноза.

Изотонический (0,9%) раствор натрия хлорида все реже используется в виде ингаляций, как самостоятельное лекарство. Он увлажняет слизистую оболочку бронхиального дерева, разжижает мокроту, способствует легкому и быстрому откашливанию. Более эффективны гипертонические растворы натрия хлорида в концентрации 3% или 6%, которые назначаются по 2–4 мл 1–2 раза в день, перед кинезитерапией.

Иногда по показаниям применяются в виде растворов для ингаляций некоторые антигрибковые препараты.

Последовательность ингаляций:

1) ингаляция бронхолитика;

2) ингаляция муколитика;
3) кортикостероиды;
4) антибиотики.

Как показывает практика, ингаляционный путь введения лекарства является эффективным, рациональным и безопасным. Вопреки широкому мнению, что врачу достаточно только назначить лекарство в виде ингаляции, существуют объективные и субъективные причины, от которых зависит эффективность данной лечебной процедуры. Некоторые из них снижают терапевтическое воздействие и должны быть вовремя проанализированы и устранены. Другие не только способствуют хорошему лечебному воздействию, но и в значительной мере повышают эффективность базисной терапии.

В результате проведенных исследований в НЦЗД РАМН было отмечено, что показатели ФВД у больных на фоне ингаляционной терапии изменялись по-разному, в зависимости от того, проводились ли эти процедуры под контролем медперсонала или пациент проводил ингаляции самостоятельно, без помощи методиста. В группе больных, которым ингаляции проводились под медицинским контролем, показатели ФВД изменялись быстрее, более достоверно и в большем проценте случаев.

Каждая ингаляция начинается с обязательного мытья рук (пациент или помощник). Затем необходимо очистить верхние дыхательные пути (тщательно высморкаться, промыть нос) и прополоскать рот проточной водой.

Начинать ингаляцию можно только через 1 час после еды или за 2 часа до еды.

После ингаляции обязательно следует прополоскать рот проточной водой.

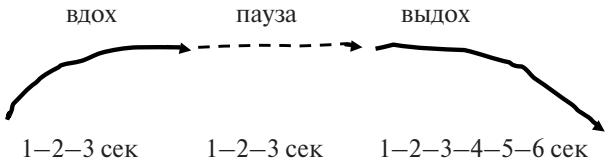
Правильное выполнение респираторного маневра во время проведения ингаляции во многом определяет ее эффективность!

Перед тем как начать ингаляционную терапию, необходимо провести специальное занятие с пациентом и его родителями, следует обучить специальному дыханию во время процедуры, правильной посадке и всем правилам ингаляционной терапии (рис. 3).

Маневр дыхания во время ингаляции

▸ Посадка — на стуле с крепким упором спины на спинку стула. Спина прямая (фото 1).

▸ Работе мышц живота не должны мешать тугие резинки, пояса, застежки и др.



вслух следует считать так:
«один-два-три»------«стоп»-----«три-четыре-пять-шесть-семь-восемь»

Рис. 3. Схема респираторного маневра во время ингаляции

- Плечи расслаблены, опущены вниз.
- Во время дыхания работают только мышцы живота. Живот свободно двигается и участвует в акте дыхания.
- Все тело расслаблено. Не напрягаться.
- Вдох через рот на счет 1–2–3 (у детей младшего возраста на счет 1–2): медленно, спокойно, глубоко!
- Во время вдоха живот максимально выпячивается вперед.
- Пауза (задержать дыхание) на счет 1–2 (у старших — на счет 1–2–3).
- Выдох через нос на счет 1–2–3–4–5–6, «до конца» (у детей младшего возраста на счет 1–2–3–4): медленно, спокойно максимально выдохнуть воздух.

Фото 1. Правильная посадка во время ингаляции

- Во время выдоха живот максимально втягивается вовнутрь.
- Методист (или родитель) должен считать вслух, помогая пациенту.

Во время проведения ингаляции следует сосредоточиться на процедуре, нельзя отвлекаться, например, слушать музыку, смотреть телевизор, читать, разговаривать по телефону и т. д. Не должен отвлекаться и помощник (мама или медицинская сестра).

Эффективность ингаляции можно повысить, если вместо стула использовать большой гимнастический мяч. Посадка на мяче позволяет быстро снять напряжение мышц шеи и спины, ощутить легкость во всем теле. При правильном сидении на эластичном гимнастическом мяче нагрузка на межпозвонковые диски минимальна, так как давление на различные участки диска перераспределяется и становится равномерным. В положении сидя на упругой и эластичной поверхности мяча позвоночник приобретает свое естественное

Фото 2. Проведение ингаляции на гимнастическом мяче

положение, которое является наиболее устойчивым для поддержания равновесия на мяче. Мышцы спины при этом находятся в напряжении, так как непроизвольные покачивания приводят пациента к постоянным изменениям положения тела. Проведение ингаляции на мяче повышает эмоциональный тонус пациента. Процедура становится эффективной и не утомительной, что очень важно для больного МВ, у которого ингаляцию необходимо повторять по нескольку раз в день.

Эффективность ингаляционной терапии зависит от правильного выполнения процедуры в течение дня, т. е. от соблюдения всех этапов кинезитерапии.

Очень важным фактором является объем лекарства, который заливается в распылитель, время ингаляции и их оптимальное соотношение. Обычно объем раствора должен составлять в среднем 1–2 мл, не более. В небулайзерах компрессорного типа дозу лекарства можно рассчитывать с точностью до капли и распылять до сухого остатка. Оптимальное время проведения ингаляции должно составить в среднем от 3–5 до 10 минут, не дольше (рис. 4).

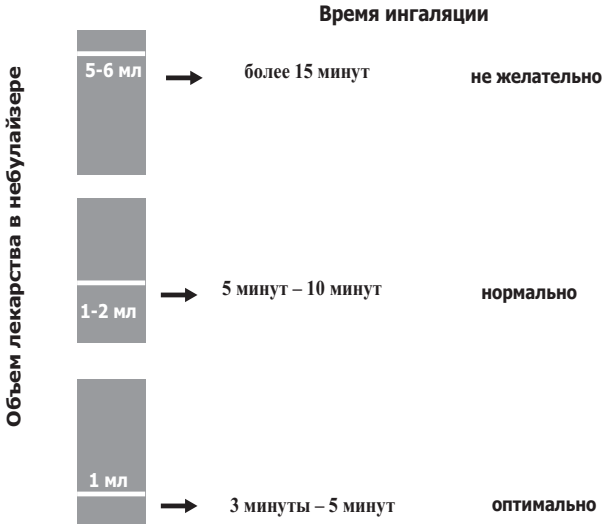


Рис. 4. Оптимальное соотношение объема раствора для ингаляции и времени ее проведения

Правильное проведение процедуры ингаляции является технически и психологически сложной работой, особенно для пациентов младшего возраста и для тяжелых больных. Основная задача процедуры ингаляции — получить максимальный терапевтический эффект с минимумом физических и эмоциональных затрат больного и за максимально короткий срок.

Ингаляция проводится более эффективно, если применяется мундштук, а не маска. Как только ребенок подрастает, это может быть и в 2 года, необходимо приучить его к мундштуку.

Повысить эффективность ингаляции можно также, применив элементы ПЕП-терапии или так называемой «техники дыхания с положительным давлением на выдохе». С этой целью используется специальная респираторная техника и различные приборы (ПАРИ-ПЕП — система; встроенный в небулайзер — ВРП 2, принцип работы флаттера).

При дыхании с преодолением сопротивления на выдохе во время ингаляции увеличивается или выравнивается внутрибронхиальное давление с внутриторакальным давлением. Стенка бронха при этом выпрямляется, бронх расширяется, открывая свободный путь для эвакуации мокроты и более глубокого проникновения лекарства. Бронхи остаются открытыми во время проведения ингаляции, что, конечно, повышает ее эффективность.

Очень важен правильный уход за ингалятором и соблюдение принципов асептики во время проведения процедуры для персонала и пациента (мытье рук с мылом перед ингаляцией, вытирание их сухим полотенцем). После процедуры — тщательная обработка и сушка небулайзера (стакана-распылителя). Ежедневно необходимо проводить дезинфекцию небулайзера и контролировать рабочее состояние аппаратуры, давление, силу распыления, чистоту компрессора, своевременно заменять фильтр в компрессоре и т. д. Все эти технические неисправности нарушают проведение процедуры и снижают ее эффективность.

Для дезинфекции можно использовать специальные приборы или, например, приспособить стерилизатор для детских рожков. Кипячение в течение 5 минут является эффективным методом стерилизации. С этой целью используют обычную посудомоечную машину. Главное, чтобы дезинфекция проводилась после каждой ингаляции!

Медицинский контроль (лечащий врач, методист по ЛФК, медицинская сестра и др.) за проведением процедуры ингаляции обеспечивает выполнение всех выше перечисленных факторов. Дозировки лекарств даны в табл. 9 (приложение).

Промывание носа

Промывание носа для больного МВ является необходимой ежедневной процедурой! Это способствует профилактике обострений хронического гайморита, этмоидита и полипоза носа.

В качестве растворов, используемых с этой целью, применяются изотонический раствор натрия хлорида, раствор морской соли с минералами, раствор N-ацетилцистеина. Оптимально использовать с этой целью специальные приспособления, которые сегодня появились в аптеках под названием «НАЗАЛЬНЫЙ ДУШ» — это пластиковая бутылочка с краном и специальной оливой для носа (рис. 5). Объем раствора на промывание одной стороны составляет от 100 до 200 мл. Давление жидкости при промывании должно составлять от 10 до 20 см вод. ст. Температура раствора должна быть в пределах 37°С. Применять для этой цели пипетки, шприцы, резиновые груши или аналогичные устройства («Долфин») категорически запрещается!

Рис. 5. Назальный душ

При очень густом и вязком секрете полезно применение N-ацетилцистеина в нос (специальный комбинированный препарат ринофлуимуцил на основе N-ацетилцистеина и сосудосуживающего средства).

Кинезитерапия

Практически с начала описания муковисцидоза как самостоятельного заболевания, методы очищения бронхиального дерева от вязкой мокроты и специальная дыхательная гимнастика являются наиболее значимой частью базисной терапии МВ во всем мире. Именно использование комплекса этих методов определяет длительность и качество жизни пациента с МВ.

Выполнение этой части базисной терапии МВ обеспечивает так называемая *кинезитерапия*. Кинезитерапия переводится с латинского языка как «лечение движением», от *kinezio* — движение. В медицинском мире часто используют английскую транскрипцию этого термина — физиотерапия.

В нашей стране до сих пор существует некоторая путаница в терминологии, так как физиотерапией в отечественной практике называются методы электролечения (различные токи, электрофорезы и т. д.), а не методы дренажа. Иногда в широкой отечественной аудитории методы очищения бронхиального дерева объединяют под термином «методы ЛФК», что на международном медицинском языке называется кинезитерапия (КЗТ).

Программу кинезитерапии составляют индивидуально подобранные комплексы, которые состоят из дыхательных упражнений. Продолжительность, частота занятий подбирается кинезитерапевтом каждому больному МВ индивидуально в зависимости от особенностей заболевания, осложнений, возраста и эмоционального статуса пациента.

Методы КЗТ базируются на законах физиологии дыхания. Занятия осуществляются специалистами, которые прошли специальное обучение по кинезитерапии и имеют соответствующий сертификат. Кинезитерапевт должен обучить пациента и его родителей необходимым методам КЗТ, составить индивидуальную программу занятий, обозначить тактические ошибки, освоить новое упражнение, обозначить задание на дом и наметить следующую дату осмотра. Целесообразно посещать кинезитерапевта каждые 3 месяца. При возможности и по показаниям индивидуальные занятия КЗТ можно проводить и чаще.

Всем пациентам с МВ во всем мире рекомендуется вести активный образ жизни, заниматься физическими упражнениями, в том числе с элементами спорта. Но такие занятия должны проводиться под строгим врачебным контролем, особенно для тех пациентов, которые имеют отчетливую дыхательную недостаточность, признаки перегрузок правых отделов сердца, склонность к кровохарканью и другие осложнения. **Из рекомендуемых видов спорта можно назвать следующие: плавание, легкий бег, езда на велосипеде, лыжи в прогулочном режиме, бадминтон, малый теннис, волейбол, туризм.** Если нет аллергии, то можно заниматься райттерапией — ездой на лошадях. **Запрещаются виды спорта, которые связаны с особой**

повышенной опасностью травматизации (последствием травмы будет длительный период ограничения физической активности, что крайне неблагоприятно скажется на дренажной функции легких, увеличении мукостаза и начале обострения заболевания): **коньки, хоккей, футбол, бокс, тяжелая атлетика, различные виды борьбы, мотоспорт**.

Пациентам, которые активно занимаются спортивными упражнениями, необходимо проводить каждые 6 месяцев контрольные исследования ЭхоКГ, ЭКГ, ФВД.

Приводим примеры рекомендуемых приемов кинезитерапии для детей с МВ.

Методика выполнения упражнения «сантиметр»

Упражнение «сантиметр» разработано нами для тренировки дыхательных мышц (в первую очередь межреберных), а также главной дыхательной мышцы — диафрагмы и мышц живота. Это упражнение способствует также повышению подвижности межреберных и межпозвонковых сочленений.

Упражнение выполняется с помощью обычной сантиметровой ленты. Лента накладывается на уровне мечевидного отростка, плотно обтягивая грудную клетку, на голую грудную клетку или на футболку. Концы ленты крепко удерживаются в руках самого пациента или помощника.

Хорошо, если упражнение делается перед зеркалом (фото 3).

Как правильно дышать, выполняя упражнение «сантиметр»?

Вдох: на счет «1–2–3» делается глубокий, медленный вдох через нос, ребра преодолевают сопротивление ленты. Ребра должны как бы раздвигать плотно обхватывающую ленту, преодолевая довольно большое сопротивление, до максимально возможного положения.

Пауза: на счет «1–2–3» задержка дыхания и остановка движения ребер. Лента продолжает плотно обтягивать грудную клетку.

Выдох: на счет «4–5–6–7–8–9» делается медленный, плавный выдох через нос или чуть приоткрытый рот. Ребра свободно уходят вовнутрь максимально до конца. Лента при этом плотно затягивает ребра вглубь грудной клетки.

Упражнение «сантиметр» назначается 1–2 раза в день (в зависимости от тяжести течения бронхолегочного процесса у пациента), утром и/или днем во время занятий кинезитерапией, по 15 минут, в среднем по 15–20 дыхательных циклов.

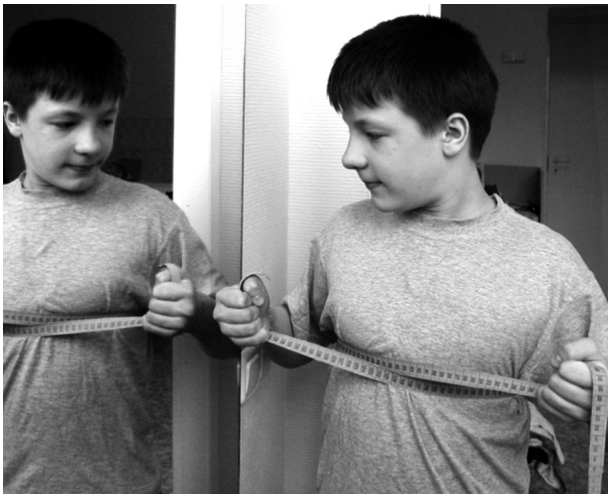


Фото 3. Пациент выполняет упражнение «сантиметр», стоя перед зеркалом

Первые тренировки должны проходить под контролем методиста по ЛФК (кинезитерапевта). Сначала методист накладывает ленту и контролирует выполнение упражнения. Пациент постепенно обучается накладывать ленту самостоятельно.

Регулярное выполнение упражнения «сантиметр» приводит уже на второй неделе тренировки к увеличению экскурсии грудной клетки и улучшению функциональных показателей.

Мы рекомендуем включать это упражнение в ежедневные занятия кинезитерапией для развития дыхательной мускулатуры, в том числе диафрагмы, и мышц живота, что является важным фактором эффективного дренажа бронхиального дерева при данной патологии органов дыхания у детей.

Рекомендуются специальные упражнения, основанные на одинаковом принципе дыхания: «техника дыхания с преодолением сопротивления» или «дыхание с положительным давлением на выдохе» или «ПЕП-терапия» (ПЕП, от англ. PEP — Positive Expiratory Pressure). Положительное давление во время выдоха бывает постоянным или прерывистым.

Чтобы создать положительное давление на выдохе, применяют различные приборы и приспособления или специальную технику

дыхания. Существует много различных аппаратов, например «свисток Зильбера», а за рубежом — это PEP-mask, флаттер, Pari-PEP-sistema, Aeolus, «Cornet», Трешолд и др.

Механизмы действия ПЕП-терапии

Морфологические изменения в легких у больных хроническими заболеваниями бронхолегочной системы весьма многообразны и представлены закупоркой бронхов, ателектазами, сужением дыхательных путей, вздутием отдельных областей легких, острой инфильтрацией легочной ткани, эмфиземой, фиброзом легких, потерей стабильности бронхиальной стенки и мн. др. Нарушению эвакуации мокроты из бронхиального дерева способствуют два механизма: во-первых, механическая обструкция бронха вязкой слизью, во-вторых, бронхоспазм и бронхиальный коллапс, которые имеют принципиальное значение для работы с пациентами врачом и инструктором ЛФК.

В норме у здорового человека внутриторакальное давление и внутрибронхиальное давление уравновешены, поэтому дыхательные пути не спадаются. При хроническом бронхолегочном процессе вязкая слизь стенозирует бронх и создает механическое препятствие. Вследствие этого внутрибронхиальное давление позади стеноза становится меньше, чем над стенозом по направлению ко рту. Поскольку внутриторакальное давление преобладает над участками с низким внутрибронхиальным давлением, легко возникает сдавление бронха, т. е. бронхиальный коллапс. Например, при таком тяжелом хроническом заболевании, как муковисцидоз, или другом хроническом бронхите бронхиальный коллапс развивается довольно часто еще из-за того, что сами стенки бронхов повреждены повторными инфекциями и не имеют стабильности.

Используя дыхание с преодолением сопротивления, можно предотвращать коллапс бронхиального дерева, так как препятствие на выдохе увеличивает или выравнивает внутрибронхиальное давление с внутриторакальным давлением. Стенка бронха при этом выпрямляется, бронх расширяется, открывая свободный путь для эвакуации мокроты.

Самым распространенным прибором, который используется с этой целью, является ***флаттер***. По данным зарубежных источников флаттер стали применять с 1989 года. Флаттер является карманным индивидуальным приспособлением, которое увеличивает эффективность дренажа бронхиального дерева у пациентов с хроническими

заболеваниями легких различной этиологии, в том числе при муковисцидозе, бронхиальной астме, синдроме Картагенера, хроническом бронхите на фоне иммунодефицитного состояния и различных пороков развития бронхов и легких.

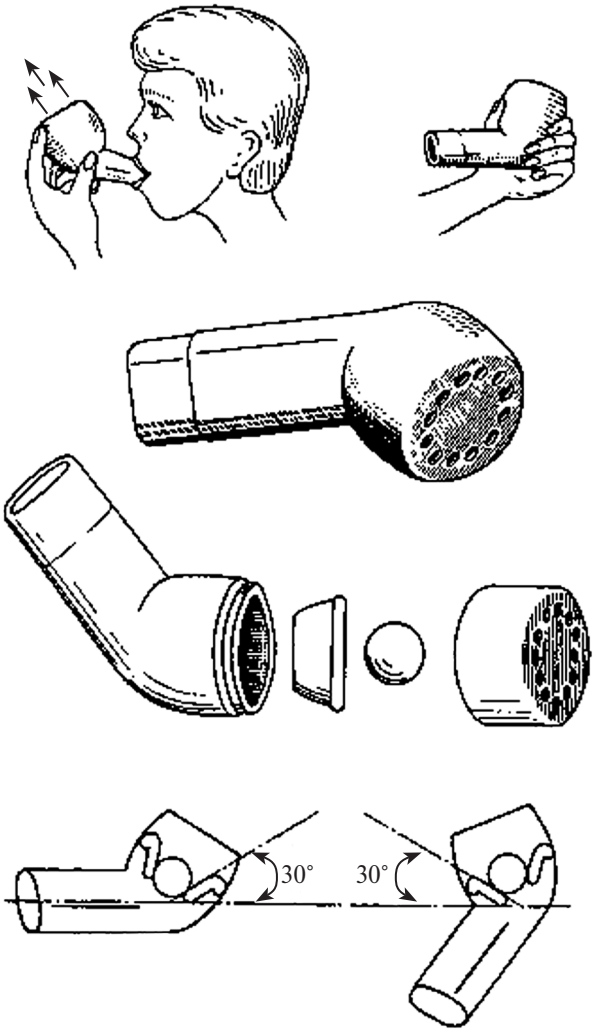


Рис. 6. Устройство флаттера

Простое устройство флаттера, легкость и удобство в его применении и, главное, высокое дренажное воздействие помогли прочно завоевать лидирующее место среди вспомогательных приборов, которые используют при занятиях кинезитерапией у больных муковисцидозом.

Методика работы с флаттером называется «колеблющееся ПЕП» или «флаттер-терапия». ПЕП (PEP — positive expiratory pressure) — это техника дыхания с преодолением положительного прерывистого давления на выдохе, когда повышается и внутрибронхиальное давление, как описывалось выше.

Устройство флаттера

По своей конструкции флаттер напоминает свисток, размером 10 × 6 см, легкий по весу и помещающийся на ладони. Он состоит из пластмассового корпуса (мундштука), отдельной пластмассовой воронки с отверстием для выдоха, металлического шарика и крышкой с 12 отверстиями для выдыхаемого воздуха (рис. 6). Угол наклона воронки по отношению к горизонтальной поверхности составляет 30°.

Обычно металлический шарик весит 26 г. Имеются более маленькие-легкие и более тяжелые шарики (до 28 г), которые используются для подбора различных индивидуальных нагрузок.

Выдох производится во флаттер на металлический шарик, действующий как сопротивление. Он начинает двигаться по стенке воронки «вверх-вниз», открывая и закрывая выходное отверстие, как показано на рис. 7.

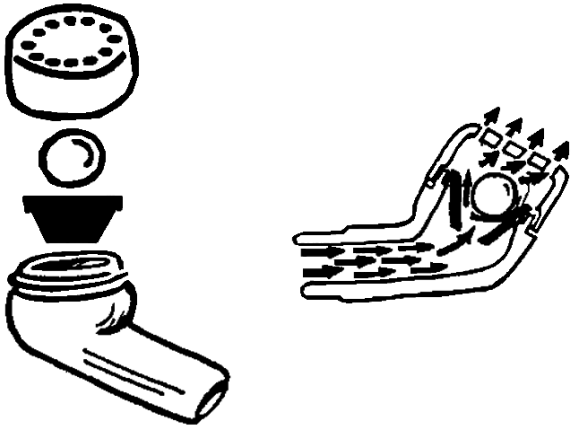


Рис. 7. Выдох во флаттер: шарик поднимается по стенке воронки

Принцип работы флаттера:

▸ Флаттер создает модуляции давления в дыхательных путях с частотой от 6 до 26 Гц, которые попадают в резонанс с собственной физиологической частотой колебаний легких. Это способствует очищению мелких дыхательных путей, где и наблюдается наиболее выраженный мукостаз.

▸ Флаттер автоматически поддерживает колебания положительного давления. Это очень важно, с одной стороны, так как предотвращается коллапс бронхов, а с другой — устраняется опасность возникновения постоянного избыточного положительного давления, которое наблюдается при несоблюдении соответствующих инструкций, при многократном повторении форсированного выдоха, при неправильном дыхании через ПЕП-маску или другие вспомогательные приборы.

▸ Флаттер воздействует благодаря колебаниям давления в бронхах и изменению потока воздуха, которые возникают во время одного выдоха против сопротивления шарика. За один выдох шарик несколько раз поднимается и опускается в быстром темпе по воронке. В момент подъема шарика бронхиальные стенки расширяются, в момент падения — сужаются, прилипшая к ним слизь разрыхляется, отлипает и легче эвакуируется.

Оптимально занятие с флаттером у детей должно длиться в течение 3–5 минут, не более, так как функциональные показатели: насыщение гемоглобина кислородом ($SatO_2$, %), пикфлоуметрия (л/мин), пульс (уд/мин), частота дыхания (ЧД) в 1 мин и артериальное давление (мм рт. ст.) — ухудшаются в конце 5-й минуты дыхания во флаттер.

Главное при дыхании во флаттер — это добиться вибрации внутри грудной клетки.

В конце 10-й и 15-й минут могут присоединяться такие субъективные ощущения, как плохое самочувствие, усталость, головокружение, тошнота, рвота, раздражение. Эти симптомы, как правило, не зависят от возраста ребенка и тяжести состояния заболевания.

Наши наблюдения показали, что обучаться дыханию во флаттер можно начинать с самого раннего возраста, в зависимости от интеллекта ребенка, иногда даже с 2 лет. Для маленьких пациентов флаттер является игровым элементом, что облегчает методисту проводить занятие. При правильном использовании он повышает эмоциональный тонус, способствует психологической разрядке и значительно улучшает эффект от дренажа.

Методист ЛФК должен подробно объяснить пациенту и другим членам его семьи, которые будет проводить дренаж дома, суть метода. На собственном примере нужно показать, как правильно следует дышать во флаттер и как вибрирует грудная клетка при правильном дыхании.

Клопфмассаж

Первым методом, который стали применять для эвакуации мокроты, был клопфмассаж грудной клетки. Клопфмассаж происходит от немецкого слова «klopfen», что переводится как «колотить» или «стучать». С 1950-х до 1980-х годов этот метод был основным методическим приемом у зарубежных кинезитерапевтов. Клопфмассаж остается излюбленным методом, который широко применяется до сих пор в американской практике. В последние годы в Германии наряду с клопфмассажем более предпочтительной считается несколько другая техника, например, вибрация и встряхивание, пассивное дыхание и контактное дыхание. Во Франции для младенцев и детей используют методику сдавливания грудной клетки руками методиста.

Как показали наши исследования и данные литературы, до настоящего времени традиционно «поколачивание» или «отбивание» является основным способом удаления мокроты во время занятий ЛФК у детей с хроническим бронхитом в отечественной практике.

При ударе по грудной клетке в конкретной точке начинают вибрировать бронхи, липкая мокрота отрывается от стенки, попадает в просвет бронха и затем удаляется при дыхании. Другими словами, мокроту как бы «отбивают» от стенки бронха, помогая пациенту ее удалить при дренаже.

На поверхности грудной клетки для кинезитерапевтов существует до 30 и более точек, воздействуя на которые можно добиваться очищения определенного участка легкого. Но обычно на практике используют только 12 точек. Мы разработали методику использования 8 точек клопфмассажа в 4 последовательных дренажных положениях, выучить и освоить которые намного проще для пациентов, родителей и методистов по кинезитерапии. Воздействуя на них, можно добиваться высокой дренажной эффективности (табл. 4).

Таблица 4

Точки клопфмассажа

Точка	Отделы легких	Положение тела
1 и 2	Верхние доли спереди	Сидя или стоя с опорой спины, голова прямо
3 и 4	Верхние доли сзади	Сидя или стоя с опорой груди
5	Правая средняя доля	Лежа на левом боку (можно на валике), правая рука поднята вверх за голову, ноги прижаты к животу
6	Средние отделы левого легкого	Лежа на правом боку (можно на валике), левая рука поднята вверх за голову, ноги прижаты к животу
7 и 8	Правая и левая нижние доли	Положение лежа на животе (можно подложить валик под живот), головной конец опущена вниз не более чем на 15°, ножной конец приподнят вверх

Важным моментом в данной методике является сила удара по грудной клетке ребенка. Поколачивание должно осуществляться со «средней» силой. То есть, с одной стороны, удары снаружи грудной клетки должны быть достаточной силы, чтобы вызывать вибрацию и отрыв мокроты от стенки бронхов, с с другой — удары не должны вызывать болевых ощущений и других неприятных эмоций у пациента.

Для осуществления правильного удара ладошку следует сложить в виде «лодочки», чтобы внутри нее образовалась воздушная прослойка (рис. 8). Удары можно проводить как одной рукой, так и двумя попеременно.

Поколачивать можно по обнаженной грудной клетке, или пациент может быть одет в футболку (следует избегать застежек, пуговиц и «молний»).

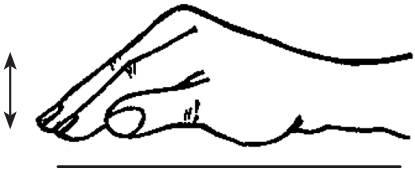


Рис. 8. Ладошка «лодочка» для клопфмассажа

Время работы в каждой точке обычно в среднем составляет 1 минуту (иногда — до 2 минут), последовательно постепенно проходя все 8 точек. В среднем вся процедура клопфмассажа должна занимать 10–15 минут. Если у пациента имеется один или несколько проблемных участков

легкого, где наиболее сконцентрирована мокрота, то можно задержаться в этой точке подольше.

Во время работы в точках 7 и 8 для правой и нижней долей, в положении лежа на спине или животе, можно опустить головной конец вниз, но не более чем на 15°, чтобы избежать осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта в виде различных рефлюксов. Такое положение способствует усилению дренажного эффекта. В дальнейшем во всех применяемых нами дренажных положениях мы исключали заранее резкий наклон головы вниз!

Мы выделили некоторые критерии правильного проведения клопфмассажа.

1. Субъективные критерии:

- Отсутствие болевых и других отрицательных ощущений у ребенка.
- Ощущение у пациента приятного воздействия на его грудную клетку.
- Появление глубокого, спокойного дыхания.

2. Объективные критерии:

- Появление эффективного откашливания мокроты.
- Легкое покраснение кожи грудной клетки.

Правильное дыхание во время проведения клопфмассажа является очень важной составляющей данного метода. И наоборот, если не уделять внимания правильному дыханию, то эффективность метода существенно снижается.

Следует стараться, чтобы маленький ребенок, т. е. пациент в возрасте от первых дней жизни и до 3 лет, дышал через нос, спокойно, медленно, глубоко.

Дети более старшего возраста (от 3 лет), которые способны выполнить дыхание методом аутогенного дренажа, должны вдох делать носом, выдох — чуть приоткрытым ртом.

В момент поколачивания мокрота, оторвавшись от стенки бронха, должна двигаться вверх с потоком воздуха. Если не выполнять правильный респираторный маневр, то она будет либо сваливаться глубже вниз, либо будет «болтаться» в просвете бронха, чего необходимо избегать.

Как показал наш анализ, отсутствие правильного дыхания в момент проведения клопфмассажа является основной ошибкой при выполнении данного метода.

Клопфмассаж существенно не влияет на показатели функции внешнего дыхания, насыщение гемоглобина кислородом и не способствует

увеличению подвижности грудной клетки. При клинически выраженном дренажном эффекте клопфмассаж не оказывает существенного влияния на функциональные параметры пациента.

Необходимо учитывать, что клопфмассаж выполняется либо кинезитерапевтом, либо мамой, а не самим пациентом. Это является его отрицательным моментом. Чтобы добиться существенных успехов в лечении, пациент должен занимать активную двигательную позицию и выполнять методики самостоятельно.

Несмотря на «безобидность» (атравматичность) данного метода, его нельзя применять у больных, которые имеют различные осложнения и/или проблемы. Например, если у больного имеется кровохарканье или интенсивные прожилки крови в мокроте, клопфмассаж применять опасно, так как интенсивное поколачивание может усилить отрыв мокроты от слизистой и вызвать дополнительное кровотечение. Пациент с пневмотораксом должен находиться в максимально щадящем режиме до полной его ликвидации, поэтому в данном случае клопфмассаж следует исключить. При выраженной эмфиземе легких клопфмассаж опасен в плане возможного развития спонтанного пневмоторакса. У больного с выраженными симптомами легочной гипертензии, т. е. с признаками декомпенсированного легочного сердца, при неосторожном применении данного метода можно вызвать резкое перераспределение кровотока и усиление нагрузки на правые отделы сердца, поэтому его использование у таких пациентов не рекомендуется.

Аппаратные методы кинезитерапии, особенно у детей младшего возраста и тяжелых пациентов, играют решающую роль в программе реабилитации. Широкое распространение получил метод дренажа бронхиального дерева, у пациентов любого возраста, с помощью аппарата вибро-жилета The Vest, США (Hill-Rom). Он состоит из специального блока — генератора пневмоимпульсов, который обеспечивает высокочастотную осцилляцию грудной клетки, и жилета. Жилеты различных размеров, подбираются в зависимости от возраста и размера грудной клетки пациента. Они легко и эффективно подвергаются дезинфекции, легко и комфортно крепятся на ребенке во время проведения процедуры.

Муколитики и мукорегуляторы

N-ацетилцистеин (NAC) является единственным антиоксидантом, применяемым в пульмонологии на доказательной основе. Интересно,

что его муколитические свойства нашли меньшее подтверждение в системе доказательств. Эффекты NAC при хронических заболеваниях легких могут быть связаны с прямой противовоспалительной активностью: снижением концентраций эозинофильного катионного протеина и интерлейкина-8 в мокроте и уменьшением хемоаттрактивных свойств индуцированной мокроты. NAC включен в стандарты лечения пневмоний. При использовании в ингаляциях (концентрация раствора не более 2%) уменьшает вязкость секрета, тогда как при приеме внутрь этот эффект не доказан. Может быть полезным для разжижения секретов кишечника у пациентов с МВ. Обычная доза препарата составляет 20–30 мг/кг в сутки.

Карбоцистеины (флуифорт, мукодин, мукопронт, флудитек, флувик) могут применяться у пациентов с МВ в дозе 30–50 мг/кг в сутки в течение 1–3–6 месяцев.

Амброксолгидрохлорид (Амбробене, Амброгексал, Амбросан, Лазолван, Мукосольван, Халиксол) у ряда пациентов может являться единственно эффективным мукоактивным препаратом. Применяется в дозе 3–6 мг/кг в сутки внутрь или 7,5–15 мг в виде раствора на одну ингаляцию. В отдельных случаях (массивные ателектазы) может применяться внутривенно в дозе до 15–30 мг/кг. Обычно суточная доза препарата назначается за 3–4 раза.

Пациенты с МВ применяют муколитики практически при любых обострениях процесса (по индивидуальной схеме, назначенной врачом), заменяя один препарат на другой, с учетом переносимости и эффективности.

Стерильные 3 и 6% растворы поваренной соли являются стандартно назначаемыми растворами для ингаляций практически у всех пациентов с МВ, начиная с 1 года жизни. Обычно назначается одна ингаляция в дозе 4 мл раствора, перед которой пациент получает ингаляцию какого-либо бронхолитика. Доказано, что эти растворы способствуют разжижению мокроты, очищению дыхательных путей и уменьшают частоту обострений.

Пульмозим (Дорназа альфа) рекомендован для всех пациентов с МВ в виде ежедневных ингаляций по 2,5 мг 1–2 раза в день постоянно. Разводить препарат категорически запрещено. Вводится пульмозим только с помощью компрессорного небулайзера (желательно применять активируемый вдохом — для экономии лекарства).

Как показали международные мультицентровые исследования, пульмозим достоверно улучшает функцию внешнего дыхания

и уменьшает количество обострений вторичного хронического бронхита у больных муковисцидозом (Kearney C. E., Wallis C. E. Deoxyribonuclease for cystic fibrosis — Cochrane Review // The Cochrane Library. — 2002. — Iss. 3. — Oxford: Update Software).

Коррекция нарушений питания

Нормальное физическое развитие — одна из основных задач лечения больных МВ. При нормализации нутритивного статуса значительно повышается активность, стремление к физическим упражнениям, улучшается аппетит. У больных МВ с нормальными показателями физического развития (ИМТ $\geq$ 50 перцентиля, в соответствии с возрастом) в многочисленных исследованиях доказано улучшение качества и продолжительности жизни и прогноза заболевания в целом.

Диетотерапия

У большинства пациентов (85–90%) обнаруживается недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы с очень низким уровнем или полным отсутствием панкреатических ферментов (липаза, амилаза, трипсин) в двенадцатиперстной кишке, что ведет к мальдигестии жира, белка и крахмала. Без соответствующего лечения у больных имеются клинические симптомы мальабсорбции со стеатореей (частый жидкий жирный стул, увеличение живота, повышенное газообразование, боли в животе, выпадение прямой кишки, недостаточная прибавка в весе); в копрограмме выявляется большое количество нейтрального жира. Наиболее доступным современным методом оценки внешнесекреторной функции поджелудочной железы является определение активности панкреатической эластазы-1 в кале (хроническая панкреатическая недостаточность средней степени тяжести при уровне эластазы-1 от 100 до 199 мкг/г; тяжелой степени — <100 мкг/г).

Нарушения нутритивного статуса у больных МВ являются следствием мальабсорбции основных питательных веществ, а также жирорастворимых витаминов и эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот при хронической панкреатической недостаточности; недостаточной эмульгации жиров вследствие билиарной недостаточности, снижения активности панкреатических и кишечных ферментов в связи с недостаточным поступлением бикарбонатов из поджелудочной железы и снижением в норме щелочного pH кишечного содержимого; низкого потребления пищи из-за плохого самочувствия,

повышенной потребности в энергии из-за дополнительной нагрузки на органы дыхания и хронической респираторной инфекции.

Диета больных МВ по составу должна быть максимально приближенной к физиологической с увеличением энергетической ценности (калорийности) на 150–200% по сравнению с рекомендованными для здоровых детей того же возраста; богатой белками, без ограничений в количестве жиров и предусматривать употребление доступных продуктов.

Особенности питания:

▸ У детей первых месяцев жизни оптимальной пищей является материнское молоко с добавкой микросферических панкреатических заменителей (ферментов) в каждое кормление.

▸ Идеальным является непастеризованное грудное молоко, так как оно содержит широкий спектр защитных факторов и биологически активных веществ, а также термолабильную липазу, помогающую расщеплять жиры.

▸ Новорожденные и дети первых месяцев жизни, которые не могут самостоятельно высасывать необходимый объем молока из груди ввиду тяжести состояния (общая слабость, одышка, сердечно-легочная недостаточность) должны получать сцеженное непастеризованное материнское молоко из бутылочки или через назогастральный зонд.

▸ При недостаточной прибавке в весе сцеженное грудное молоко можно обогащать добавлением на каждые 100 мл 5 г (1 мерная ложка) сухой смеси на основе гидролизата белка с СЦТ (приложение, табл. 5).

▸ При отсутствии грудного молока, детям на искусственном вскармливании рекомендуются молочные смеси с повышенной квотой белка и калорийностью, с включением СЦТ (приложение, табл. 5).

▸ Для детей старше 1 года: питание должно быть «плотным» и содержать животные белки (мясо, рыба, яйца, молочные продукты), качественные жиры (растительное, сливочное масло, сметана, сливки), сложные (крупы, хлеб, овощи) и простые (фрукты, сладости, варенье, мед) углеводы.

▸ Регулярность питания по формуле 3+3: завтрак, 2-й завтрак (перекус), обед, полдник (перекус), ужин, вечерний перекус. Дополнительные приемы (перекусы) обязательны! Они состоят из кисломолочных продуктов, творога, фруктов, выпечки. При дефиците массы тела на перекусы показано использование специальных высококалорийных молочных смесей для сиппинга (питья через трубочку) (приложение, табл. 5).

▸ При отсутствии аллергии можно есть все, но следует помнить о возможности цирроза печени и сахарного диабета, в особенности в подростковом возрасте. Нежелательны для ежедневного использования копчености, жареные на масле блюда (лучше варить, запекать в духовке, аэрогриле), мясные деликатесы промышленного приготовления, колбасные изделия, очень острые и кислые блюда, маргарин и выпечка, приготовленная с использованием маргарина и кулинарных жиров (транс-жиры), майонез промышленного приготовления, фаст-фуд (чипсы, сухарики, бульонные кубики, супы быстрого приготовления), полуфабрикаты промышленного приготовления, богатые усилителями вкуса, красителями и консервантами. Для избегания резких колебаний уровня гликемии желательно употреблять простые углеводы (сахар, конфеты-леденцы, сладости, неразбавленные соки промышленного изготовления) только после приема основной пищи (не натощак).

▸ Майонез домашнего приготовления (желток + лимонный сок + оливковое (нерафинированное растительное) масло + соль и сахар) всячески приветствуется!

▸ При неустойчивом стуле, повышенном газообразовании, вздутии и болях в животе нежелательны (в больших объемах одномоментно) продукты, усиливающие газообразование в кишечнике (низкосортное мясо — с большим количеством соединительной ткани, хрящей — обычно из него делают холодцы и заливное — ножки), ржаной, цельнозерновой и отрубяной хлеб, свежая белокочанная и кислая капуста, свекла, сухофрукты, кожица и семечки от фруктов, бобовые, орехи, грибы.

▸ Детям 1 года жизни блюда прикорма подсаливают (1/8 ч. л. в сутки детям до 6 мес и 1/4 ч. л. в сутки — в возрасте 6–12 мес). Детям старше года предлагают подсаливать пищу по вкусу (солонка должна стоять на столе). При высокой температуре окружающей среды, летом и при активных нагрузках необходимо дополнительное подсаливание пищи.

▸ Желательно ежедневное употребление жирной морской рыбы (сельдь, скумбрия, камбала, палтус, морской окунь, форель, лосось, семга) — источник ПНЖК, уменьшающих процесс воспаления.

▸ Целесообразно использование: нерафинированного льняного, тыквенного, кунжутного, рапсового масла, масла виноградных косточек, грецкого ореха, зародышей пшеницы в качестве источника ПНЖК; рекомендуется добавлять масла в готовые блюда, без термической обработки.

▸ Морепродукты (креветки, устрицы, кальмары, мидии) и субпродукты (печень, сердце, почки) — являются источниками цинка, который важен для поддержания функции ПЖ и формирования иммунитета.

▸ Обязательны молочные продукты (молоко, кефир, йогурты, творог, сыр), как основной источник кальция и высококачественного белка.

▸ Кисломолочные продукты целесообразны и в плане пробиотического действия (кефир, биокефир, биобаланс, йогурты короткого срока хранения, актимель, иммунеле и т.п.).

▸ Пища должна быть вкусной, красивой, ребенок должен получать удовольствие от еды. Привлекайте ребенка к процессу составления домашнего меню и процессу приготовления пищи.

Типичные ошибки питания

▸ Отсутствие режима питания, «бутербродное питание». Замена полноценного завтрака (обеда, ужина) сладостями, бутербродами, фаст-фудом, сладкими газированными напитками. Отсутствие перекусов.

▸ Питание низкокалорийной пищей (приготовление каш на воде, на разбавленном молоке, без масла, супов без мяса, использование обезжиренных молочных продуктов). Стремление (особенно у подростков) подражать модным идеалам супермоделей.

▸ Ограничение ребенка в еде (родителям кажется, что он слишком много ест). Хорошо, когда ест много! Гораздо хуже, когда не может есть много.

▸ Модные диеты (раздельное питание, вегетарианство, исключение молока) и соблюдение религиозных постов. Согласно правилам православной церкви, дети младше 7 лет и больные посты соблюдать не должны!

▸ Неадекватная еде дозировка ферментов (вреден как недостаток, так и избыток!).

▸ Пожалуйста, не слушайте рекламу по ТВ! Полноценный завтрак не может быть заменен шоколадкой Барни или бутербродом с Нутеллой!

Таким образом, у пациентов с МВ:

▸ Калорийность пищи составляет 150–200% от нормальной потребности по возрасту и весу.

▸ Жир составляет 40–50% от общей энергии — **никогда не ограничивается**! В том числе при диабете, ассоциированном с МВ.

▸ Рафинированные сахара (сладости, соки) не ограничиваются (!), однако не рекомендуется их прием отдельно от основных приемов пищи.

▸ Белок дается в расчете 200% от возрастных нормативов.

▸ Соль не ограничивается: у детей грудного возраста — блюда прикорма подсаливают (в отличие от рекомендаций для здоровых детей), у более старших детей — солонка стоит на столе, ребенок сам подсаливает пищу по своему вкусу.

▸ При диабете, связанном с МВ: **калорийность рациона и содержание жиров остается повышенным!** Коррекция уровня сахара в крови не за счет диеты, а за счет инсулина.

Ферментные препараты больной принимает в начале еды или непосредственно перед приемом пищи. Капсулы с минимикросферами можно вскрывать, но сами микросферы нельзя толочь, так как разрушается их кислотоустойчивая оболочка. Микросферы нельзя размешивать во всем объеме (бутылочке) с молочной смесью или тарелке с едой.

Подбор дозы ферментов проводится индивидуально для каждого пациента. Рассчитывать необходимую дозу ферментов следует по количеству ЛИПАЗЫ на кг массы тела в день. Состав ферментов приведен в табл. 8.

Начальные дозы в среднем составляют:

– 4–5 тысяч единиц липазы на кг массы тела в день;
– или 0,5–1 тысяч единиц липазы на кг массы тела в один прием пищи;
– или 4 тысячи единиц липазы на 100–150 мл молока для ребенка грудного возраста.

При дозах выше 6 тысяч единиц липазы/кг массы тела на один прием пищи или более 18 тысяч единиц липазы/кг массы тела возможно развитие тяжелого осложнения — фиброзной колонопатии и непроходимости кишечника. В любом возрасте, как правило, не требуется назначение ферментов в дозе более 300–350 тысяч единиц липазы/кг массы тела в сутки.

▸ При дозах выше 6 тысяч Ед/кг на прием пищи или более 18 тысяч Ед /кг/день возможно развития тяжелого осложнения — фиброзной колонопатии и непроходимости кишечника.

▸ Возможно дозирование ферментов на количество жира в пище (1–2 тысяч Ед на 1 грамм жира пищи). В этом случае необходим сбор фактического питания по определенной методике и расчет количе-

ства жира в рационе, оптимально с помощью компьютерной программы. В крупных европейских центрах подобный расчет ферментов считается более точным и дает больший эффект для коррекции дефицита массы тела.

▸ Специальные смеси также требуют дополнительного приема ферментов. В этом помогает расчет: 1–2 тысячи Ед липазы на 1 грамм жира в смеси (на упаковке смеси, как правило, указано содержание жира).

▸ Необходимо принимать ферменты вместе с пищей, не держать ферменты во рту и не разжевывать их, подбирать дозировку ферментов в зависимости от объема и характера пищи.

▸ Контроль достаточности доз заместительной ферментной терапии: нормальные весо-ростовые показатели, нормальный стул (1–2 раза в день, оформленный, без примесей), отсутствие болей в животе, вздутия, повышенного газообразования; отсутствие **нейтрального жира** в копрограмме.

Дополнительное питание

Показания к дополнительному питанию специализированными высококалорийными (1–2 ккал/мл) смесями: любое снижение нормальных (возрастных) прибавок массы тела/роста; масса тела ниже 25 перцентиля. Смеси применяются в виде дополнительного питания — в виде сиппинга — между основными приемами пищи (2-й завтрак, полдник, на ночь) дополнительно к рациону, в зависимости от возраста, от 200 до 1000 ккал в сутки для обеспечения энергетической ценности суточного рациона до 150–200% от физиологической. В повседневной практике для назначения высококалорийных смесей можно пользоваться следующими ориентирами: 1–2 года — 200 ккал, 3–5 лет — 400 ккал, 6–11 лет — 600 ккал, старше 12 лет — 800 ккал в сутки за счет высококалорийных смесей.

При этом используются смеси: Нутриэн Стандарт, Остео, Иммун, Пульмо, Диабет-Инфаприм; Клинутрен Юниор, Пептамен Юниор, Изосурс Стандарт, Ресурс Оптимум, Ресурс 2 Файбер, Импакт Орал, Пептамен (Нестле) Педиашур 1–1,5, Эншур 2 (Эбботт) и др. (приложение, табл. 5).

▸ Показания к применению **агрессивных** методов нутритивной поддержки (**зондовое питание через назогастральный зонд (NG-tube feeding), энтеральное питание через перкутанную гастростому (G-tube feeding), парентеральное питание (PN)**: отсутствие прибавки в весе или снижение веса в течение 6 месяцев; фактическая масса тела

ниже 3 перцентиля (или ниже 25 перцентиля на фоне дополнительного питания специальными смесями).

Зондовое энтеральное питание, как правило, применяют в виде **ночной гипералиментации**. Рассчитанный объем питательной смеси вводят медленно капельно (оптимально с помощью линеамата) в течение 5–6 ночных часов во время сна пациента. Начинают с 1/3 рассчитанной суточной потребности в калориях и увеличивают до 1/2 потребности по мере прибавки в весе. Несмотря на то, что метод признан наиболее эффективным в отношении коррекции нутритивного статуса у больных с МВ, надо отметить, что до настоящего времени не существует общепринятого консенсуса по оптимальному способу введения, выбору смеси, методикам дозирования панкреатических заменителей для ночной гипералиментации.

▸ Показания к назначению полного парентерального питания (требуется наличие центрального венозного катетера: состояния после операции на кишечнике, синдром короткой кишки (после мекониального илеуса), острый панкреатит.

▸ Частичное парентеральное питание с использованием жировых эмульсий, глюкозо-аминокислотных смесей или препаратов «три в одном» также может использоваться для дополнительного питания пациентов с МВ со значительными нарушениями нутритивного статуса. Однако следует помнить о значительном количестве серьезных метаболических и инфекционных осложнений и существенном удорожании лечения при проведении парентерального питания, по сравнению с энтеральным.

Витаминотерапия

Всем пациентам в течение всего года целесообразно применение поливитаминов в профилактических дозах.

Считается целесообразным использование витаминных комплексов. Дозы витаминов даются в приложении.

Все пациенты с хронической панкреатической недостаточностью должны постоянно дополнительно получать жирорастворимые витамины в соответствии с Европейским консенсусом (Sinsaapel M. et al., 2002) (приложение, табл. 6).

Согласно рекомендациям Европейского респираторного общества всем пациентам с хроническими заболеваниями легких требу-

ется дополнительное введение препаратов селена, цинка, флавоноидов (препараты из натуральных фруктов, овощей и ягод), а также омега-3-жирных кислот.

Контроль нарушений минерализации кости

Пациенты с МВ имеют риск снижения минерализации костей. Контролировать это состояние позволяет исследование уровня 25-гидроксихолекальциферола в крови. Его уровень должен достигать 20 нг/мл (50 нмоль/л). У подростков и взрослых следует ежегодно проводить исследование плотности кости (денситометрия). В отдельных исследованиях денситометрию рекомендуют проводить с 8 лет.

Для контроля минерализации кости рекомендуется:

- тщательное лечение обострений;
- назначение витамина D под контролем его уровня в крови;
- стремление к оптимальным показателям питания;
- удовлетворение потребности пациента в кальции (до 1 года 200–270 мг; 1–3 г 500 мг; 4–8 л 800 мг; 9–18 л 1300 мг; 19–50 л 1200 мг) и витамине K (0,5–2 мг/день у дошкольников и 1–10 мг/день у школьников и взрослых).

Биофосфонаты стандартно используются у взрослых для коррекции остеопороза. Возможно их применение у подростков и детей при доказанном остеопорозе.

Другие макроэлементы и микроэлементы

С учетом дефицита цинка в нашем регионе необходим его прием в дозе 5–10 мг с 5–7 лет, особенно весной и осенью. Цинк отвечает за поддержание функции ПЖ.

В России целесообразен прием селена в дозе от 50 (дети до 1 года) до 200–300 мкг (подростки и взрослые).

В ряде случаев требуются препараты йода, магния.

Для уточнения обеспечения организма микроэлементами желателен (особенно при тяжелом течении заболевания!) анализ на содержание микроэлементов в волосах. В Санкт-Петербурге этот анализ проводится в лаборатории МЧС России (тел.: 607-5927, 318-5927), в Москве в Центре биотической медицины (тел.: 917-7121, 916-0138). В целом ряде случаев ликвидация дисбаланса микроэлементов может облегчить течение болезни.

Диагностика и лечение изменений печени при муковисцидозе

Функциональные и структурные изменения печени закономерно развиваются у подавляющего числа пациентов с МВ.

Клиническими проявлениями могут быть:

- Фокальный билиарный цирроз — 20–30%.
- Мультилобулярный цирроз — 10%.
- Портальная гипертензия — 2–5%.
- Неонатальный холестаз — <10%.
- Склерозирующий холангит — нередко асимптоматичный.
- Стеатоз печени — 25–60%.
- Холелитиаз — 15%.
- Недоразвитие желчного пузыря — 30%.

Маркеры поражения печени при МВ:

- Гепатомегалия (более 2 см по среднеключичной линии).
- Спленомегалия.
- Повышение АлАт, АсАт, ГГТ, увеличение (изменение) плотности по УЗИ.

Возможные причины поражения печени у пациентов с МВ (помимо изменений при течении самого заболевания):

- Вирусные гепатиты.
- Дефицит альфа-1-антитрипсина.
- Аутоиммунные гепатиты.
- Целиакия.
- Болезнь Вильсона.
- Гемохроматоз.

Обязательные исследования при МВ:

- АлАт, АсАт, ГГТ, щелочная фосфатаза, маркеры гепатитов, УЗИ, эластография (фиброскан). Биопсия печени проводится крайне редко.

Препараты, применяемые при изменениях печени

Урсодезоксихолевая кислота

В настоящее время нет эффективного лечения, которое могло бы предотвратить прогрессирование поражения печени у больных МВ. Признана лишь целесообразность при признаках поражения печени по УЗИ или биохимических показателях холестаза (повышение щелочной фосфатазы и гамма-глютаминтрансферазы) длительного применения урсодезоксихолевой кислоты (препараты урсосан,

урсофальк). Практически эти препараты включаются в базисную терапию большинства пациентов с МВ.

Препараты применяются профилактически. Их лечебный эффект при наличии цирроза по его обратному развитию не доказан.

Стартовая доза 20 мг/кг. Через 3–6 месяцев при хорошей переносимости и недостаточном эффекте дозу можно увеличить до 30 мг/кг.

Не рекомендуется при наличии рентгеноконтрастных (с высоким содержанием кальция) желчных камней, при нефункционирующем желчном пузыре, при острых воспалительных заболеваниях желчного пузыря, при циррозе печени в стадии декомпенсации, при панкреатите, во время беременности и кормлении грудью.

Адеметионин (гептрал)

При всех заболеваниях печени, сопровождающихся внутрипеченочным холестазом, имеет место дефицит адеметионина. Адеметионин выполняет важные функции в организме человека:

- является донатором метильных групп (антихолестатический эффект для печени и антидепрессивный эффект в отношении ЦНС);
- является предшественником таурина (антихолестатический эффект для печени и профилактика холелитиаза);
- является предшественником глютатиона (универсальный антитоксический эффект и антиоксидантный эффект);
- является предшественником полиаминов (регенерация печени, профилактика фиброзирования).

Для пациентов с муковисцидозом все эти механизмы действия адеметионина крайне важны для предупреждения формирования цирроза печени, который является закономерным проявлением заболевания. Кроме того, антиоксидантный эффект позволяет уменьшать частоту и выраженность обострений бронхолегочного процесса.

В клинической практике адеметионин представлен препаратом гептрал. Гептрал имеет иные механизмы действия в сравнении с УРСО. Эти препараты не являются взаимозаменяемыми.

Препарат назначается в дозе 20 мг на кг массы тела в сутки. На фоне внутривенного введения гептрала за 10–14 дней выявляется снижение показателей, характеризующих холестаз (щелочная фосфатаза, билирубин) и цитолиз (АлАт).

Не рекомендуется введение гептрала вечером (нарушение сна) и резкая отмена препарата (появление признаков холестаза).

При изначальном снижении протромбинового индекса он четко повышается (с 46±1,2 до 74±2,2). Двух детей в детской городской больнице Святой Ольги применение гептрала позволило вывести из печеночной комы.

Кроме того, на фоне внутривенного введения гептрала быстрее исчезает интоксикация, быстрее происходит исчезновение признаков обострения вторичного хронического бронхита.

Препарат не включен в стандарты лечения пациентов с МВ.

При расширении вен пищевода применяют неселективные бета-блокаторы или лигирование вен (если блокаторы противопоказаны).

Профилактическими мероприятиями следует считать прививки против гепатитов А и В, а также исключение применения салицилатов и нестероидных противовоспалительных средств при наличии портальной гипертензии.

Дополнения к базисной терапии

У большей части пациентов (от 60 до 90% в зависимости от тяжести течения МВ) выявляются серьезные изменения ЖКТ (эрозии, язвы, рефлюкс-эзофагит, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы). В этих случаях в лечении используются антациды, прокинетики, ингибиторы протонной помпы и другие препараты.

У ряда пациентов со среднетяжелым или тяжелым течением заболевания при наличии у них гиперреактивности бронхов и рецидивов бронхообструктивного синдрома в базисную (ежедневную или почти ежедневную) терапию входят ингаляционные или системные кортикостероиды (будесонид, флютиказон, преднизолон), бронхолитики.

У пациентов в терминальной фазе болезни базисной терапией становится непрерывное назначение антибиотиков (ингаляции, внутрь, внутривенно) и длительная кислородотерапия. Дозы указаны в табл. 11 (приложение).

Сахарный диабет при муковисцидозе (CFRD — cystic fibrosis-related diabetes)

▸ Частота его различна и увеличивается с возрастом (14% к 20 годам, 50% к 30 годам, до 70% к 40 годам).

▸ В лечении ВСЕГДА применяется инсулин.

▸ Признаки развивающегося диабета: несмотря на проводимую терапию, необъяснимое похудание, снижение функции легких.

▸ У пациентов с МВ возможны нарушения микроциркуляции (ретинопатия, нейропатия, гастропатия), но, в отличие от обычного диабета, не встречаются макроваскулярные нарушения (инфаркт, инсульт).

▸ Клиническая картина: полиурия, полидипсия, плохие прибавки веса, несмотря на нутритивную поддержку, необъяснимое ухудшение функции легких. Все пациенты с МВ старше 10 лет должны ежегодно обследоваться на наличие диабета.

При развитии остеопении (риск ее возрастает с увеличением тяжести МВ, при сахарном диабете) требуется коррекция рациона за счет увеличения доли молочных продуктов и препараты кальция, магния, витаминов D и K.

4.3. Лечение в условиях стационара

Основания для помещения больного МВ в специализированный стационар (центр):

– впервые выявленное заболевание;
– обострение бронхолегочного процесса, не контролируемые амбулаторно;
– выявление осложнений, требующих госпитализации.
– при хронической синегнойной инфекции в стационаре проводятся плановые курсы внутривенной антибактериальной терапии, если ее система не налажена на дому;
– возможно нахождение пациента в стационаре только ночью для организации введения высококалорийных смесей через назогастральный зонд при выраженных расстройствах питания.

Недостатками госпитализации являются возможность перекрестного инфицирования больных, психогенная травма, пропуски школы, отсутствие комфорта домашних условий. Преимущества: возможность интенсивного лечения, быстрого проведения ряда исследований, а для пациентов с впервые выявленным заболеванием — возможность общения с другими пациентами, их родителями (психологическая поддержка) и первичное обучение всем необходимым навыкам.

Для предупреждения перекрестного инфицирования необходимо строгое разделение потоков больных с наличием и отсутствием синегнойной инфекции, выделение индивидуальных палат для больных МВ, планирование поступления пациентов и выдерживание

минимальных сроков госпитализации. Обязательна специальная обработка рук персонала после осмотра или работы с больными (амидин), имеющими хроническую синегнойную инфекцию. После выписки больных — тщательная обработка бокса или палаты (1% тетрамин).

Размещение пациентов в палатах должно проводиться с учетом международной классификации синегнойной инфекции у пациентов с МВ:

- Хроническая инфекция — более 50% образцов мокроты (ежемесячные посевы) — позитивны.
- Интермиттирующая инфекция — менее 50% образцов позитивны.
- Free of infection — 12 месяцев отрицательных посевов после положительной культуры.
- Отсутствие инфекции — не было никогда положительных высевов.

Следует учитывать и других возбудителей, особенно MRSA.

Психогенная травма может быть уменьшена при разрешении посещения больных родственниками и друзьями, разрешении их присутствия на болезненных и неприятных процедурах, тщательной анестезии при выполнении болезненных процедур, а также их минимизации.

Назначение антибактериальной терапии

С рождения больные МВ предрасположены к развитию бактериальной инфекции дыхательных путей. В ее основе лежит свойственный этим больным густой секрет и затрудненная его эвакуация из бронхиального дерева. Вирусная инфекция повышает риск и обычно ускоряет развитие бактериальной инфекции.

Спектр бактериальных патогенов при МВ постепенно расширяется. На первых годах жизни при инфицировании бронхиального дерева при посевах мокроты выявляется пневмококк, *H. influenza*, затем развивается стафилококковая, а в последующем респираторная инфекция, обусловленная и *Ps. aeruginosa*. В последнее время возросла роль *B. cepacia* и анаэробов. Другие сапрофитные микроорганизмы также все чаще высеваются у пациентов с МВ (*Stenotrophomonas maltophilia, Achromobacter (Alcaligenes) xylosoxidans*). В разных центрах больные МВ дети с хронической синегнойной инфекцией составляют от 15 до 50% всех пациентов. Среди взрослых обычно более половины больных имеют хроническую синегнойную ин-

фекцию, что значительно утяжеляет течение заболевания и требует значительно больших затрат на лечение. В США в случае отсутствия высева патогенных микроорганизмов из бронхиального дерева (в этом случае можно предположить отсутствие бактериальной инфекции) продолжительность жизни больных МВ в 2005 г. составляла в среднем 39 лет, у больных с хронической синегнойной инфекцией — 28 лет, а при высеве *Burkholderia cepacia* менее 20 лет.

Можно считать установленным, что применяемые в настоящее время различные режимы оральной, ингаляционной и внутривенной антибактериальной терапии могут предупредить или задержать развитие хронической инфекции дыхательных путей, вызванной синегнойной инфекцией.

Из этиологически значимых анаэробов при МВ следует назвать *Eubacterium* (*E. moniliforme, E. nodatum, E. sabureum, E. lentum*), группа *Clostridium*, анаэробные актинобактерии рода *Actinomyces* и другие.

Показания к назначению антибиотиков при МВ

До настоящего времени нет единого мнения о том, как долго и как часто следует применять антибиотики у больных МВ. Однако в последнее время в тактике антибактериальной терапии у больных МВ наметилась тенденция к более раннему (при появлении первых признаков обострения бронхолегочного процесса) назначению антибиотиков. При наличии хронической синегнойной инфекции в крупных центрах Европы до появления ингаляционных противосинегнойных антибиотиков внутривенная антибактериальная терапия назначалась профилактически (каждые 3–4 месяца по 14–20 дней), что позволило добиваться длительных ремиссий у этих больных.

Общие принципы антибактериальной терапии

- Обязательное бактериологическое исследование секрета нижних дыхательных путей до начала антибактериальной терапии.
- Максимальные суточные дозы антибиотиков при курсе не менее 14 дней.
- Использование антибиотиков, к которым редко встречается резистентность или сочетанное применение 2–3 антибиотиков широкого спектра действия. В качестве монотерапии при хронической синегнойной инфекции рекомендуется лишь меропенем.
- Учет кумулятивных эффектов, аллергических реакций (в том числе поздних), токсических реакций, одновременного применения других лекарств (тщательный анализ этих особенностей за все годы наблюдения пациента).

▸ Ингаляционное введение антибиотиков может дополнять системное их назначение или в ряде случаев заменяет системное назначение.

Выбор антибиотика с точки зрения его эффективности

Обычно эффективность антибиотика *in vitro* совпадает с его клинической эффективностью, но в ряде случаев может отмечаться резистентность *in vitro* при хорошем клиническом эффекте и наоборот. Следует тщательно анализировать всю историю антибактериальной терапии у конкретного пациента.

Критериями эффективности служит эрадикация возбудителя или снижение его титра в мокроте ниже 10^6 бактерий в 1 мл. У больных с тяжелым течением заболевания эрадикации возбудителя добиться не удается, нередко нет снижения титра возбудителя. В этом случае критериями эффективности антибактериальной терапии являются улучшение показателей ФВД, нормализация температуры тела, улучшение общего состояния, ликвидация появившихся при обострении новых изменений в легких, выявляемых клинически и рентгенологически.

При *синегнойной инфекции* препаратами выбора могут являться цефтазидим, имипенем, меропенем, мезлоциллин, пиперациллин, тикарциллин, азтреонам; вторыми (и третьими) — аминогликозиды, фторхинолоны. При высеве *золотистого стафилококка* назначаются эффективные *in vitro* пенициллины, аминогликозиды, фторхинолоны, ванкомицин, линезолид. При высеве *Burkholderia cepacia* возможно назначение цефтазидима, карбопенемов, фторхинолонов, триметоприма/сульфаметоксазола (обычно назначается сочетание двух антибиотиков).

Выбор антибиотика с точки зрения безопасности

Следует помнить о возможности нарушения функции почек и слуха при использовании аминогликозидов; о риске развития флебита при назначении антисинегнойных пенициллинов, карбопенемов, ванкомицина; о возможных нарушениях функции печени при использовании макролидов, тетрациклинов; о фотосенсибилизирующем действии фторхинолонов; о частых поздних реакциях на любые антибиотики у больных с хронической синегнойной инфекцией; о возможности значительных изменений функции дыхания при

применении антибиотиков без соответствующей корректировки по системным стероидам у больных с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом.

Нередко встречаются аллергические реакции на антибиотики. Нами проведен анализ побочных реакций на антибиотики у 63 пациентов с МВ за 9-летний период их наблюдения. В общей сложности им проведено 358 курсов внутривенной антибактериальной терапии. У 23 (36,5%) пациентов отмечены нетяжелые аллергические реакции на антибиотики, у 7 — различные варианты неаллергических нежелательных реакций. Чаще встречались аллергические реакции на пенициллиновую группу антибиотиков (8 пациентов), цефалоспорины (9 пациентов), аминогликозиды (6 пациентов) и фторхинолоны (5 пациентов). Лишь у 1 ребенка отмечена аллергическая реакция на цефтазидим, не отмечено аллергических реакций на карбопенемы. Неаллергические побочные реакции проявлялись в виде лихорадки (аминогликозиды, карбенициллин, ванкомицин, цефтазидим — всего у 5 детей), кровоточивости (аминогликозиды, цефтазидим — всего у 3 детей), диареи (фторхинолоны) и фотодерматита (фторхинолоны). Внимания заслуживает факт, что аллергические реакции на антибиотики значительно чаще выявлялись у больных с высевом *Ps. aeruginosa* (у 20 из 27), чем у больных без высева *Ps. aeruginosa* (лишь у 5 из 36). Разница достоверна. При оценке по критерию χ^2 с вероятность нулевой гипотезы менее 0,01.

Широкий спектр побочных эффектов на антибиотики требует их своевременной отмены с адекватной заменой и разумным сочетанием антибиотиков. В приложении приводятся дозировки антиинфекционных препаратов и их выбор в зависимости от выделяемых из мокроты агентов.

Бактериальные факторы, препятствующие эрадикации

В большинстве случаев инициальные инфекции *Ps. aeruginosa* являются немукоидными и в целом чувствительными к специфическим антибиотикам, когда инфекция поступает из окружающей среды. Более того, формирование пробок и, следовательно, продукция мокроты часто минимальны, если *Ps. aeruginosa* только образует колонии в дыхательных путях. Соответственно, ранняя терапия *Ps. aeruginosa* (незамедлительно после выявления колонизации *Ps. aeruginosa* в легких) может сохранить функцию легких и обеспечить

эрадикацию патогенна. Однако при отсутствии терапии этот патоген часто персистирует в легких больных МВ.

Накопленные данные свидетельствуют, что мукоидный фенотип *Ps. aeruginosa* происходит из немукоидного колонизирующегося штамма под влиянием множества генетических, средовых и селективных факторов, включая мутации и рост в анаэробной/микроаэробной слизи. Точный период времени, в течение которого происходит адаптация *Ps. aeruginosa* к легким больных МВ с трансформацией в мукоидный фенотип, неизвестен. Факторы, препятствующие эрадикации патогенов из дыхательных путей пациентов с МВ при антибактериальной терапии, включают: 1) продукцию альгината, приводящую к образованию мукоидного колониального морфотипа или резистентные к антибиотикам фенотипы бактерий; 2) абсцессы легких; 3) формирование мукоидных пробок в дыхательных путях. Мукоидная *Ps. aeruginosa* и, возможно, мукоидный *Staph. aureus* ограничивают проникающую способность большинства антибиотиков, особенно аминогликозидов, и требуют 2–3-кратного повышения концентраций антибиотиков.

Однако и немукоидная *Ps. aeruginosa* может быть устойчива к антибиотикам: возможно формирование гипермутабельных штаммов *Ps. aeruginosa* при повторных курсах антибактериальной терапии, что приводит к быстрому формированию резистентности к антибиотикам.

Наконец, отрицательно заряженные гликопротеины и человеческая ДНК в пробках, формирующихся вследствие притока и разрушения нейтрофилов, также могут препятствовать эрадикации бактерий. Пробки способны связываться с положительно заряженными аминогликозидами, такими как тобрамицин, что приводит к обструкции. Считается, что *Ps. aeruginosa* вызывает более выраженную обструкцию/воспаление, чем другие связанные с МВ патогенны (за исключением *B. cepacia*).

Выбор места постановки периферического венозного катетера у больных муковисцидозом

Место постановки катетера каждый раз выбирается индивидуально для каждого пациента. Каждая его локализация имеет как ряд преимуществ, так и недостатков.

В первую очередь место пункции определяется, естественно, выраженностью венозных сосудов.

Для комфортного самочувствия ребенка, выполнения кинезитерапии, самообслуживания и учебы наиболее подходящим местом является предплечье (у правшей — левое). Менее удобна и более болезненная постановка катетера на кисти.

Как показали наши исследования, при прочих равных условиях катетер дольше функционирует на левой верхней конечности при пункции в локтевом сгибе. Это место доставляет массу неудобств ребенку (лонгета устанавливается в положении разогнутой верхней конечности), однако его нужно выбирать для детей с плохо выраженными венозными сосудами и склонностью к быстрому развитию флебита в анамнезе.

Оптимальный диаметр катетера у детей после 1 года 0,8 мм. Лучше проводить постановку катетера в плановом порядке, фиксировать его специальной наклейкой и тщательно фиксировать кисть или локтевой сгиб, если катетеры поставлены в этих местах.

Прием антибиотиков внутрь и ингаляционный способ введения обычно используют в амбулаторных условиях для продления ремиссии или в случаях нетяжелых обострений у больных с легким и среднетяжелым течением заболевания.

Тактика антибактериальной терапии при культуральном выделении из бронхиального секрета Staphylococcus aureus

Staph. aureus является ведущим микробным агентом, высеваемым из бронхиального секрета больных МВ в первые годы жизни.

Имеются данные о том, что длительное **профилактическое** назначение оральных противостафилококковых антибиотиков детям с МВ позволяет приостановить развитие проявлений поражения дыхательных путей. Это лежит в основе тактики постоянного профилактического применения противостафилококковых антибиотиков у детей первых лет жизни в ряде центров МВ США и Западной Европы. В других центрах МВ с целью санации мокроты профилактические курсы противостафилококковых антибиотиков назначают по 2–3 недели только при высеве из бронхиального секрета *Staph. aureus* без клинических признаков обострения вторичного хронического бронхита.

При лечении **обострения** бронхолегочного процесса у больных МВ, вызванного *Staph. aureus*, частота курсов антибактериальной терапии у разных больных может варьировать от 1–2 до 4–6 в год при продолжительности курсов от 2 до 3 недель, что определяется частотой обострений и их тяжестью.

При проведении профилактических курсов препаратами выбора могут являться цефалоспорины I поколения, защищенные аминопенициллины и макролиды, при обострениях — цефалоспорины II и III поколения, фторхинолоны и ванкомицин.

Проблемным является лечение при высеве метиленрезистентного стафилококка (MRSA). В этом случае эффективны линезолид (в дозе 40 мг/кг в сутки) и ванкомицин, применяемый в ингаляциях (применяется препарат для внутривенного введения, стандартного препарата для ингаляций пока нет).

Крайне редко выявляется ванкомицин-резистентный стафилококк (VRSA). В данном случае спасает только линезолид.

Тактика антибактериальной терапии при высеве из бронхиального секрета *Haemofilus influenzae*

Haemofilus influenzae может приводить к выраженным дыхательным расстройствам у больных МВ. Высев ее может быть затруднен, так как для роста необходимы специальные питательные среды. Наличие *H. influenzae* можно предположить при выявлении в мазках мокроты большого числа грамотрицательных микроорганизмов при отсутствии их роста на обычных питательных средах. Бактериальная инфекция, обусловленная *H. influenzae*, часто развивается на фоне острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ).

Антибактериальную терапию препаратами, активными в отношении *H. influenzae*, рекомендуют проводить **профилактически** при ОРВИ, при высеве *H. influenzae* из мокроты больных МВ без признаков обострения бронхолегочного процесса и при **обострении** бронхолегочного процесса, вызванного этим микроорганизмом. Курс лечения обычно составляет 14 дней. Дозы препаратов приводятся в табл. 11.

Тактика антибактериальной терапии при высеве из бронхиального секрета *Pseudomonas aeruginosa*

В настоящее время не вызывает сомнения, что продолжительность жизни и ее качество у больных МВ значительно улучшилась благодаря применению новых антибиотиков, активных против *Ps. aeruginosa*. Антибактериальная терапия при высеве из мокроты *Ps. aeruginosa* у больных МВ проводится:

1. Профилактически у больных детей без признаков обострения бронхолегочного процесса:

– при первичном высеве из мокроты *Ps. aeruginosa* с целью предупреждения развития хронической синегнойной инфекции;
– больным с хронической синегнойной инфекцией с целью предупреждения прогрессирования бронхолегочного процесса.

2. При обострении бронхолегочного процесса.

Большинство антибиотиков, применяемых при лечении синегнойной инфекции, применяются внутривенно. Лишь фторхинолоны могут назначаться внутрь длительно профилактически. При первом и втором высеве *Ps. aeruginosa* назначается ципрофлоксацин на 3 недели в дозе 25–50 мг/кг в сутки. Профилактически при хронической синегнойной инфекции могут назначаться ципрофлоксацин и другие фторхинолоны (офлоксацин, пефлоксацин) курсами по 1–2 месяца (приложение).

Рассматриваются варианты назначения ингаляционных антибиотиков как при первом высеве *Ps. aeruginosa*, так и при хронической синегнойной инфекции.

Лечение обострений всегда проводится 2–3 антибактериальными препаратами для уменьшения риска развития антибиотикорезистентности. Обычно комбинируются цефалоспорины III–IV поколения с аминогликозидами и/или фторхинолонами. Одновременное назначение двух β-лактамных антибиотиков обычно не применяется, хотя появились публикации об эффективности одновременного назначения некоторых комбинаций β-лактамных антибиотиков. Высокие дозы антибиотиков именно при хронической синегнойной инфекции обусловлены способностью мукоидных форм *Ps. aeruginosa* образовывать пленку алгината, защищающего их от действия антибиотиков. Аминогликозиды и β-лактамные антибиотики нельзя смешивать в одном шприце во избежание их инактивации. Курсы при обострении процесса могут составлять от 14 дней до 1,5 месяцев и более, что определяется тяжестью обострения, а также особенностью микробных ассоциаций и их чувствительностью к применяемым антибиотикам.

Эффективность антибиотиков значительно увеличивается при сочетании их с дыхательной гимнастикой, дренажными положениями и специальной техникой ингаляционной терапии.

Возможно проведение профилактических курсов внутривенной антибактериальной терапии у больных МВ с хронической синегной-

ной инфекцией в домашних условиях. Преимуществом таких курсов является отсутствие риска перекрестной инфекции в стационаре, уменьшение психоэмоционального стресса, связанного с госпитализацией и экономическая целесообразность.

Профилактически при хронической синегнойной инфекции назначаются также фторхинолоны внутрь, а также ингаляции колистина или тобрамицина курсами по 30 дней с такими же перерывами (приложения). В перспективе ингаляционным путем будут доставляться гентамицин, амикацин, азтреонам, ципрофлоксацин, левофлоксацин.

В проведенном американскими исследователями многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании показано улучшение функции внешнего дыхания у больных МВ с хронической синегнойной инфекцией при назначении им азитромицина (из расчета: весом до 40 кг — 250 мг азитромицина, весом более 40 кг — 500 мг; через день), а также уменьшение обострений в течение 6 месяцев наблюдения (Saiman L., Marshall B. C., Maier-Hamblett N., Burns J. L., Quittner A. L., Cibene D. A. et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with Pseudomonas aeruginosa. JAMA. — 2003. — Vol 290, No 13. — P. 1749–1756). Выявлен клинический и иммуномодулирующий эффект азитромицина, применяемого один раз в неделю в дозе 20 мг/кг при хронической синегнойной инфекции у пациентов с МВ (J. Cyst Fibros. — 2006. — Vol. 5, Suppl. 1. — S. 25).

Крайне актуален вопрос первичного высева синегнойной палочки. От эффективности ее эрадикации зависит состояние пациента и затраты на его лечение. Во всех центрах МВ ситуация первичного высева решается обязательным антибактериальным лечением. Система антибактериальной терапии при первичном высеве в разных странах Европы несколько различается.

Выбор схемы лечения при первичном высеве *Pseudomonas*

Дания	Первичный высев Пациенты высокого риска	Ципрофлоксацин 30 мг/кг+Колистин 3 млн ЕД 2 раза — 3 нед β-лактамы+Аминогликозиды внутривенно 14 дней +Ципро/Колистин 3 мес
Франция	Асимптоматичный Имеются симптомы	Ципро 30–40 мг/кг+ТОБИ 300 мг 2 раза 28 дней β-лактамы+Аминогликозиды внутривенно 14 дней, затем ТОБИ/Колистин 3 мес

Окончание табл.

Германия	Варианты	β-лактамы+Аминогликозиды внутривенно 14 дней Ципрофлоксацин 30 мг/кг+Колистин 2 млн ЕД 2 раза 3–12 нед ТОБИ 300 мг 2 раза 28 дней
Италия	Стандартно Национальное исследование	Ципрофлоксацин 30 мг/кг+Колистин 2 млн ЕД 2 раза 12 нед Ципро+ТОБИ или Ципро+Колистин 28 дней
Испания	Певичный высев Имеются симптомы	Ципро.30–40 мг/кг+ТОБИ 300 мг 2 раза/ Колистин 1–2 млн 28 дней β-лактамы+Аминогликозиды внутривенно 14 дней, затем ТОБИ 2 цикла или Колистин 1–3 млн 5 мес
Великобритания	Асимптоматичный Имеются симптомы Мал. дети	Ципрофлоксацин 30 мг/кг+Колистин 2 млн ЕД 2 раза — 3 мес β-лактамы+Аминогликозиды внутривенно 14 дней, затем Ципро+Колистин 3 мес β-лактамы+Аминог. внутривенно 14 дней

Тактика антибактериальной терапии при высеве из бронхиального секрета *Burkholderia cepacia*

Burkholderia cepacia высевается на специальных средах, подавляющих рост *Ps. aeruginosa*. Инфицирование больных МВ *B. cepacia* вызывает большую озабоченность из-за ее мультирезистентности к антибиотикам и высокой агрессивности. Приблизительно у 1/3 инфицированных ею больных МВ отмечаются частые обострения бронхолегочного процесса, проявляющиеся в тяжелой пневмонии с неблагоприятным прогнозом заболевания.

Burkholderia cepacia является семейством различных геномных представителей, называемых геномоварами. При муковисцидозе чаще всего выделяются *B. multivorans* или *B. cenocepacia*, принадлежащие II и III геномоварам соответственно. Специалистами из Университетского госпиталя г. Манчестера (Jones A. M. et al.) проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных данных и исходов заболевания 48 больных МВ хронически инфицированных *B. cenocepacia* (33 пациента) или *B. multivorans* (15 больных) с 48 пациентами с хронической *Ps. aeruginosa*, сопоставимыми между собой

по показателю ОФВ$_1$% в момент инфицирования бактериями группы *Burcholderia*. В исследование вошли взрослые больные, наблюдавшиеся в период с 1982 г. по 2001г. Было установлено, что больные МВ с *B. cenocepacia* имеют более низкую выживаемостью по сравнению с больными МВ с *B. multivorans*. Не выявлено различий по выживаемости между больными, инфицированными *Ps. aeruginosa* и *B. multivorans*. *B. multivorans* чаще является транзиторной микрофлорой, чем *B. cenocepacia*. Обе группы микроорганизмов *B. multivorans* и *B. cenocepacia* могут вызывать, так называемый «синдром cepacia» (Pediatric Pulmonology. — 2003. — Suppl. 25. — Seventeeth Annual North American Cystic Fibrosis Conference, October 16–19, 2003. — Symposium Session Summaries. — P. 285; 295).

При выборе антибиотиков для лечения обострений бронхолегочного процесса обязательно учитываются результаты микробиологического исследования. Обычно назначается комбинация из 2–3 антибиотиков (карбопенемы, фторхинолоны, аминогликозиды). Возможно сочетание карбапенемов и цефтазидима внутривенно с одновременным применением ингаляционных антибиотиков (тобрамицин). В случае легких обострений могут оказаться эффективными доксициклин и триметоприм/сульфаметаксазол. Реже эффект может быть получен при профилактическом назначении ингаляционных антибиотиков (приложение).

Назначение аэрозолей антибиотиков

В последние 20 лет во всем мире с большим успехом применяются ингаляционные антибиотики, которые позволили заменить традиционные курсы парентеральной антибактериальной терапии при первом высеве *Ps. aeruginosa*, а также стали основными в базисной терапии хронической инфекции. Ингаляционный путь введения позволяет создать высокие концентрации препарата непосредственно в очаге инфекции и благодаря этому преодолеть резистентность микроорганизмов при низком риске системных побочных эффектов. К сожалению, сегодня немногие антибиотики могут применяться ингаляционно. Растворы для парентерального использования не подходят для ингаляций, так как имеют высокую осмолярность, кислотность и содержат консерванты, в частности фенолы, что вызывает раздражение дыхательных путей (кашель, хрипы, боли в грудной клетке). Недавно появились антибиотики в виде сухой

пудры для ингаляций, что дало возможность доставлять в дыхательные пути больше лекарства за более короткие сроки. В настоящее время специальные ингаляционные формы (растворы и порошки для ингаляций) существуют для колистиметата натрия, тобрамицина и азтреонама лизина (АЗЛИ); проходят последние клинические испытания ингаляционные формы левофлоксацина, ципрофлоксацина, амикацина и фосфомицина.

Ингаляционные антибиотики

Тобрамицин

Аминогликозид тобрамицин — это антибактериальный препарат, который ингибирует синтез белка, необратимо связываясь с субчастицей 30S бактериальной рибосомы. Он эффективен против большинства грамотрицательных палочек, но обычно не проявляет значимого действия против штаммов *Burkholderia cepacia complex* и *S. maltophilia*, хотя воздействует на штаммы *Enterococcus* и *Staphylococcus*. Применение ингаляционного тобрамицина у больных МВ оправданно с точки зрения медицины, основанной на доказательствах (уровень А), и рекомендовано национальными и международными рекомендациями по лечению легочной инфекции, вызванной *Ps. aeruginosa*. Регулярная терапия ингаляционным тобрамицином курсами по 4 недели с 4-недельными перерывами рекомендуется больным МВ, у которых имеются среднетяжелое или тяжелое поражение легких и хроническая инфекция дыхательных путей, вызванная *Ps. aeruginosa*. Европейским консенсусом по ингаляционной терапии рекомендованы к применению два препарата РТИ — Тоби (Novartis Pharmaceuticals) и Брамитоб (Chiesi Farmaceutici) Эти препараты не отличаются друг от друга по содержанию действующего вещества (300 мг в одной ампуле), способу ингаляции и схеме назначения. Различия имеются в концентрации (Тоби 60 мг/мг, а Брамитоб 75 мг/мл).

В последние годы была разработана и зарегистрирована форма тобрамицина в виде порошка (ТП) (сухой пудры) для ингаляций. Частицы, содержащие действующее вещество (ПульмоСферы), упакованы в капсулы и распыляются из активируемого дыханием портативного порошкового ингалятора ТТ326 — Подхалер (Novartis Pharmaceuticals). Каждая капсула с ТП содержит 28 мг активного вещества Время, необходимое для ингаляции одной дозы ТП (4 капсулы) в 4 раза меньше, чем ампулы (4 минуты вместо 15–20 минут). К сожалению, многие пациенты не смогут в полной

мере воспользоваться преимуществами порошкового ингалятора из-за невозможности обеспечить эффективный инспираторный поток (более 30 л/мин).

Колистиметат натрия

Колистиметат натрия (колистина сульфат) — это циклический полипептидный антибиотик, производное *Bacillus polymyxa varietas colistinus*, который относится к группе полимиксинов. Благодаря своей катионной природе полимиксиновые антибиотики способны повреждать клеточные мембраны и оказывают действие на грамотрицательные бактерии. Пациенты с МВ в целом хорошо переносят колистиметат натрия, однако нередко наблюдается бронхоконстрикция, особенно у лиц с бронхиальной астмой или гиперреактивностью дыхательных путей. Необходимо проводить ингаляцию колистиметата натрия сразу после его разведения, поскольку по прошествии длительного времени препарат гидролизуется с образованием оснований колистина А (полимиксин Е1) и колистина Б (полимиксин Е2). Следует отметить, что в 2011 г. было закончено рандомизированное двойное слепое исследование III фазы по безопасности новой формы колистиметата натрия в виде пудры, применяемой через ингалятор (Colobreathe, Forest Laboratories, Великобритания), и после регистрации препарата Европейским медицинским агентством в 2012 г. Он начал применяться в Европе.

Азтреонама лизин (АЗЛИ, Cayston)

Азтреонам — это синтетический антибиотик монобактамного ряда (моноциклический β-лактам), который активен в отношении грамположительных аэробных микроорганизмов и устойчив к действию большинства β-лактамаз.

Доказан клинически значимый его синергизм с аминогликозидами в отношении *Ps. aeruginosa*. Азтреонама лизин — это новая, прошедшая сертификацию в 2010 г. лекарственная форма для аэрозольного лечения инфекции, вызванной *Ps. aeruginosa*, у больных МВ. В состав препарата АЗЛИ входит соединение, безопасное для ингаляции, в то время как азтреонама аргинин, используемый для внутривенного введения, при длительной ингаляционной терапии может вызывать у больных МВ воспаление дыхательных путей. Азтреонама лизин вводят при помощи электронного небулайзера eFlow, обеспечивая депонирование в периферических отделах легких через 2 мин ингаляции. АЗЛИ применяется в дозе 75 мг 3 раза в день по схеме 28 через 28 дней.

При тяжелом течении инфекционного процесса целесообразно чередование ингаляционных антибиотиков для предупреждения формирования резистентности высеваемой микрофлоры.

Разрабатываемые ингаляционные антибиотики

Липосомальный амикацин

Препарат Arikace в дозе 560 мг/сут повторными курсами по 28 дней с перерывами в 56 дней — продолжаются клинические испытания.

Липосомальный ципрофлоксацин

После успешного завершения исследований I и II фазы по изучению безопасности и эффективности ингаляционного применения липосомального ципрофлоксацина была подтверждена возможность назначения препарата 1 раз в день.

Левофлоксацин

Лекарственная форма фторхинолона левофлоксацина для аэрозольного введения, ранее называемая MPP376, была зарегистрирована под названием Aeroquin (Mpex Pharmaceuticals, США) и специально подготовлена для введения через небулайзер eFlow. Aeroquin в настоящее время проходит клиническую оценку (III фаза) у больных МВ, после того как результаты у здоровых добровольцев продемонстрировали его хорошую переносимость. Длительность ингаляции не превышает 4–6 мин. Основным путем элиминации препарата из легких является системное всасывание.

Фосфомицин

Комбинация препарата фосфомицина и тобрамицина в соотношении 4 : 1 специально разработана компанией Gilead Sciences (США) для использования с помощью небулайзера eFlow для борьбы с *Ps. aeruginosa*.

Ванкомицин

Проходят клинические испытания препарата, который позиционируется для лечения MRSA.

4.4. Лечение осложнений муковисцидоза

Осложнения, требующие экстренной госпитализации:

1. Пневмоторакс, пневмомедиастинум.
2. Легочное кровотечение.
3. Кровотечение из вен пищевода или кишечное кровотечение.

4. Лобарные или сегментарные ателектазы.

5. Гипоксемия и гиперкапния.

6. Синдром дистальной интестинальной обструкции (эквивалент мекониального илеуса).

7. Печеночная энцефалопатия.

8. Острая почечная недостаточность при применении аминогликозидов.

9. Неукротимая рвота и/или диарея, приводящие к обезвоживанию и выраженным электролитным нарушениям.

Не требуют экстренной госпитализации из осложнений кровохарканье и развитие гайморита.

Пневмоторакс и пневмомедиастинум

Обычно лечение проводится в условии хирургического отделения. Особенностями лечения пневмоторакса у больных МВ является длительный дренаж плевральной полости и проведение плевродеза для развития спаек между висцеральной и париетальной плеврой с целью предупреждения очередного пневмоторакса. Плевродез не всегда применяется у пациентов, планируемых на пересадку легких.

Кровотечение при муковисцидозе

Легочное кровотечение у больных МВ связано с хроническим воспалительным процессом (формирование бронхоэктазов при персистировании «агрессивной» хронической синегнойной инфекции), а также обусловлено хронической условно-патогенной микобиотой (микофлорой) при аллергическом бронхолегочном аспергиллезе.

По интенсивности кровотечение подразделяется на **массивное** (более 240 мл крови однократно или ежедневное более 100 мл крови на протяжении 3 дней), **субмассивное** (20–100 мл крови) и **кровохарканье** (прокрашивание мокроты кровью).

Диагностический алгоритм при легочном кровотечении включает исследование анализа крови (с определением количества тромбоцитов, времени свертывания и длительности кровотечения), определение гематокрита, группы крови, рентгенографию грудной клетки, коагулограмму, ринотрахеобронхоскопию, при массивных кровотечениях проводится ангиография (одновременно возможна эмболизация ответственных за кровотечение сосудов). При массивном кровотечении пациенты помещаются в отделение реанимации,

при субмассивном — в специализированное пульмонологическое отделение, при кровохарканье возможно лечение в амбулаторных условиях.

Лечение (массивное и субмассивное кровотечение): обеспечение венозного доступа, положение больного на стороне кровотечения, ограничение кинезитерапии, гемостатики (этамзилат, Е-АКК, свежезамороженная плазма, витамин К), восстановление ОЦК, антибиотики с учетом чувствительности высеваемой микрофлоры, консультация хирурга. Хирургическое лечение может заключаться в эмболизации, перевязке кровоточащего сосуда или лобэктомии. При кровохарканье применяются гемостатики и проводится лечение обострения заболевания.

Желудочно-кишечное кровотечение обычно возникает из вен пищевода при наличии портальной гипертензии. *Лечение* заключается в применение зонда Блекмора, применения вазопрессина. Возможны эндоскопические (склерозирование или лигирование вен) вмешательства или ряд хирургических операций (разобщающие операции, портальное шунтирование, трансюгулярное транспеченочное шунтирование).

Лобарные или сегментарные ателектазы

Их лечение проводится в стационаре по общим принципам лечения ателектазов с применением антибиотиков, бронхолитиков, мукоактивных препаратов и бронхоскопического пособия.

Гипоксемия и гиперкапния

Обычно для коррекции гипоксии требуется назначения кислорода. Гиперкапния может быть ликвидирована лишь при налаживании дренажа мокроты на фоне активной антибактериальной терапии.

Необходимость применения кислорода возникает у больных с тяжелым течением заболевания на фоне обострений вторичного хронического бронхита. У отдельных больных необходима длительная кислородотерапия на дому постоянно, во время физических нагрузок или ночью. Обычно используются носовые канюли при потоке кислорода от 1 до 5 литров в минуту (чаще 1–2 литра в минуту). Следует помнить об опасности гиперкапнии. Избыток кислорода у больных МВ значительно опаснее его недостатка. Показанием к назначению кислорода в острый период заболевания может считаться снижение SpO_2 ниже 88% по данным пульсоксиметрии. По-

ток кислорода регулируется по увеличению показателей SpO_2. Не следует добиваться увеличения показателей пульсоксиметрии выше 94–95%, так как в этом случае возможно увеличение роста $PaCO_2$ у больных в связи с уменьшением объема вентиляции в условиях избытка кислорода. При проведении оксигенотерапии принципиально важно учитывать ряд обстоятельств.

К кислороду необходимо относиться так же, как к любому другому медицинскому препарату; его нужно применять по определенным показаниям (документированная гипоксия по данным газового состава артериализированной крови и SpO_2), в определенных дозах и помнить, что он обладает весьма опасными побочными эффектами.

Концентрация кислорода в дыхательной смеси должна быть минимальной, но достаточной для коррекции гипоксемии (контроль по КОС и SpO_2).

Предельная безопасная для длительного применения концентрация кислорода в дыхательной смеси считается равной 50% (6 л/мин через носовые канюли).

Токсическое влияние высоких концентраций кислорода (более 50%) на легкие не имеет специфических признаков и проявляется в виде ателектазов, гнойного трахеобронхита или респираторного дистресс-синдрома, которые в дальнейшем соотносятся с чем угодно, но не с оксигенотерапией.

При обострениях бронхолегочного процесса, сопровождающихся гипоксией, кислородотерапия в стационаре проводится индивидуально и обычно в течение 7–10–14 дней. Вначале кислород назначается круглосуточно, затем на ночь и при физической нагрузке и при улучшении состояния больных и нормализации SpO_2 ночью кислородотерапия отменяется.

Длительная кислородотерапия (ДКТ) проводится с помощью кислородных концентраторов на дому. В этих приборах при помощи компрессора засасывается воздух из окружающей среды, фильтруется и высушивается. Затем в специальном цилиндре, который заполнен неорганическим силикатным порошком и является своеобразным молекулярным ситом, связываются молекулы азота, а кислород пропускается к пациенту. В приборе имеется два цилиндра, работающие в режиме маятника: в одном производится кислород, в то время как в другом «молекулярное сито» освобождается от молекул азота.

Показанием к назначению ДТК является стойкое снижение PaO_2 ниже 55 мм рт. ст. В этом случае ДКТ проводится круглосуточно или

по крайней мере 16 часов в сутки. При развитии гипоксемии на фоне физических нагрузок аппарат используется в течение этих нагрузок, а при ночной гипоксемии — ночью.

Контроль как в случае экстренных ситуаций, так и в случае ДКТ проводится с использованием пульсоксиметра, исследования газов крови при учете общего состояния больного.

Лечение дистальной интестинальной обструкции (эквивалент мекониального илеуса)

Мекониальный илеус у новорожденных обычно лечится в условиях хирургического отделения. Большинству пациентов проводится хирургическое лечение. У детей и взрослых с МВ отмечаются эквиваленты мекониального илеуса (боли в животе, пальпируемая увеличенная слепая кишка, частичная или полная кишечная обструкция крайне вязким содержимым), называемые в настоящее время синдромом дистальной интестинальной обструкции (СДИО).

Факторы риска развития СДИО: тяжелые мутации, наличие панкреатической недостаточности, дегидратация, плохой контроль синдрома мальабсорбции, меконеальный илеус в анамнезе, диабет, состояние после трансплантации.

В легких случаях могут быть эффективны лактулоза (дюфалак) по 2,5–10 мл 2 раза в день в зависимости от возраста пациента и ацетилцистеин до 600–1800 мг в сутки. В тяжелых случаях (рвоты, запоры с сильным болевым синдромом) проводятся клизмы с 5–10% раствором ацетилцистеина (100 мл 2 раза в день). Возможно использование форлакса в обычных дозах (до 1 года 4 г (1 пакетик), 1–4 года — 8 г (2 пакетика), 4–8 лет — 8–16 г (2–4 пакетика). Действие проявляется через 24–48 часов.

По Европейским стандартам при остром эпизоде СДИО следует назначать внутрь препараты полиэтиленгликоля (ПЭГ) в дозе 2 г/кг в день в пересчете на сухое вещество (максимум 80–100 г) или 20–40 мл/кг в час изоосмотического раствора (максимум 1 литр за 8 часов). В России ПЭГ выпускается в виде препарата «Полиоксифумарин» (ООО «Самсон-Мед», СПб., Московское шоссе, д. 13, тел. (812)320-65-59). Наш опыт говорить о достаточной эффективности указанного препарата. Полиоксифумарин содержит в 1 литре 15 г ПЭГ. Назначение препарата в дозе 0,5–1 г/кг в день или 10 мл/кг в час раствора (общая доза 700–800 мл за 5–6 часов) давало отчетливый эффект — получение обильного стула в течение 7–10 часов.

Лечение печеночной энцефалопатии у больных муковисцидозом

При появлении симптомов печеночной энцефалопатии (нарушение сознания, печеночный запах изо рта), помимо ограничения белка в пище, следует рекомендовать назначение лактулозы (дюфалака) внутрь от 5 до 20 мл в сутки в зависимости от возраста, внутривенное введение адеметионина (гептрала) в дозах 20 мг/кг в сутки и эссенциале. В острых случаях возможно внутривенное капельное введение 10% раствора глютаминовой кислоты, применение плазмафереза и увеличение дозы применяемых системных кортикостероидов.

Аминогликозиды и острая почечная недостаточность

Острая почечная недостаточность может наблюдаться у пациентов с МВ, которые получают гентамицин. При биопсии почек в этих случаях обнаруживается тубулярный некроз. Гентамицин является наиболее нефротоксичным из аминогликозидных антибиотиков, его не рекомендуется использовать (системно) у пациентов с МВ.

Микотические осложнения муковисцидоза

Больные МВ, особенно с тяжелым течением, являются пациентами высокого риска по развитию пневмомикозов и микоаллергозов. Клиническими особенностями МВ, сочетающегося с микопатологией, являются отсутствие должного эффекта от адекватной терапии основного заболевания, необъяснимый субфебрилитет, кровохарканье, белесоватые или серые комочки в мокроте, рецидивирующий бронхообструктивный синдром, а также выделение микобиоты в биосубстратах. У больных МВ выявляется высокая частота сенсибилизации к грибам рода *Aspergillus spp., Penicillium spp, Candida spp.*, что коррелирует с тяжестью МВ и является фактором риска развития респираторных микоаллергозов или микозов органов дыхания.

У ряда пациентов с тяжелым течением заболевания лишь применение антимикотических препаратов позволяет добиться ремиссии.

Наиболее клинически значимой формой грибковой инфекции при МВ является **аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА).** Частота его у больных МВ колеблется в разных странах от 0,6 до 11%.

Критерии АБЛА

1. Прогрессирование респираторных симптомов с появлением упорных рецидивов бронхообструктивного синдрома.

2. Новые рентгенологические изменения в легких (инфильтраты, ателектазы, линейные тени).

3. Повышенный уровень общего IgE свыше 500 IU/L или 4-кратное повышение его уровня.

4. Повышенный уровень специфических IgE к *Aspergillus fumigatus*.

5. Повышенный уровень IgG к *Aspergillus fumigatus*.

6. Эозинофилия в крови более 15–25%, а также в мокроте.

7. Высев аспергилл из мокроты.

При несвоевременной диагностике и отсутствии адекватного лечения АБЛА у больных МВ формируются множественные проксимальные бронхоэктазы, отмечается быстрое прогрессирование бронхолегочного процесса с нарастанием вентиляционных расстройств. Препаратами выбора при лечении АБЛА являются кортикостероиды. Рекомендуется применение преднизолона 0,5–1 мг/кг в сутки в течение 2–3 недель. При регрессе клинических симптомов преднизолон назначается в дозе 0,5 мг/кг через день на протяжении 2–3 месяцев с последующей отменой. Необходимо следить за уровнем общего IgE и специфических IgE, IgG_4, а также выраженностью эозинофилии у этих пациентов для своевременного возобновления терапии кортикостероидами. Только при наличии микотического бронхита и/или синусита показана антифунгальная терапия (флуконазол, вариконазол, каспофунгин, фунгизон и др.).

4.5. Хирургические аспекты муковисцидоза

До 60% пациентов с **мекониальным илеусом** в периоде новорожденности подвергаются лапаротомии с резекцией части кишки. Отдельные пациенты с МВ нуждаются в кормлении через **гастростому** при крайне низких весовых прибавках и безуспешности применения питания через назогастральный зонд.

При **полипозе носа** необходима полипэктомия. Операцию нередко приходится проводить повторно.

При тяжелом течении заболевания и вынужденных длительных курсах внутривенной антибактериальной терапии у ряда пациентов целесообразна постановка полностью **имплантируемого под кожу венозного катетера** (порт-система). Порт-система состоит из внешнего корпуса, титановой камеры, силиконовой мембраны и канюли. Потенциально пригодны для использования наружная и внутренняя яремные, подключичная и плечевая вены. Дистальный конец

катетера располагается в верхней полой вене непосредственно над правым предсердием, а проксимальный прикрепляется к титановой камере. Подобное приспособление позволяет не только вводить необходимые лекарства, но и проводить заборы крови для исследования. Для каждого возраста существуют свои размеры систем. Имеет значение и поставленная задача (проведение химиотерапии, введение антибиотиков, переливания препаратов крови, парентеральное питание). В настоящее время существуют специальные растворы для промывания таких систем, которые могут использоваться не еженедельно (как раньше), а 1 раз в 2–3 месяца. Функционирует устройство от 2 до 10 лет.

До 18% детей с МВ в возрасте 1–2 лет имеют **ректальный пролапс**, который у большинства исчезает при назначении ферментов, но небольшая часть пациентов (около 5%) может потребовать хирургического лечения.

При наличии **портальной гипертензии** проводятся склерозирующие манипуляции, шунтирующие операции, выполняется частичная спленэктомия. В ряде случаев проводится пересадка печени.

При повторении **пневмотораксов** проводится плевродез или плевроэктомия.

У пациентов, имеющих постоянную потребность в длительной кислородотерапии, с крайне выраженными нарушениями функции легких проводятся операции по **трансплантации легких** или трансплантации комплекса сердце–легкие. Имеются немногочисленные сообщения об успешных операциях по одновременной пересадке легких и поджелудочной железы у пациентов с муковисцидозом.

4.6. Медицинский уход и лечение в терминальных ситуациях

В век технического прогресса и огромных успехов медицины любой профессионал, занимающийся проблемой муковисцидоза, тяжело переживает каждый случай смерти своих пациентов. Терминальная фаза болезни может наступить в любой момент от периода новорожденности до старости. Обычно она наступает при прогрессировании респираторных нарушений при значительном увеличении потребности в кислороде. Невозможно точно определить время наступления этой последней фазы и ее длительность. Тем не менее, необходимо заранее знать приближение этого момента не только в диагностическом плане, но и для осознания этого факта.

Для большинства пациентов трагична неконтролируемая инфекция в легких, которая прогрессивно ухудшает их состояние, несмотря на применение новейших технологий в лечении. Трансплантация легких, которая может продлить им жизнь, не всегда возможна по ряду причин. Ситуация нередко драматическая: отсутствие в своем регионе возможности пересадки, невозможность длительно проживать в другом регионе, длительное нахождение в листе ожидания. Интенсивное лечение в ситуациях ожидания пересадки легких может включать неинвазивную вентиляцию легких (инвазивная чаще всего оказывается неэффективной).

В целом сложности терминальной ситуации в жизни пациента включают:

- Трудность определения именно терминальной ситуации.
- Нежелание проведения паллиативной терапии (сопротивление пациента и в ряде случаев медиков).
- В то же время необходимость самого активного лечения вплоть до момента смерти.
- Определение возможности легочной трансплантации.
- Определение возможности использования неинвазивной и инвазивной вентиляции легких.

Лечение болевого синдрома, а также учет психосоциальных и духовных аспектов в паллиативной терапии должно планироваться по рекомендациям ВОЗ и у взрослых, и у детей.

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, хосписах, 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.

Медицинские проблемы заключаются в контроле над следующими симптомами:

– ощущение одышки;
– рвота;
– боль.

В ряде стран для уменьшения одышки применяют морфин (внутривенно, внутрь или в ингаляциях).

Седатацию пациентов проводят следующими препаратами: галоперидол, фенобарбитал, препараты из группы бензодиазепинов.

Для купирования рвоты возможно применение прокинетиков.

Для купирования боли — различные анальгетики.

Психологические проблемы в данной ситуации значительно сложнее. Может помочь планирование какой-либо деятельности: встречи с друзьями, покупки и изготовление игрушек. Необходима профессиональная помощь психолога, но основная нагрузка всегда ложится на лечащего врача. С родителями пациента необходимо быть предельно внимательными, искренними и честными. При всей занятости медицинский персонал должен находить время для таких пациентов по их просьбе или по просьбе их родителей. Мониторинг состояния пациента должен быть достаточно информативным, но не навязчивым для него и по возможности безболезненным.

В данной ситуации полезно обратиться к помощи общественной организации, в которой обычно состоит пациент. Поддержка членов этих организаций подчас бывает незаменима для семьи.

4.7. Диспансерное наблюдение

В России диагностика и лечение больных МВ осуществляется на трех уровнях:

I. Городской или районный (родильный дом, районная поликлиника или больница, городская больница).

II. Областной или краевой (региональный центр муковисцидоза, областная или краевая больница).

III. Федеральный (Российский центр диагностики и лечения МВ — Москва, Российский центр дородовой диагностики — Санкт-Петербург).

Задачи I уровня:

1) заподозрить заболевание по клиническим признакам;

2) при возможности провести потовый тест;

3) направить на консультацию в специализированное медицинское учреждение II уровня.

Задачи II уровня:

1) подтвердить или отвергнуть диагноз МВ;

2) организовать диспансерное наблюдение.

Задачи III уровня:

1) детальное обследование больного МВ;

2) ДНК-диагностика, пренатальная диагностика МВ;

3) плановое хирургическое лечение осложнений МВ.

После установления диагноза МВ желательно, чтобы именно лечащий врач сообщил родителям о заболевании их ребенка. Возможно, во время первой беседы родители не смогут усвоить всю необходимую информацию. Необходимо употреблять доступные и понятные термины, назначить повторную встречу и дать информацию о родительской ассоциации, если она существует в регионе.

Врачи из собственного опыта хорошо знают, что большинство родителей не способны адекватно оценить и запомнить ключевые факты, касающиеся МВ. Поэтому в качестве источника информации следует использовать соответствующую литературу, которая всегда должна быть доступна для родителей детей, больных МВ.

Активное диспансерное наблюдение больных МВ предпочтительно проводить в специализированном центре с участием врачей, медицинских сестер, специалистов по кинезитерапии, диетологов, психологов и социальных работников. Пациенты нуждаются в активном диспансерном наблюдении и непрерывной терапии в течение всей жизни.

Информацию о региональных центрах МВ можно получить в интернете на сайтах http://www.mucoviscidos.ru, http://www.cf-rf.ru.

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.

Необходимые исследования (в рамках диспансеризации)

Первичные — для постановки диагноза (всем пациентам):
– генетическое исследование;
– исследование электролитов пота;
– исследование назальных потенциалов;
– исследование панкреатической эластазы кала.

Обязательные для всех пациентов:
– измерение массы тела и роста (ежемесячно);
– микробиологические исследования (посевы мокроты) — не реже 1 раза в квартал, а при тяжелом течении заболевания желателен ежемесячный контроль;
– исследование функции внешнего дыхания (спирография) — 2–4 раза в год;
– рентгенография грудной клетки (1 раз в год);
– копрограмма — для контроля эффективности ферментотерапии (частота исследования обговаривается с лечащим врачом);
– УЗИ органов брюшной полости, ЭКГ, ЭхоКГ, биохимические исследования крови (АлАт, АсАт, липаза, амилаза, щелочная фосфатаза, билирубин, холестерин, глюкоза) — 2–4 раза в год;
– пульсоксиметрия, исследование газов крови и КОС — при каждом посещении центра МВ;
– компьютерная томография легких, придаточных пазух носа и органов живота — не реже 1 раза в 2 года.

Исследования, проводимые по показаниям:
- При болях в животе, ночном кашле, плохих весовых прибавках — гастроскопия (ФГДС) и pH-метрия пищевода и желудка;
- При рецидивах бронхообструктивного синдрома, низких показателях ФВД и положительных пробах с бронхолитиками — бронхопровокационные пробы для определения чувствительности дыхательных путей;
- При подозрении на бытовую, пищевую и пыльцевую сенсибилизацию — аллергообследование;

- При задержке физического и полового развития — исследование гормонального фона.

Исследование ФВД у пациентов с муковисцидозом

Исследование ФВД является одним из важнейших показателей мониторинга состояния пациента с МВ. Требования к оборудованию: безопасно, просто в обслуживании, относительно дешево, портативно, доступно для покупки, надежно.

До 3 лет исследование ФВД в условиях обычной клиники практически невозможно. Лишь в крупных центрах возможно исследование под наркозом в закрытой камере (бодиплетизмография). С 3 до 5–6 лет технически возможно проведение импульсной осциллометрии. После 5–6 лет проводится обычная спирография.

Необходимо проведение спирографии до и после курсов внутривенной антибиотикотерапии. При проведении спирографии обязательно используются разовые фильтры. Следует помнить, что курс лечения в стационаре обычно сопровождается увеличением показателей спирографии на 8–15%. При анализе лучших показателей спирографии в течение ряда лет следует учитывать, что снижение показателей ОФВ1 при хорошо организованном лечении не должно превышать 1% в течение одного года.

В качестве интегративных показателей могут использоваться нагрузочные тесты.

Протоколы нагрузочных тестов у детей

Тест 6-минутной ходьбы у детей

У детей используется тест с 6-минутной ходьбой по коридору длиной около 30 метров. Предлагается передвигаться максимально быстро, но с сохранением определенного комфорта в ощущениях. Дети могут менять скорость ходьбы и даже останавливаться при появлении усталости. Нормальные показатели у детей от 4 до 11 лет составляют 470±59 метров. Нормы не различаются от пола.

Имеются нормативы в зависимости от возраста:

4 года — 383±41 м
5 лет — 420±39 м
6 лет — 463±40 м
7 лет — 488±35 м
8 лет — 483±40 м

9 лет — 496±53 м
10 лет — 506±45 м
11 лет — 512±41 м

3-минутный степ-тест

Проводится на ступеньке высотой 15 см со скоростью 30 подъемов в минуту в течение 3 минут. Учитывается пульс, частота дыхания, выраженность одышки SpO_2. Эти параметры имеют корреляцию с 6-минутной ходьбой.

Тест свободного бега

Тест сложно стандартизовать, но он иногда проводится в ряде эпидемиологических исследованиях. Пациент свободно бежит по длинному коридору. Возможна провокация одышки, кашля, изменение показателей ФВД после бега. Обычно полученные данные сравнивают с предыдущими тестами. Нормативов теста не существует.

4.8. Реабилитация больных муковисцидозом в санаторно-курортных условиях

Говорить о традиционной реабилитации этих больных не приходится, так как лечение должно проводиться ежедневно и контролироваться как специалистом, так и с помощью ряда лабораторных показателей.

В течение всей жизни эти больные получают заместительную терапию микросферическими ферментными препаратами, получают ингаляции, антибиотики, антимикотики, гепатотропные препараты и ряд других медикаментов. При интеркуррентных заболеваниях могут развиться состояния опасные для жизни (обезвоживание, острая дыхательная недостаточность, бронхоспазм и др.). Многие дети имеют непереносимость ряда пищевых продуктов, аллергию к бытовым аллергенам, иммунные нарушения.

Все вышеперечисленное существенно осложняет отдых детей-инвалидов с МВ. Их родители не рискуют уезжать в отдаленную местность, где нет крупных стационаров с реанимационными отделениями. В итоге многие дети летом остаются в городе. С учетом сложности ежедневного обязательного лечения дети и родители «привязаны» друг к другу, ограничен их круг общения, возможность передвижения. В то же время их хорошая социальная адаптация (особенно подростков) во многом зависит от общения друг с дру-

гом и другими детьми. Оптимальной была бы дополнительная планомерная помощь квалифицированного психолога. Выезд больных муковисцидозом за пределы города на сроки свыше 1 месяца возможен лишь в случаях легкого течения заболевания. Существующие санатории (даже пульмонологического профиля) не могут обеспечить необходимую комплексную терапию больных муковисцидозом со среднетяжелым и тяжелым течением болезни даже в период стойкой ремиссии заболевания. Отдых этих детей за пределами своего региона возможен лишь в сопровождении медицинского персонала специализированного отделения при соответствующем оснащении аппаратурой, медикаментами и расходными материалами.

Для оздоровления таких детей целесообразно организовывать отдых в южных районах страны, в местности с мягким морским климатом при богатом витаминами рационе. На территории России оптимальной климатической зоной для летнего оздоровительного отдыха больных муковисцидозом может считаться Черноморское побережье Кавказа (Краснодарский край) — курорт Анапа. На территории СНГ — южный или юго-восточный берег Крыма.

Важное место в комплексном лечении на этих курортах занимают морские купания, продолжающиеся с июня по октябрь. Это обстоятельство позволяет активно использовать плавание как рекомендуемую спортивную нагрузку для больных муковисцидозом в августе — сентябре. Хороших результатов можно ожидать от виноградолечения, используемого с давних времен для больных с различными заболеваниями легких (хронический бронхит, туберкулез органов дыхания). Показанием к направлению в санатории Черноморского побережья Кавказа и Крыма как для санаторного, так и для амбулаторного лечения являются хронические бронхолегочные заболевания (хронические бронхиты, эмфизема легких, бронхоэктазии), болезни пищеварения (гастриты, холецистопатии, функциональные расстройства пищеварения) и болезни обмена веществ, что как раз сочетается у больных муковисцидозом.

В курортологии выделяют весьма благоприятный, благоприятный и неблагоприятный типы погод. Весьма благоприятный тип характеризуется устойчивым состоянием основных метеоэлементов. Считается, что метеопатические реакции возможны при влажности более 85%, атмосферном давлении менее 755 и более 765 мм рт. ст. (<1005 hPa и >1020 hPa), при скорости ветра более 8 м/с и резких изменениях погоды. Наиболее благоприятный тип

погоды отмечается в Крыму. Во время отдыха у больных МВ, как показывает наш 19-летний опыт выезда на курорты Черноморского побережья, увеличивается подвижность грудной клетки, улучшаются показатели функции внешнего дыхания и работоспособность, нормализуется уровень кортизола крови. При анализе течения заболевания после отдыха на курорте отмечается уменьшение интенсивности вынужденной антибактериальной терапии и количества необходимых госпитализаций.

При выезде на курорт в сопровождении врача и медсестры необходимо иметь:

- набор антибиотиков для проведения при необходимости внутривенно антибактериальной терапии (цефтазидим, цефтриаксон, тобрамицин);
- средства экстренной помощи по типу набора в процедурном кабинете стационара (анальгин, папаверин, этамзилат, преднизолон и др.);
- расходные материалы (шприцы, минивены, катетеры для внутривенно вливаний);
- все медикаменты для проведения базисной терапии (индивидуально для каждого пациента);
- полную информацию по всем пациентам и индивидуальные карты их наблюдения;
- желательны приборы для контроля состояния пациентов (пикфлоуметр, портативный спирограф и пульсоксиметр);
- у каждого пациента должен быть современный компрессорный ингалятор.

Следует жестко разделять пациентов по высеваемым патогенам как в поезде, так и в санатории (в том числе в столовой).

Сравнение погодных условий в период 18/21-дневного отдыха группы свидетельствует о более благоприятном типе погоды в условиях Крыма и западного побережья Черного моря для пациентов с МВ.

Показатели ФВД в течение пребывания на курорте показали, что у большинства пациентов в 5–7-й день отмечалось снижение показателей ЖЕЛ или $ОФВ_1$ в пределах 5–14%.

В 2003 году (Евпатория) снижение показателей на 5–7-й день отмечено у 5 детей из 10, у 2 показатели в период акклиматизации не изменялись, а у 3 возрастали уже в этот период. В 2004 году (Евпатория) снижение показателей на 5–7-й день отмечено у 9 из 12 детей, у 3 показатели возрастали с 3-го дня отдыха. В 2005 году (Евпатория)

снижение показателей у пациентов отмечено на 2–3-й день пребывания на курорте, а с 5–7-го дня выявлено явное увеличение показателей ФВД. В 2006 году (Евпатория) не отмечено снижение показателей ФВД. С 3-го дня эти показатели возрастали. У большинства пациентов (3/4) прирост показателей ФВД к концу отдыха составил более 20% от исходных показателей. Можно говорить о возрастающей тренированности группы за 4 года (нет реакций дизадаптации!).

При сравнении применения антибиотиков в Крыму и на Кавказе с использованием критерия согласия χ^2 можно говорить о явно меньшем вынужденном использовании антибиотиков в Крыму и лучших результатах отдыха (в обоих случаях $p<0,001$). Статистически достоверно меньшее использование антибиотиков в Евпатории, чем в Феодосии ($p<0,0001$).

В 2004 и 2006 и 2013 годах проводилось кардиопульмональное нагрузочное тестирование (6-минутная ходьба по стадиону). Этот тест оценивает субмаксимальный уровень физических возможностей, которому соответствует большинство ежедневных видов физической активности. Результатом теста является расстояние, которое пациент может пройти в быстром темпе по ровной твердой поверхности за 6 минут. При этом больные сами регулируют интенсивность нагрузки, им разрешается останавливаться и отдыхать во время теста. Пройденное расстояние сравнивали с должными величинами, которые рассчитывали по выведенным формулам (Enright P. L., Sherrill D. L. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. — 1998. — Vol. 158. — P. 1384).

Из 29 детей 8 имели показатели в пределах 60–80% от должных величин, 13 от 80 до 100%, 8 человек имели показатели выше 100% от нормативов. В течение 2 лет 3 детей из 6 (1/2) при проведении у них повторного тестирования улучшили свои показатели (2004–2006 гг.).

Эти данные говорят о высокой тренированности пациентов с муковисцидозом, неоднократно выезжающих на оздоровительный отдых на побережье Черного моря.

В 2013 году впервые в поездке участвовали пациенты (4 человека) с тяжелым течением заболевания и показателями функции внешнего дыхания (ОФВ1) менее 40% (двое из них менее 30%). Ранее такие показатели ФВД считались противопоказанием к выезду на южный курорт. Для обеспечения безопасности и возможности качественной специализированной помощи и проведения эффективных реабилитационных мероприятий всем пациентам группу сопровождали:

врач-пульмонолог (специалист центра муковисцидоза), врач ЛФК (кинезитерапевт), две медицинских сестры (специалисты центра муковисцидоза).

В 2013 г. положительный результат по комплексной оценке показателей достигнут у 18 человек, не отмечено значимого улучшения показателей у 2 человек.

В течение отдыха у 2 пациентов отмечены явления легкого ринофарингита (симптоматическое лечение). У 3 пациентов отмечено обострение заболевания, потребовавшее назначения антибиотиков внутрь (2 пациента с крайне тяжелым течением заболевания — после назначение короткого курса антибиотиков улучшили свои показатели ФВД; у одного пациента после ОРВИ отмечен БОС, потребовавший бронхолитиков и антибиотиков).

По результатам комплексной оценки лечения (карта оценки лечения), проведенной у 16 пациентов из 20 в динамике следует говорить о значимых положительных сдвигах климатического лечения на южном курорте:

Показатели ФВД улучшились у 10 человек из 19 и не изменились у 9 человек. Прирост ЖЕЛ составил от 8 до 27%, ОФВ1 от 8 до 22%, ПОС от 12 до 30%. Прирост менее 6% считали незначимым.

Подвижность грудной клетки увеличилась у 9 человек и не изменилась у 7 пациентов.

Пробы с задержкой дыхания (Штанге и Генча) увеличились у 10 человек и не изменились у 6 человек.

Показатели кистевой динамометрии увеличились у 10 человек и не изменились у 6.

Сила мышц живота увеличилась у 12 человек и не изменилась у 4.

Гибкость (сгибание туловища вперед) увеличилась у 11 человек и не изменилась у 5.

Достигнуто значимое улучшение показателей ФВД при активных занятиях у одного пациента с крайне низкими исходными показателями: Татьяна Ш., 23 г.: ЖЕЛ исходное 1,56 (46%), ОФВ1 0,86 (29%). В конце отдыха ЖЕЛ 1,86 (54%), ОФВ1 1,00 (34%). К моменту отъезда у девушки отмечались лучшие показатели ФВД за последние 2 года.

По результатам 19-летнего опыта выездов на южные курорты можно утверждать следующее.

1. Выезд на южные курорты благоприятен для больных муковисцидозом (улучшение показателей ФВД, увеличение уровня работоспособности, подвижности грудной клетки, силы мышц живота,

резервных возможностей организма (задержка дыхания) увеличение кортизола крови, снижение количества госпитализаций и применяемых в течение года антибиотиков, рост индекса здоровья и снижение факторов риска по основным системам организма).

2. *Более благоприятной климатической зоной для больных муковисцидозом следует считать Крым.* На западном побережье Крыма (Евпатория) отдых проходит более гладко, чем на восточном (Феодосия), при статистически значимом меньшем вынужденном использовании антибиотиков в Евпатории.

3. На основе 19-летнего опыта можно утверждать, что *оптимальны неоднократные поездки пациентов с муковисцидозом в однородной группе на* ***западное побережье Крыма (Евпатория)***.

4. Возможен выезд на курорт пациентов с показателями ФВД ниже 40% в сопровождении грамотного медицинского персонала.

5. Проведение лекций по тематике муковисцидоза в период отдыха позволяет добиться лучшего соблюдения режима и большей сплоченности группы.

Профилактические мероприятия

Профилактическими мероприятиями могут считаться:

- вакцинация по национальной программе (в России соответственно календарю прививок);
- ежегодная вакцинация против гриппа;
- применение препаратов, уменьшающих риск респираторных заболеваний (ИРС-19, иммудон, рибомунил, бронхомунал, вакцины против пневмококка).

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные проблемы муковисцидоза в России на современном этапе (Республиканская программа). — М., 1998.

2. *Гембицкая Т. Е.* Патофизиологические дефекты ионного транспорта эпителия дыхательных путей у больных муковисцидозом и пути их коррекции / Т. Е. Гембицкая, А. Г. Черменский // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2011. — № 4. — С. 35–39.

3. *Иващенко Т. Э.* Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза / Т. Э. Иващенко, В. С. Баранов. — СПб., 2001. — 255 с.

4. Использование и интерпретация анализа мутаций при муковисцидозе в клинической практике: Европейский консенсус / C. Castellani, H. Cuppens, M. Vacek Jr., J. J. Cassiman, E. Kerem, P. Durie et al.; пер. Н. И. Капранова, Н. Ю. Каширской // J. of cystic fibrosis. — 2008. — Vol. 7. — P. 179–186.

5. *Капранов Н. И.* Муковисцидоз / Н. И. Капранов, С. В. Рачинский. — М., 1995. — 275 с.

6. *Каширская Н. Ю.* Состояние желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы у больных муковисцидозом: автореф. дис... канд. мед. наук / Н. Ю. Каширская. — М., 2001.

7. Муковисцидоз (клиника, диагностика, лечение, диспансеризация, организация лечения). — СПб., 1997. — 63 с.

8. Муковисцидоз (современные достижения и актуальные проблемы): методические рекомендации. — М., 2008. — 124 с.

9. Муковисцидоз (современные достижения и проблемы). — М., 2001. — 73 с.

10. Муковисцидоз. — М., 1997. — 62 с.

11. Питание пациентов с муковисцидозом: Европейский консенсус. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European consensus / M. Sinaasappela, M. Sternb, J. Littlewoodc, S. Wolfec, G. Steinkampd, H. G. M. Heijermane, E. Robberechtf, G. Döringg // J. of cystic fibrosis. — 2002. — Vol. 1. — P. 51–75.

12. Ранняя терапия и профилактика поражения легких при муковисцидозе: Европейский консенсус / G. Doring, N. Hoiby // J. of Cystic Fibrosis. — 2004. — Vol. 3 (2). — P. 67–91.

13. Стандарты терапии больных муковисцидозом: Европейский консенсус. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus / E. Kerem, S. Conway, S. Elborn, H. Heijerman For the Consensus Committee; пер. Н. И. Капранова, Н. Ю. Каширской // J. of cystic fibrosis. — 2005. — Vol. 4. — P. 7–26.

14. Физиотерапия в лечении муковисцидоза IRG/CF (1995, перевод на русский язык 1996). — СПб., 1996. — 32 с.

15. *Хрущев С. В.* Физическая культура детей с заболеваниями органов дыхания / С. В. Хрущев, О. И. Симонова. — М.: Медицина, 2006. — 304 с.

16. *Hill C. M.*, *Dodge J. A.* Practical Guidelines for Cystic Fibrosis Care. 1998

17. Journal of Cystic Fibrosis. — 2011. — Vol. 10, Suppl. 2.

18. Journal of Cystic Fibrosis. — 2013. — Vol. 12, Iss. 2.

19. Journal of Cystic Fibrosis. — 2013. — Vol. 12, Iss. 4.

20. Paediatric Lung Function / ERS Monograph / Ed. by U. Frey and P. J. F. M. Merkus. 2010.

21. Paediatric Respiratory Medicine / ERS handbook. — 1st ed. / Ed. Ernst Eber and Fabio Midulla, 2012.

Рекомендуемые ресурсы сети Интернет

1. www.mukoviscidoz.org/
2. www.cf-rf.ru
3. www.cfhelp.ru
4. www.ostrovaru.com
5. www.ccf.org
6. http://www.cftr2.org
7. http://www.ecfs.eu
8. www.clinicaltrial.gov

ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

1. Ингаляционная терапия при муковисцидозе не включает:

А) Дорназу альфа
Б) 3 и 6% растворы соли
В) 2% раствор соды
Г) Холинолитики
В) Кортикостероиды

2. Диетическими особенностями при муковисцидозе являются (кроме одного):

А) Заместительная терапия ферментами
Б) Дополнительное введение жирорастворимых витаминов
В) Дополнительное введение поваренной соли
Г) Дополнительное введение омега-3 жирных кислот
Д) Ограничение потребления жиров

3. Ингаляционная терапия при муковисцидозе проводится:

А) При обострениях бронхита
Б) При появлении бронхообструктивного синдрома
В) При появлении постоянного кашля
Г) Ежедневно независимо от наличия бронхообструктивного синдрома или кашля
Д) Только подогретыми растворами

4. Для промывания носа используются:

А) Антибиотики
Б) Антисептики:
В) Устройство «Долфин»
Г) Изотонический раствор
Д) Отвары трав

5. При применении ингалятора ПАРИ-синус:
А) Используется раствор беродуала
Б) Используется сальбутамол
В) Используются комбинированные бронхолитики
Г) Используются трипсин и химотрипсин
Д) Используются растворы антибиотиков

6. При промывании носа у пациентов с муковисцидозом:
А) Используется от 2 до 3 мл раствора
Б) Используется 5–10 мл раствора антисептиков
В) Используется 20 мл раствора антибиотиков
Г) Используется Дорназа Альфа
Д) Используется назальный душ

7. При промывании носа давление раствора должно быть:
А) 50 см рт. ст.
Б) 20–30 см рт. ст.
В) 10–20 см рт. ст.
Г) 10–20 см вод. ст.
Д) 50–100 см вод. ст.

8. Применение кинезитерапии:
А) Противопоказано новорожденным детям
Б) Противопоказано недоношенным детям
В) Противопоказано при наличии срыгиваний
Г) Показано всем пациентам с муковисцидозом
Д) Наиболее показано при пневмотораксе

9. Аутогенный дренаж:
А) Способны выполнить пациенты с 7–8 лет
Б) Противопоказан при кровохарканье
В) Наименее эффективен из всех методов кинезитерапии
Г) Выполняется в положении вниз головой
Д) Противопоказан у пациентов с гастродуоденитом

10. Спортивные нагрузки:
А) Противопоказаны у пациентов с муковисцидозом
Б) Противопоказаны у детей дошкольного возраста
В) Входят в обязательный комплекс кинезитерапии

Г) Противопоказаны у подростков
Д) Противопоказаны у школьников

11. Особенности питания при муковисцидозе на первом году жизни:
А) Следует исключать грудное кормление
Б) Грудное молоко желательно обогащать белком
В) Грудное молоко можно обогащать смесями с СЦТ
Г) Следует применять смеси с низким содержанием жира
Д) Следует использовать только безлактозные смеси

12. Питание у детей старше 1 года:
А) Следует исключить перекусы
Б) Запрещены рыбные и мясные блюда
В) Запрещены молочные продукты
Г) Обязательны дополнительные приемы пищи
Д) Исключаются высококалорийные смеси

13. В питании целесообразно (кроме одного):
А) Использование льняного, рапсового, кунжутного масла
Б) Применение жирной морской рыбы
В) Применение молочных продуктов
Г) Дополнительное подсаливание пищи
Д) Вегетарианская диета

14. Калорийность рациона должна составлять от нормы:
А) 80–90%
Б) 100–120%
В) 120–140%
Г) 140–170%
Д) 150–190%

15. Ферментные препараты:
А) Следует давать через день
Б) Следует применять до еды
В) Следует применять после еды
Г) Дозируются по содержанию протеазы
Д) Дозируются по содержанию липазы

16. Дополнительное питание применяется при:

А) Дефиците веса более 10%
Б) Дефиците веса более 15%
В) Дефиците веса более 20%
Г) Дефиците веса более 25%
Д) Дефиците веса более 30%

17. Показание к применению агрессивных методов нутритивной поддержки (зонд, гастростома):

А) Дефицит веса более 40%
Б) Дефицит веса более 35%
В) Дефицит веса более 25%
Г) Дефицит веса более 20%
Д) Дефицит веса более 15%

18. При лечении сахарного диабета:

А) Используются диеты без сахара
Б) Используются низкокалорийные диеты
В) Используются смеси с низким содержанием белка
Г) Используется инсулин
Д) Используются смеси с высоким содержанием СЦТ

19. Аппаратура для домашнего пользования (кроме):

А) Минибатут
Б) Кислородный концентратор
В) Пульсоксиметр
Г) Штанга
Д) Гимнастические мячи

20. Факторы риска микотических осложнений при муковисцидозе:

А) Избыточный вес
Б) Занятия в бассейне
В) Атопический дерматит
Г) Дефекты обработки ингалятора
Д) Применение ингаляционных антибиотиков

Ответы

1. В 2. Д 3. Г 4. Г 5. Д 6. Д 7. Г 8. Г 9. А 10. В 11. В
12. Г 13. Д 14. Д 15. Д 16. А 17. Д 18. Г 19. Г 20. Г

КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ

1. Ребенок 7 лет. От третьей беременности, вторых родов. Роды в срок, масса тела 3300 г, длина 51 см. Апгар 8/7. Выписан на 5-й день. Грудное вскармливание до 1 года. С рождения частый зеленоватый, необильный, нежирный стул до 7–10 раз в сутки. Прикормы ввели только в год. Введение прикормов на характер стула не повлияло. В 3 мес в копрограмме выявлен жир+++. Назначен абомин и панкреатин, после чего стул стал реже. До 6 мес хорошие весовые прибавки (в 6 мес масса тела 7600), затем отставание в весе и росте. Стул с 6 мес кашицеобразный, до 4 раз в день, плохо отстирывался от пеленок. В 10 месяцев проведены потовые пробы. Концентрация хлоридов 56 ммоль/л. Продолжал получать ферменты (панкреатин 0,5 г/сут). С 9 мес начал кашлять, выявлена гепатомегалия. Биопсия печени патологии не выявила. Выставлен диагноз гепатоза неясной этиологии. В 2,5 года проведена аденотомия в связи с выраженным нарушением носового дыхания и выявлении увеличения аденоидов. В 4 года проведена полипотомия. С 2 лет осенью и весной влажный кашель при нормальной температуре и отсутствии хрипов в легких. В октябре 1994 г. (6 лет) проведена повторная полипотомия. После операции в связи с кашлем проведена рентгенография грудной клетки и выявлена правосторонняя пневмония (верхняя доля). Ребенок переведен из ЛОР-отделения в отделение пульмонологии.

Каков предварительный диагноз?

Какие обследования следует провести?

2. Ребенок 1 года. От первой беременности. Родился с массой тела 3042, длиной 49 см. Апгар 8/9. Выписка из родильного дома на 5-е сутки. На грудном вскармливании до 3 месяцев. С 4 месяцев плохие весовые прибавки, появился жир в стуле, неустойчивый стул, эпизоды вздутия живота, выявлена гепатомегалия. В копрограмме жир до +++, жирные кислоты ++.

Голову держит с 2 мес, сидит с 6 мес, встает с 8 мес. Зубы с 5 мес. Ходит с 1 года. В год понимает 10 слов. В 1 г 3 мес говорит до 8 слов. Стул сохраняется неустойчивым, обильным до 3–4 раз, несмотря на назначение ферментов.

Каков предварительный диагноз?

Какие обследования следует провести?

3. Девочка 6 лет. От второй беременности (от первой — старшая здоровая девочка). На 3-м месяце жизни стафилококковый энтероколит, после которого отмечен неустойчивый стул с остатками непереваренной пищи и зеленью. С 6 месяцев аллергические реакции на пищу на коже и срывы стула при употреблении ряда продуктов. С 2 лет эпизоды кашля и кратковременные эпизоды одышки при наличии сухих хрипов в легких осенью и весной. В 3 года выставлен диагноз нейродермита. В 5,5 лет проведен потовый тест. Хлориды пота 87 ммоль/л. Выставлен диагноз муковисцидоза. Назначены ферменты, хотя срывов стула и патологии в копрограмме к этому времени не отмечено. Сохранялись эпизоды одышки со свистящими хрипами в легких, при которых родители давали девочке эуфиллин.

Правилен ли диагноз муковисцидоза?

Какие исследования следует провести и какое лечение требуется ребенку?

4. Девочка 7 лет. От первой беременности, срочных родов. Беременность протекала с токсикозом и угрозой прерывания. Родилась с массой тела 2800 г, длиной 48 см. В период новорожденности отмечалось значительное увеличение живота. Переведена в хирургическое отделение с подозрением на болезнь Гиршпрунга. Диагноз не подтвердился. Стул с 1 месяца жидкий, зеленый, жирный до 6 раз в день. В 1,5 месяца выставлен диагноз МВ. Диагноз подтвержден генетическим исследованием (delF508 и 1366del) и потовыми пробами. Нормализация стула произошла на высоких дозах ферментов (креон до 10000 ЕД на 1 кг массы тела). Со 2-го года жизни доза ферментов меньше, но присоединилась легочная симптоматика. После перенесения бронхита в возрасте 4 месяцев кашель практически постоянный. С 2 лет отчетливо заметно утолщение концевых фаланг пальцев, с 3 лет заметна деформация грудной клетки, с 4 лет значительная гепатомегалия, установлен диагноз цирроза печени. Обострения бронхолегочного процесса с 5 лет требовали помимо

антибактериальной терапии применения кислорода. С 6 лет на фоне курсов внутривенной антибактериальной терапии появлялась симптоматика тяжелой обструкции, что требовало применения бронхолитиков и кортикостероидов. В анализах крови эозинофилия до 10–14%. Проведены исследования: общий IgE 650 кЕ/л, специфический IgE к *Aspergillus fumigatus* ++, специфический IgG к *Aspergillus fumigatus* 1 : 3200.

Какое состояние развилось у пациентки и какого оно требует лечения?

5. Мальчик 14 лет с установленным диагнозом муковисцидоза смешанной формы. В мокроте стабильные высевы стафилококка. Имеется отчетливая клиническая симптоматика: утолщение ногтевых фаланг пальцев, деформация грудной клетки, отставание в физическом развитии, постоянный продуктивный кашель, стеаторея без применения микросферических ферментов. Получает планомерно необходимую базисную терапию, 2 раза в год — курсы внутривенной антибактериальной терапии. Мальчик в школе почувствовал боль в боку, после которой появилась одышка. Отказался пойти на урок физкультуры в связи с плохим самочувствием, за что получил выговор от старшего брата. Мать привезла мальчика на консультацию. При осмотре обращает на себя внимание умеренная одышка и отставание левой половины грудной клетки в дыхании. При перкуссии над левой половиной грудной клетки тимпанический звук и практически отсутствие дыхательных шумов.

Какое состояние развилось у пациента? Каковы диагностические и лечебные мероприятия?

Ответы

1. Муковисцидоз. Повторить потовые пробы, Провести исследование эластазы кала и генетическое исследование. Результаты: гомозигота по dF508, хлориды пота 100 ммоль/л и 80 ммоль/л, эластаза кала 56 мкг/г стула. С 9 лет у ребенка появляются эпизоды одышки, требующие назначения бронхолитиков, а в дальнейшем постоянного применения ингаляционных кортикостероидов.

2. Муковисцидоз и целиакия. Провести потовый тест, исследование эластазы кала, исследование крови на аглиадиновые антитела. Результаты: хлориды пота 144 ммоль/л, эластаза кала 46 мкг/г стула. Аглиадиновые антитела IgA 17 Е/мл, IgG 435 Е/мл.

3. Повторить потовые пробы, провести аллергообследование, а при возможности исследование функции внешнего дыхания.

Результаты: хлориды пота в двух исследованиях 46 и 37 ммоль/л, выявлена отчетливая сенсибилизация к бытовым аллергенам. При генетическом исследовании не обнаружено мутаций гена CFTR: del F-508, del-21kb, del I-507, 394delTT, R334x, R347P, G542x, G551d, R553x, 2143delT, 2184insA, 2113delA, 2118del4, 2141insA, delE672, 2176insC, 2183AA → G, 2183delAA, 2184delA, W128R.

Выставлен диагноз бронхиальной астмы, что подтвердилось при последующем наблюдении. В лечении использовались ингаляционные гормональные препараты.

4. Аллергический бронхолегочный аспергиллез. Требуется назначение системных кортикостероидов.

5. У ребенка левосторонний пневмоторакс. Требуется срочная рентгенография грудной клетки, затем проведение плевральной пункции и наложение аппарата активной аспирации. В перспективе необходимо проведение компьютерной томографии легких и решение вопроса о проведении плевродеза, если не планируется в перспективе пересадка легких.

Примеры компьютерных томограмм грудной клетки у пациентов с муковисцидозом

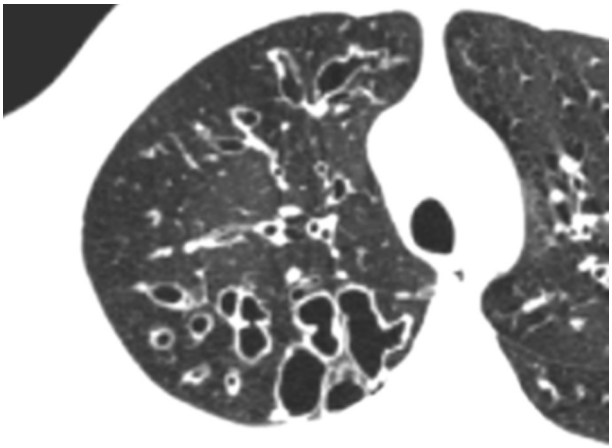


Рис. 9. Компьютерная томограмма пациентки 12 лет (МВ, смешанная форма) на уровне верхушек легких. Прицельная реконструкция области верхней доли правого легкого. Сочетание мешотчатых и цилиндрических бронхоэктазов в пределах одной доли

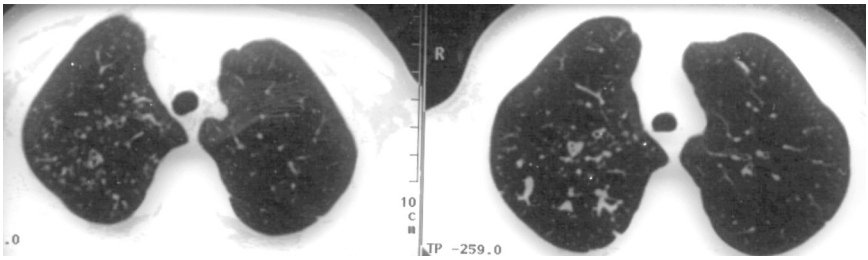
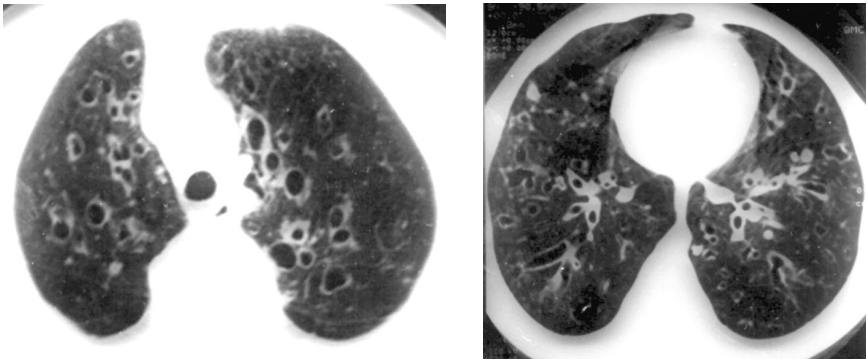


Рис. 10. Компьютерная томограмма у пациента Ж., 4 лет. МВ, смешанная форма. ВРКТ на уровне верхних долей. В верхней доле правого легкого цилиндрические бронхоэктазы с утолщенными стенками и большое количество расширенных заполненных слизью бронхиол (tree in bud)



а *б*

Рис. 11. Распространенные тяжелые изменения у ребенка младшей возрастной группы. Пациент К., 5 лет. МВ смешанная форма. Спиральная компьютерная томография. Компьютерные томограммы на уровне верхних долей легких (*а*) и на уровне базальных сегментов легких (*б*). Распространенные цилиндрические и мешотчатые бронхоэктазы в обоих легких

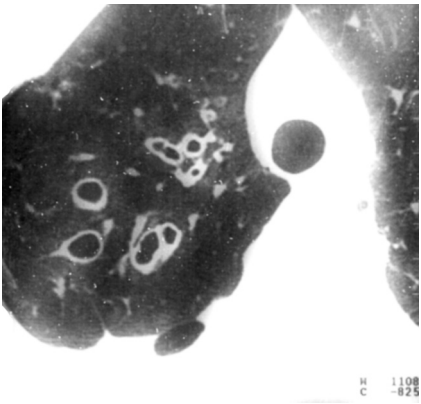


Рис. 12. Прицельная реконструкция области правого легкого. Субплевральная тонкостенная булла. Бронхоэктазы с толстыми стенками в верхней доле правого легкого

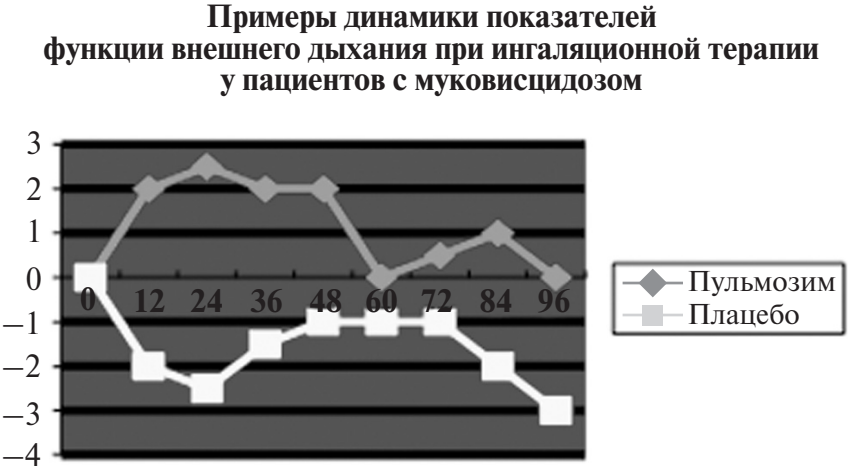


Рис. 13. Изменения показателей функции внешнего дыхания у пациентов с муковисцидозом при использовании ингаляций дорназы альфа

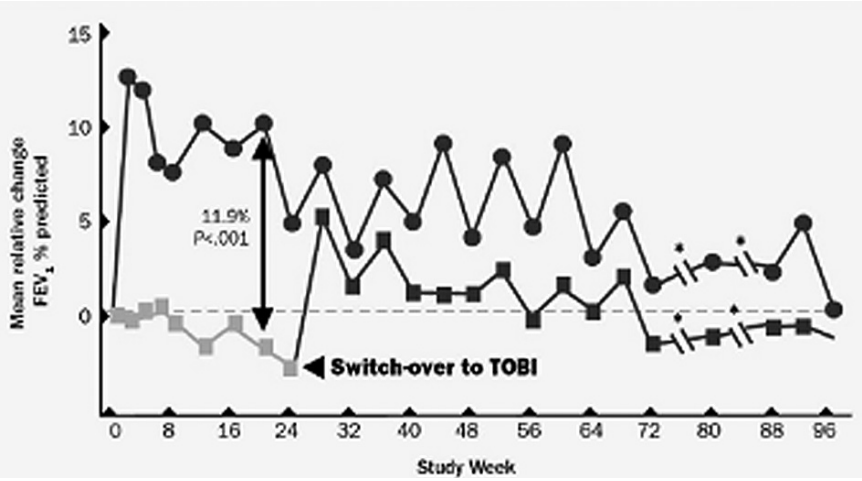


Рис. 14. Изменения показателей функции внешнего дыхания у пациентов с муковисцидозом при использовании ингаляций ТОБИ

Рис. 15. Система Nanodukt

ПРИЛОЖЕНИЯ

Таблица 5

Алгоритм выбора лечебного питания у больных муковисцидозом различного возраста

Группа	Название продукта, фирма-изготовитель	Применение
На основе цельных белков молока*	Детские молочные смеси с повышенной квотой белка и калорийностью, с включением СЦТ: Пре-Нутрилак Инфаприм, Россия), Пре-Нан (Нестле, Германия); Пре-Нутрилон (Нутриция, Голландия) старше 6 мес — Хумана ЛП+СЦТ (Хумана, Германия)	Замена грудного молока детям первого года жизни
	Смеси для энтерального питания для детей от 1 года до 3 лет: Нутриэн Юниор (Нутритек, Россия), Нутрини, Нутрини Энегрия (Нутриция, Голландия), Клинутрен Юниор, (Нестле, Швейцария), ПедиаШур (Эббот, США)	Энтеральное и дополнительное питание для детей от 1 года до 3 лет, ночная гипералиментация
	Смеси для энтерального питания для детей старше 3 лет и взрослых: Нутриэн Стандарт, Нутриэн Иммун, Нутриэн Пульмо, Нутриэн Остео (Инфаприм, Россия), Ресурс Оптимум, Изосурс, Ресурс, Импакт (Нестле, Швейцария), Нутризон, Нутризон Энергия (Нутриция, Голландия), Изокал (Мид Джонсон, США), Эншур2 (Эббот, США), Нутрикомп Дринк Плюс (Б. Браун, Германия) и др.	Энтеральное и дополнительное питание для детей старше 3 лет и взрослых, ночная гипералиментация

Продолжение табл. 5

Группа	Название продукта, фирма-изготовитель	Применение
	Нутриэн Диабет (Инфаприм, Россия) Нутризон Эдванст Диазон (Нутриция, Голландия) Нутрикомп Диабет (Б. Браун, Германия)	Энтеральное и дополнительное питание для детей старше 6 лет и взрослых, ночная гипералиментация у больных с МВ и ассоциированным сахарным диабетом
На основе гидролизатов белка*	Нутрилак-пептиди СЦТ (Нутритек, Россия); Нутрилон-Пепти гастро (Нутриция, Голландия), Прегестимил (Мид Джонсон, США); Альфаре (Нестле, Швейцария), Хумана — 0 ГА (Хумана, Германия)	Замена грудного молока и дополнительное питание у детей с рождения до 1 года с выраженной нутритивной недостаточностью и синдромом мальабсорбции
	Пептамен Юниор (Нестле, Швейцария)	Энтеральное и дополнительное питание, ночная гипералиментация для детей от 1 года до 3 лет с выраженной нутритивной недостаточностью и синдромом мальабсорбции
	Пептамен (Нестле, Швейцария) Нутризон Эдванст Пептисорб (Нутриция, Голландия) Нутриэн Элементаль (Инфаприм, Россия)	Энтеральное и дополнительное питание, ночная гипералиментация для детей старше 3 лет и взрослых с выраженной нутритивной недостаточностью и синдромом мальабсорбции

Окончание табл. 5

Группа	Название продукта, фирма-изготовитель	Применение
Молочные коктейли и высококалорийные пудинги*	Нутридринк 4 вкуса; Фортикер 4 вкуса (Нутриция, Голландия)	Дополнительное высококалорийное питание для детей старше 3–6 лет и взрослых. Принимается между приемами основной пищи
Масла, содержащие среднецепочечные триглицериды	Ликвиджен (Нутриция, Голландия)	Дополнительный источник калорий за счет среднецепочечных триглицеридов. Добавляются в смеси и блюда для увеличения калорийности при невозможности компенсировать стеаторею

* При использовании данных продуктов требуется дополнительный прием панкреатических ферментов.

Для разнообразия и коррекции вкусовых качеств смесей возможно приготовление специальных продуктов. Рецепты приводятся на примере смесей фирмы Б. Браун (Нутрикомп Стандарт или Энергия):

75 г клубники (можно замороженной) превратить в пюре
150 мл смеси
2 ст. ложки лимонного сока
30 г сахарной пудры
Мюсли 60 г
Молоко 3,5% 100 г
Смесь 100 мл
Сахар по вкусу

100 г мягкого творога
100 мл смеси
15 г сахара
75 г фруктов (яблоки, бананы, клубника)

Готовая смесь для пудинга 1 пакетик
Молоко 250 мл
Смесь 250 мл
Смешать и приготовить пудинг по инструкции

Коктейль:
150 г клубники
15 г сахара
1 ст/л лимонного сока
1 ч/л сметаны
150 мл смеси

Коктейль:
Бананы 200 г
Сливки 80 мл
Йогурт 3,5% 150 мл
Корица 1/2 ч/л
Лимонный сок от двух лимонов
Смесь 200 мл
Сахар по вкусу

По аналогии можно использовать собственные рецепты.

Таблица 6

Рекомендуемые дозы жирорастворимых витаминов и бета-каротина для больных муковисцидозом (Sinaasappel M. et al., 2002)

Витамины		Дозы
A	Все с ПН****	4000–10000 МЕ*/сут
D	Все с ПН	400–2000 МЕ**/сут, в зависимости от концентрации в сыворотке крови
E	Все 0–6 мес 6–12 мес 1–4 года 4–10 лет ≥10 лет	25 МЕ***/сут 50 МЕ***/сут 100 МЕ***/сут 100–200 МЕ***/сут 200–400 МЕ***/сут
K	Все с ПН при патологии печени	От 1 мг в сутки до 10 мг в неделю 10 мг в сутки
Бета-каротин	Все с ПН	0,5–1 мг/кг в сутки, максимум 50 мг в сутки

Окончание табл. 6

Витамины		Дозы
B_{12}	Тест Шиллинга <45% после резекции подвздошной кишки	100 мкг внутримышечно в месяц

Примечания: *витамин А: МЕ / 0,3 = мкг; ** витамин D: МЕ / 40 = мкг; *** витамин Е: МЕ / 1,49 = мг; ПН — панкреатическая недостаточность.

Таблица 7

Диетологические рекомендации по ведению больных муковисцидозом в зависимости от их физического статуса

Рекомендации	Возраст		
	< 2 лет	**2–18 лет**	**> 18 лет**
Нормальное состояние питания — профилактическое консультирование	МРИ = 90–110%	МРИ = 90–110%	ИМТ = 18,5–25 кг/м^2 или отсутствие потери массы за короткое время
После пересмотра режима питания рассмотреть необходимость введения специальных смесей	Любое снижение темпов увеличения массы тела	МРИ = 85–89% или потеря массы тела в последние 4–6 мес наблюдения, или отсутствие ее нарастания через 6 мес наблюдения	ИМТ < 18,5 кг/м^2 или снижение массы тела на 5% за последние 2 мес наблюдения
Агрессивное питание: через гастростому и назогастральный зонд; парентеральное питание	Невозможность улучшить нутритивный статус на фоне применения дополнительного энтерального питания	МРИ < 85% или снижение массы тела ниже 2-го перцентиля на фоне применении дополнительного энтерального питания	ИМТ < 18,5 кг/м^2 или снижение массы тела > 5% за короткий период (< 2 мес)

Примечание: ИМТ — индекс массы тела (или индекс Кетле, отношение фактической массы тела (кг) к фактическому росту (м) в квадрате), идеально применим у взрослых пациентов в возрасте от 25 до 65 лет.
МРИ — массоростовой индекс. Отношение массы тела пациента к должной по росту пациента. Необходимы таблицы должных показателей.

Таблица 8

Состав микросферических ферментов

Препарат	Липаза ТЕ	Амилаза ТЕ	Протеаза ТЕ
Креон 10 000 Креон 25 000	10 25	8 18	0,6 1
Панцитрат 10 000 Панцитрат 20 000 Панцитрат 25 000	10 20 25	9 18 22,5	0,5 1,0 1,25

Обычные ферменты (липаза) без кислотоустойчивой оболочки на 90% инактивируются в желудке.

Для лечения панкреатической недостаточности предпочтение отдается препаратам с высоким содержанием липазы и низким содержанием протеазы, а также препаратам с микросферами менее 2 мм (Креон). При лечении острого панкреатита предпочтение отдается препаратам с высоким содержанием протеазы (специальные формы креона, выпускаемые в США).

В табл. 9–13 представлены дозы лекарственных средств при проведении ингаляций, состав микросферических ферментов.

Таблица 9

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

Группы лекарственных средств и препараты	Формы назначения	Дозы	Примечания
β_2-Агонисты			
Фенотерол	Раствор 0,1%	0,5–0,75 мг (10–15 капель)	Опасность тахикардии
Сальбутамол	Раствор 0,1%	1–2,5 мг (1–2,5 мл)	
Антихолинергические			
Ипратропиум бромид (атровент)	Раствор 0,025%	0,25 мг (1 мл)	
Стероиды			
Беклометазондипропионат (кленил, беклазон)	ДАИ 50, 100, 250 мкг ПИ 50, 100 мкг	400–800 мкг/сут	Обычно 2 раза в день
Будесонид (пульмикорт, 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

Окончание табл. 8

Группы лекарственных средств и препараты	Формы назначения	Дозы	Примечания
Флютиказон (фликсотид)	ДАИ 50, 125, 250 мкг ПИ 100, 250, 500 мкг	200–400 мкг/сут	2 раза в день
Комбинированные препараты			
Беродуал (беротек/атровент)	Раствор 0,05% Б. + 0,025% А.	1 мл = 20 капель	
Антибиотики			
Гентамицин	Р	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 (биопарокс)	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
Муколитики			
Ацетилцистеин	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**.

Таблица 10

Выбор антимикробных препаратов в зависимости от выделяемых возбудителей

Микроорганизм	Препараты		
	выбора	резерва	второго ряда*
H. influenzae	Цефотаксим, Цефтриаксон	Ципрофлоксацин, Ампициллин, Амоксициллин/ Клавуланат Имипенем	Хлорамфеникол (токсичен)
Staph. aureus	Ванкомицин	Цеф-Iп, Спарфлоксацин, Эритромицин, Клиндамицин, Рокситромицин, Спирамицин, Азитромицин	Имепенем, Амоксиклав, ТКЦ/КЛ, Ципрофлоксацин, Пефлоксацин, Офлоксацин, Рифампицин
Ps. aeruginosa	Пен-АП, Цеф-IIIп-АП, Имипенем, Меропенем, аминогликозиды	Ципрофлоксацин, ТКЦ/КЛ, азтреонам	
B. cepacia	Цефтазидим, Ципрофлоксацин	Хлорамфеникол, Триметоприм	Обычно устойчивы к АГ-АП

Примечания. Здесь и в табл. 11: Цеф-Iп — цефалоспорины I поколения; Цеф-IIIп — цефалоспорины III поколения; АГ — аминогликозиды; АП — антипсевдомонадная (антисинегнойная) активность; ТКЦ/КЛ — тикарциллин с клавулановой кислотой. *Препараты второго ряда не всегда так же эффективны, как препараты выбора и резерва. Препараты резерва и второго ряда назначаются в зависимости от чувствительности возбудителя (посев мокроты или бронхосмыва), функции почек, печени, слуха, стоимости препарата.

Таблица 11

Дозы антибиотиков, применяемые у больных муковисцидозом

Название	Путь введения	Доза, мг/кг в сутки	Преимущественное действие
Пенициллины			
Оксациллин	Внутривенно, внутримышечно	150–200	*Staph. aureus*

Продолжение табл. 11

Название	Путь введения	Доза, мг/кг в сутки	Преимущественное действие
Карбенициллин	Внутривенно, внутримышечно	200–400	*Ps. aeruginosa*
Тикарциллин	Внутривенно, внутримышечно	200–400	*Ps. aeruginosa*
Азлоциллин	Внутривенно, внутримышечно	200–300	*Ps. aeruginosa*
Цефалоспорины			
Цефазолин Iп	Внутривенно, внутримышечно	100–150	*Staph. aureus*
Цефалексин Iп	Внутрь	100	*Staph. aureus*
Цефотаксим IIIп	Внутривенно, внутримышечно	100–150	*Staph. aureus*
Цефтриаксон IIIп	Внутривенно, внутримышечно	100	*Staph. aureus*
Цефоперазон АП	Внутривенно, внутримышечно	200	*Ps. aeruginosa*
Цефтазидим АП	Внутривенно, внутримышечно	200–300	*Ps. aeruginosa*
Цефепим	Внутривенно, внутримышечно	150	*Ps. aeruginosa, Staph. aureus*
Карбапенемы			
Имепенем	Внутривенно, внутримышечно	80–100	*Staph. aureus*, *Ps. aeruginosa*
Меропенем	Внутривенно, внутримышечно	80–120	*Ps. aeruginosa, Staph. aureus*
Монобактамы			
Азтреонам	Внутривенно, внутримышечно	200	*Ps. aeruginosa*
Аминогликозиды			
Нетилмицин	Внутривенно, внутримышечно	10–20	*Ps. aeruginosa, Staph. aureus*
Тобрамицин	Внутривенно, внутримышечно	10–20	*Ps. aeruginosa, Staph. aureus*
Амикацин	Внутривенно, внутримышечно	15–25	*Ps. aeruginosa, Staph. aureus*

Продолжение табл. 11

Название	Путь введения	Доза, мг/кг в сутки	Преимущественное действие
Макролиды			
Эритромицин	Внутрь	40–50	*Staph. aureus*
Спирамицин	Внутривенно, внутрь	150 ТЕ	*Staph. aureus*
Рокситромицин	Внутрь	5–8	*Staph. aureus*
Азитромицин	Внутрь	30–50 мг/курс	*Staph. aureus*
Азитромицин	Внутрь 6–12 мес	10 мг/кг 2 раза в неделю	*Ps. aeruginosa*
Линкозамины			
Линкомицин	Внутривенно, внутримышечно, внутрь	30–50	*Staph. aureus*
Клиндамицин	Внутривенно, внутримышечно, внутрь	20–40	*Staph. aureus*
Тетрациклины			
Доксициклин	Внутрь, внутривенно	5 мг/кг в сутки	*Staph. aureus*, *B. cepacia*
Фторхинолоны			
Ципрофлоксацин	Внутривенно, внутрь	25–50	*Ps. aeruginosa, Staph. aureus*
Офлоксацин	Внутривенно, внутрь	15–20	*Ps. aeruginosa, Staph. aureus*
Левофлоксацин	Внутривенно, внутрь	10–15	*Ps. aeruginosa, Staph. aureus*
Моксифлоксацин	Внутрь	10–15	*Ps. aeruginosa, Staph. aureus*
Пептидные антибиотики			
Ванкомицин	Внутривенно	40–50	*Staph. aureus*
Колистин	Внутривенно, внутримышечно	50–150 ТЕ	*Ps. aeruginosa, Staph. aureus*
Колистин	Ингаляционно	1–2–4 млн ЕД	*Ps. aeruginosa, Staph. aureus*

Окончание табл. 11

Название	Путь введения	Доза, мг/кг в сутки	Преимущественное действие
Разные препараты			
Триметоприм/сульфаметаксазол	Внутрь, внутривенно	20 мг/кг в пересчете на триметоприм	*B. cepacia*
Линезолид	Внутривенно	40 мг/кг за 3–4 раза	MRSA
Рифампицин	Внутрь	15–20	*Staph. aureus*
Фюзафюнжин	Ингаляционно	5 доз 4 раза	*Staph. aureus*
Флуимуцил-АБ	Внутривенно, ингаляционно	30–50	*Staph. aureus*
В ингаляциях 250–500 2 раза в день (см. инструкцию)			

Таблица 12

Антимикотические препараты

Название	Синонимы	Путь введения	Доза мг/кг в сутки
Итраконазол*	Орунгал	Внутрь	5
Кетоконазол**	Низорал, Ороназол	Внутрь	5–8
Флуконазол	Дифлюкан. Курс 2–4 нед	Внутрь	6–12
Амфотерицин В	Фунгизон, Фунгилим	Внутривенно	См. ниже
Вориконазол		Внутривенно	6 мг/кг за 2 раза
Вориконазол		Внутрь > 40 кг	200 мг 2 раза после 12 лет
Вориконазол		< 40 кг	100 мг 2 раза

Примечание: * назначается детям старше 12 лет; ** противопоказан при заболеваниях печени.

Амфотерицин В

Внутривенная инфузия. Разводят в 5% глюкозе до концентрации 100 мкг/мл. Длительность инфузии 4–6 часов.

Дети: пробная доза 100 мкг/кг (максимальная доза 1 мг) в течение 30—60 мин; начальная доза 250 мкг/кг 1 раз в сутки. Затем дозу ежедневно увеличивают на 250 мкг/кг до максимальной — 1 мг/кг/сут; поддерживающая доза 0,25—1 мг/кг 1 раз в сутки или 1—1,5 мг/кг через день. Курсовая доза 25–35 мг/кг за 4–6 недель. Амфотерицин В с 7-летнего возраста может применяться в ингаляциях по 15 мг 2 раза в день — 10 дней.

Срок лечения антимикотическими препаратами определяется индивидуально в зависимости от нозологической формы микоза. У больных муковисцидозом он составляет 10–30 дней.

Таблица 13

Антибактериальная терапия при высеве *Burkholderia cepacia*

Первый высев	Цефтазидим 300 мг/кг + Меропенем 120 мг/кг + Тобрамицин 12 мг/кг внутривенно Ингаляции Тобрамицина 300 мг 2 раза в день	14 дней 3 месяца
Хроническая колонизация	Варианты: Бисептол 12–20 мг/кг по триметоприму внутрь Хлорамфеникол 25 мг/кг 4 раза внутрь Доксициклин 100–200 мг 1 раз внутрь Ингаляции амилорида (1 мг/мл в 4,5 мл 0,12% NaCl) и Тобрамицин 300 мг 2 раза в день	 14–21 день 14–21 день 14–21 день 1–6 месяцев
Обострение	Цефтазидим 300 мг/кг + Меропенем 120 мг/кг + Бисептол 12–20 мг/кг по триметоприму внутривенно	21 день

Индивидуальный план реабилитации пациентов с муковисцидозом

В табл. 14–21 приводится система выбора нагрузок и режимов у пациентов, контроль нагрузок и комплексы упражнений у детей разного возраста.

1. Санаторно-курортное лечение (указать санатории и регионы):

- Местные санатории.
- Санатории средней полосы России.
- Санатории Черноморского побережья.

2. Физические нагрузки (указать систему индивидуально допустимых нагрузок).

Таблица 14

Выбор системы нагрузок для пациентов по клиническим показателям

Степень недостаточности кровообращения		III степень	II степень (А, Б)	I степень или нет
Дыхательная недостаточность по шкале Medical Research Council Dyspnea Scale		IV и III степень	II степень	I степень или нет (0)
Показатели функции внешнего дыхания (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1)		Снижение: крайне резкое, резкое, весьма значительное	Снижение: значительное, умеренное, легкое	Снижение: очень легкое, условная норма, норма
Нарушения в пищеварительной системе		Активные или прогрессирующие процессы в ЖКТ	Неактивные декомпенсированные или компенсированные процессы в ЖКТ	Незначительные изменения со стороны ЖКТ или норма
Тяжесть заболевания	Тяжелая	1	1–2	
	Среднетяжелая	1	2	2–3*
	Легкая	1	2	3*

Примечание: 1 — щадящий двигательный режим; 2 — тонизирующий двигательный режим; 3 — восстановительный двигательный режим.

После 5 лет возможны занятия в группах учебного заведения. Общая группа только при легком течении заболевания и отсутствии обострений заболевания не менее одного года, ограничение занятий или упражнений, связанных с общей и специальной выносливостью.

При проведении занятий в учебных учреждениях, на базах отдыха, санаториях или других местах со специалистом по ФК необходимо учитывать состояние здоровья занимающихся, которые отнесены, распределены по группам здоровья или медицинским группам. Ниже в таблице представлены рекомендации по распределению физической нагрузки (ФН) по двигательным режимам (ДвР), а они — по медицинским группам для занятий по физической культуре.

Таблица 15

Распределение физической нагрузки по медицинским группам

Медицинская группа		Легкое течение заболевания	Среднетяжелое течение заболевания	Тяжелое течение заболевания
Общая		3*		
Подготовительная		2–3	2–3	
Специальная	А	2	1–2	2
	Б		1	1

Примечание: 1 — щадящий дв. р.; 2 — тонизирующий дв. р.; 3 — восстановительный дв. р.
* Отсутствие обострений заболевания не менее одного года, при легком течении заболевания, ограничение занятий или упражнений, связанных с общей и специальной выносливостью.

Таблица 16

Характеристика двигательных режимов для больных муковисцидозом

Двигательные режимы	Кол-во занятий в день	Время занятий, мин	Максимум ЧСС (пик нагрузки), дополнительно к исходному	Кол-во пиковых нагрузок в занятии	Условия выполнения
Щадящий	3–5	10–20	10–20% от резерва сердца	1–2	Облегченные
Тонизирующий	2–3	20–30	20–50% от резерва сердца	2–4	Облегченные и обычные
Восстановительный	1–2	30–45	До 70% от резерва сердца	2–5	Обычные и с усложнением

Примечание: Резерв сердца (РС) = (180 – возраст в годах) – ЧСС в покое. Подробное распределение максимальной ЧСС представлено в табл. 17.

Таблица 17

Максимальная (пиковая) ЧСС во время занятий

Двигательный режим	Восстановительный		Тонизирующий		Щадящий	
ЧСС, уд./мин	> 80	81–100	101–110	111–120	121–130	130–150
% РС	70	50	40	30	20	10

Примечание: % РС — процент от резервной работы сердца.

Ниже речь пойдет о проведении занятий ЛФК в лечении и профилактике муковисцидоза детей первого, второго и третьего года жизни. Также здесь будут описаны особенности проведения занятий ЛФК и некоторых упражнений в зависимости от возраста ребенка.

Влияние различных приемов массажа различно: поглаживание, растирание, разминание вызывают расслабление; поколачивание, пощипывание — сокращение мышц. При вялости мышц живота и кишечной мускулатуры, массаж живота механически содействует освобождению кишечника от газов, улучшает проходимость пищи, что приобретает особое значение. Занятия в грудном возрасте являются мощным тактильным раздражителем, который оказывает существенное влияние на физическое развитие и развитие положительных эмоций. Движения содействуют формированию и развитию мышц, костей, сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

3. Индивидуальные средства реабилитации:

- Назальный душ (с 3 лет).
- Ингалятор ПАРИ_БОЙ (Юниор-Бой — до 3 лет) с приспособлением для сбора мокроты, системой фильтр-клапан и ПЭД системой).
- Минибатут (с 3 лет). Надувной батут (с 1,5 до 3 лет).
- Гимнастический мяч (45 — 55 — 65 — 75 см). Формула: рост – 100. Вариант: 55–65 см — 3–7 лет, 65–75–85 см >8 лет, 95–120 см >9 лет.
- Пикфлоуметр (разборный) — с 5 лет.
- Флаттер (дыхательный вибратор) — с 5 лет.

4. Дополнительные индивидуальные средства реабилитации:

- Дыхательные игрушки (свистульки, свистки, надувные шарики и др.).

- Гимнастические палки.
- Гантели разного веса (0,5–2,0 кг).
- Threhold PEP (дыхательный тренажер).
- Threhold IMT (дыхательный тренажер).
- PEP маска (дыхательный тренажер).
- Велотренажер.
- Гимнастическая стенка (многофункциональная).
- Тренажер — бегущая дорожка.
- Гребной тренажер.
- Многопрофильный тренажер.
- Стол и спортивные принадлежности для настольного тенниса.
- Эластичные (резиновые) бинты.
- Эспандеры (кистевые, пружинные и др.).
- Игровая приставка «Wii Nintendo».

5. Занятия (формы) ФК и ЛФК

Пассивная техника:

- Позиционирование/изменение положения.
- Контакт-дыхание.
- Мануальная вибрация на выдохе.
- Потряхивание.
- Терапевтические позиции.
- Позиции для облегчения дыхания.

Активная техника:

- Аутогенный дренаж.
- Техника кашляя / Huffing — FET.
- Дыхание через флаттер.
- Дыхание с помощью прибора PEP.
- Дозированное и удлиненное дыхание с сопротивлением губами.
- Упражнения для улучшения подвижности грудной клетки (мобилизации).
- Положения, облегчающие дыхание.
- Общеразвивающие упражнения.
- Звуковая гимнастика.

Занятия возможны в лечебном или учебном учреждении, дома, на улице.

Практикуются пешие и велосипедные походы, иппотерапия.

В последнее время применяются занятия с игровыми приставками.

Контроль и самоконтроль в период занятий проводится с помощью секундомера, пикфлоуметра, пульсоксиметра, сантиметровой ленты, весов и ростомера.

Формы (занятия) и средства лечебной физкультуры и массажа у детей раннего возраста

1. Массаж (как отдельная процедура) и элементы массажа:
- Поглаживание.
- Растирание.
- Разминание.
- Вибрационные приемы.
- Ударные приемы.
- Потряхивание.

2. Урок (процедура) ЛФК.

Средства:
- Гимнастические упражнения (пассивные, активные, рефлекторные и др.).
- Специальные гимнастические упражнения (упражнения, направленные на решение лечебных задач).
- Дыхательные упражнения, звуковая гимнастика, дыхательные игры и др.
- Упражнения прикладного характера (двигательные действия естественного типа — ползание, лазание, прыжки, ходьба, бег и др.).
- Лечебные положения (положения, при которых улучшается вентиляция).
- Дренажные положения (положения, при которых лучше отходит мокрота).

1. Самостоятельное (гигиеническое) гимнастическое занятие.
2. Подвижные игры (малой и средней интенсивности).
3. Прогулки (пешие, велосипедные, конные, комплексные и т. д.).

Цели и задачи ЛФК

Основные цели:

1) содействовать восстановлению функций поврежденного органа и провести профилактику осложнений;

2) содействовать развитию дыхательной и пищеварительной системы;

3) способствовать общему развитию, улучшить психоэмоциональный фон.

Постановка специальных и коррекционных задач зависит от степени тяжести заболевания, нарушения в дыхательной системе, ЖКТ и в системе кровообращения, а также нарушений в других системах организма, поэтому задачи подбираются индивидуально. Занятие следует проводить за 30–60 минут до кормления или через 45–60 минут после него.

Основные задачи:

- Обучить правильному дыханию.
- Улучшить отток мокроты.
- Улучшить общую вентиляцию.
- Обучить диафрагмальному дыханию.
- Поддерживать оптимальное состояние грудной клетки.
- Нормализовать и/или улучшить моторную функцию кишечника
- Улучшить функциональное состояние мышц живота.

Особенности проведения занятия (процедуры) в зависимости от возраста

Занятия для детей **первого полугодия — первого года жизни** должны проводиться индивидуально 2–3 раза в день по 10–15 минут, режим движений становится одним из основных элементов комплексного лечения. Ведущими средствами будут:

1) общий массаж и массаж грудной клетки и живота (поглаживание, растирание, разминание, потряхивание, вибрация, поколачивание пальцами);

2) контактное дыхание;

3) рефлекторные и прикладные гимнастические упражнения.

Занятия проводятся на ровной поверхности или на мяче.

Для наилучшего оттока мокроты необходима частая смена положения ребенка.

- Детям с 5-го или 6-го месяца в занятия можно вводить пассивные упражнения (фото 4). В течение дня необходимо выполнять отдельные упражнения, направленные на обучение правильному дыханию и общее развитие с использованием игрушек, можно вводить перевороты со спины на живот и обратно (фото 5), элементы ползания, которые способствуют локомоторной активности.

Фото 4. Пассивные упражнения

Фото 5. Перевороты

▸ Во время бодрствования чаще выкладывайте малыша на живот. Это будет позволять ему начать поднимать и удерживать голову, поворачивать ее в разные стороны и не давать застаиваться мокроте дыхательных путях. Чтобы облегчить это положение, можно подкладывать под грудь ребенка сложенную в несколько раз пеленку.

▶ Двигательная деятельность ребенка в грудном возрасте обусловлена точностью и правильностью движений взрослого.

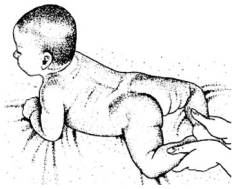
▶ Важным моментом является использования в течение дня прикладных гимнастических упражнений, таких как покачивания (с 3–4 месяцев можно применять вертикальное положение до 5 мин) в разных направлениях, стоя, при ходьбе и сидя на фитболе (мяч в диаметре от 55 до 85 см). Пружинящие двигательные действия улучшают общую вентиляцию, способствуют общему развитию и развитию вестибулярного аппарата (фото 6).

Ниже приводится примерный комплекс для детей первого полугодия жизни.

Фото 6. Прикладные гимнастические упражнения за счет движений инструктора

Таблица 18

Комплекс упражнений для детей первого полугодия жизни

Исходное положение	Описание упражнения, дозировка	Методические указания
1. И. П. — лежа на спине	Массаж передней поверхности грудной клетки. ▸ Поглаживание. Разминание. 4–6 раз каждый прием	Темп медленный
2. И. П. — то же	Массаж нижних конечностей. ▸ Поглаживание. Разминание. 4–6 раз каждый прием	Темп медленный и средний
3. И. П. — то же	Массаж верхних конечностей. ▸ Поглаживание. Разминание. 4–6 раз каждый прием	Темп медленный и средний
4. И. П. — то же	Массаж живота. Поглаживание (начинается от боковой поверхности живота, движение идет вниз и в центр живота, заканчивается ниже пупка). 4–6 раз каждый прием	Сильно не давить
5. И. П. — лежа на животе	Массаж грудной клетки. ▸ Поглаживание. Разминание. ▸ Вибрация. 4–6 раз каждый прием	При вибрации руками обхватить грудную клетку. На грудину не нажимать
6. И. П. — то же	Ребенок отталкивается от плотно приставленных стопам ладоней взрослого (феномен ползания Бауэра). 4–6 раз	Следить за руками, чтобы они не подворачивались 

Продолжение табл. 18

Исходное положение	Описание упражнения, дозировка	Методические указания
7. И. П. — лежа на спине. Обхватив большой палец, кисть у плеч	Пассивные движения. 1 — Руки вперед. 2 — И. П. 3 — Руки вверх. 4 — И. П. 4–6 раз	Движения выполнять ритмично. Темп средний
8. И. П. — то же	Пассивные движения. Движение рук в стороны, зафиксировать, потрясти, вернуться в И. П. 4–6 раз	При потряхивании рук выполняется звуковое сопровождение: полет шмеля, самолета
9. И. П. — лежа на спине	Массаж грудной клетки спереди. Разминание. Вибрация. ▸ Постукивание. 4–6 раз каждый прием	Постукивание выполняется подушечками пальцев
10. И. П. — то же, руки взрослого обхватывают грудную клетку ребенка	Дыхательное упражнение. Ритмичное, легкое надавливание на грудную клетку. 4–6 каждый прием	Надавливание должно совпадать с выдохом
11. И. П. — ребенок в вертикальном положении на руках взрослого, на одной сидит, другой прижат (в области живота) к взрослому	Прикладные упражнения. Пружинящие движения ног взрослого. 6–12 раз	Взрослый не прыгает. Темп движений средний. Спина ребенок прижат к взрослому

Окончание табл. 18

Исходное положение	Описание упражнения, дозировка	Методические указания
12. И. П. — лежа на спине	Массаж живота. Поглаживание (начинается от боковой поверхности живота, движение идет вниз и в центр живота, заканчивается ниже пупка) 4–6 раз каждый прием	Сильно не надавливать
13. И. П. — то же, обхватив прямые ноги ребенка за голень	Потряхивание ног, с одновременным пассивным сгибанием (колени к животу). 4–6 раз	Сгибание должно совпадать с выдохом. Сопровождаются проговариванием игровых фраз
14. И. П. — лежа на животе	Массаж грудной клетки. ▸ Разминание. Поколачивание. Вибрация. Поглаживание. 4–6 раз каждый прием	При вибрации руками обхватить грудную клетку. На грудину не нажимать
15. И. П. — лежа на спине	Массаж грудной клетки. Поглаживание. 4–6 раз каждый прием	Темп медленный

Во втором полугодии первого года жизни ребенок осваивает позы (стоя и сидя), также осваивают ползание, учится сохранять равновесие, приседает (пружинит) и начинает самостоятельно, боком при поддержке ходить. Для улучшения лечебного эффекта и профилактики необходимо создание внешних условий.

1. Необходимо предлагать ребенку разные дыхательные игры (которые воспроизводят звуки) и регулярно их показывать, как это выполняется (фото 7). В дальнейшем ребенок запоминает и сам воспроизводит их, что способствует увеличению выдоха, а значит перемещению мокроты, профилактике заболевания и развитию респираторной системы.

2. Необходимо проводить отдельные массажные приемы (вибрацию и поколачивание) с произношением взрослым звуков (гласных, жужжащих, мычащих), имитирующих насекомых, животных и др.

Фото 7. «Дыхательные игры»

3. Также в конце первого полугода можно вводить вертикальное положение. Ребенок находится на одной руке, а другой прижимается спиной к туловищу взрослого так, чтобы голова ребенка имела опору. Эти покачивания можно осуществлять стоя на месте, за счет небольших пружинящих движений взрослого (сгибание-разгибание ног), в ходьбе и на фитболе. При выполнении таких покачиваний необходимо регулярно около уха ребенка ритмично дышать, в такт покачиванию. Дыхание взрослого дает возможность ребенку учиться ритмично дышать.

Ниже приводится примерный комплекс для детей второго полугодия жизни.

Таблица 19

Комплекс упражнений для детей второго полугодия жизни

Исходное положение	Описание упражнения, дозировка	Методические указания
1. И. П. — лежа на спине	Массаж передней поверхности грудной клетки. ▸ Поглаживание. Разминание. 4–6 раз каждый прием	Темп медленный
2. И. П. — то же	Массаж живота. Поглаживание (по середине живота, сверху вниз). 4–6 раз каждый прием	Легкое надавливание
3. И. П. — то же. Держа за кисть (обхватив большой палец) руки ребенка впереди	1 — правая вверх, левая вниз 2 — И. П. 3 — правая вниз, левая вверх 4 — И. П. 6–8 раз	Темп средний. Стремиться к тому, чтобы руки ребенка были прямые. Сопровождаются проговариванием игровых фраз

Продолжение табл. 19

Исходное положение	Описание упражнения, дозировка	Методические указания
4. И. П. — то же, руки свободны	Массаж грудной клетки. ▸ Разминание. Вибрация. ▸ Поколачивание. 4–6 раз каждый прием	При вибрации руками обхватить грудную клетку. На грудину не нажимать
5. И. П. — то же, руки взрослого обхватывают грудную клетку ребенка	Дыхательное упражнение. Ритмичное, легкое надавливание на грудную клетку. 4–6 раз	Надавливание должно совпадать с выдохом
6. И. П. — удерживая ребенка под мышками в вертикальном положении	Ходьба. Ребенок шагает по твердой поверхности. 6–8 раз	
7. И. П. — то же	Пассивные движения, «Часы». Покачивание ребенка вправо / влево. 6–8 раз	Амплитуда покачивания небольшая. Сопровождаются проговариванием игровых фраз
8. И. П. — ребенок в вертикальном положении на руках взрослого, на одной сидит, другой прижат (в области живота) к взрослому	Прикладное упражнение. Пружинящие движения ног взрослого с шумным ритмичным дыханием. 8–12 раз	Движения ритмичные, амплитуда небольшая. Фаза выдоха должна совпадать с фазой неглубокого приседа. Шумное дыхание чередуется с обычным
9. И. П. — лежа на животе	Массаж грудной клетки спереди. Разминание. Вибрация. Постукивание. 4–6 раз каждый прием	При вибрации руками обхватить грудную клетку. На грудину не нажимать
10. И. П. — то же	Ползание. 20–30 секунд	Стимулируется игрушкой

Продолжение табл. 19

Исходное положение	Описание упражнения, дозировка	Методические указания
11. И. П. — лежа на спине	Массаж грудной клетки. Вибрация. Похлопывание. 4–6 раз каждый прием	Избегать похлопывания в области сердца
12. И. П. — сидя	Дыхательное упражнение. Сдувание с ладони взрослого «снежинки, пушинки». 6–12 раз	Сопровождаются проговариванием игровых фраз
13. И. П. — лежа на спине, обхватив их за голень ноги ребенка прямые вверх (к потолку)	«Ножницы»: 1 — ноги в стороны. 2 — скрестить. 4–6 раз	Амплитуда и темп средние. Сопровождаются проговариванием игровых фраз
14. И. П. — то же, обхватив их за голень. Правая согнута, левая выпрямлена	Смена положения ног, скользя по опоре. 4–6 раз	Амплитуда и темп средние. Сопровождаются проговариванием игровых фраз
15. И. П. — ребенок в вертикальном положении на руках взрослого, на одной сидит, другой прижат (в области живота) к взрослому	Прикладные упражнение. Пружинящие движения ног взрослого с шумным ритмичным дыханием. 8–12 раз	Движения ритмичные, амплитуда небольшая. Фаза выдоха должна совпадать с фазой неглубокого приседа. Шумное дыхание чередуется с обычным
16. И. П. — взрослый держит ребенка одной рукой за стопы, другой поддерживает под грудь	«Парение». Покачивания ребенка вверх / вниз	Движения плавные. Сопровождаются проговариванием игровых фраз

Окончание табл. 19

Исходное положение	Описание упражнения, дозировка	Методические указания
17. И. П. — лежа на животе	Массаж грудной клетки. ▸ Разминание. Поколачивание. Вибрация. Поглаживание. 4–6 раз каждый прием	При вибрации руками обхватить грудную клетку. На грудину не нажимать. Избегать поколачивания в области сердца
18. И. П. — лежа на спине	Массаж грудной клетки. ▸ Поглаживание. 4–6 раз каждый прием	Темп медленный

Ребенок второго года жизни овладевает основными движениями — ползание, ходьба, также у него улучшаются координация и равновесие. У ребенка увеличивается потребность в движении, его качестве, он чаще встает, пружинит. В этом случае необходимо увеличить и разнообразить внешние условия.

1. Необходимо обеспечить место, где ребенок сможет в достаточной мере удовлетворять свои потребности в разнообразном движении. Лучше всего для решения этой задачи подходит **детский**

Фото 8. Батут для старших детей

Фото 9. Надувной батут с манежем

надувной батут (фото 8, 9), при наличии которого в домашних условиях могут решаться и лечебно-профилактические задачи. Этот предмет имеет надувное дно и стенки, что позволяет при пружинящих движениях высоко отталкиваться, а при падениях не получать травмы. В дальнейшем ребенка нужно обучить выполнять пружинящие движения с дыхательными играми (используя различного рода свистульки).

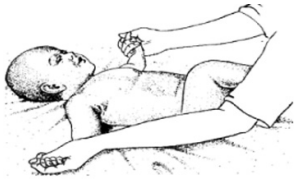
2. С этого возраста в занятия необходимо включать звуковую гимнастику (звуковые игры) или детские музыкальные произведения, в которых происходит повторение звуков.

Таблица 20

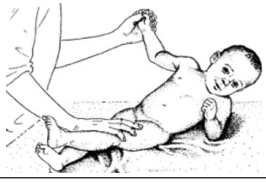
Комплекс упражнений для детей второго года жизни

Исходное положение	Описание упражнения, дозировка	Методические указания
1. И. П. — лежа на спине	Массаж передней поверхности грудной клетки. Поглаживание. Разминание 4–6 раз каждый прием	Темп медленный

Продолжение табл. 20

Исходное положение	Описание упражнения, дозировка	Методические указания
2. И. П. — то же	Массаж живота. Поглаживание (круговые движения выполняются по часовой стрелке). ▸ Поглаживание (начинается от боковой поверхности живота, движение идет вниз и в центр живота, заканчивается ниже пупка). 4–6 раз каждый прием	Легкое надавливание на живот. Темп медленный
3. И. П. — то же. Держать за кисть ребенка, обхватив большой палец, руки впереди	1 — руки в стороны, потрясти. 2 — руки спереди скрестить. 6–8 раз	При потряхивании рук выполняется звуковое сопровождение: полет шмеля, самолета и т. д. 
4. И. П. — то же	Круговые движения рук: А — кнаружи. Б — вовнутрь. 6–8 раз в каждую сторону	Амплитуда небольшая
5. И. П. — то же, руки свободны	Массаж грудной клетки. ▸ Разминание. Вибрация. ▸ Поколачивание. 4–6 раз каждый прием	При вибрации руками обхватить грудную клетку. На грудину не нажимать. Избегать поколачивания в области сердца
6. И. П. — то же	Дыхательное упражнение: ▸ Имитация дыхания ежика. 4–6 раз	
7. И. П. — то же, обхватив ноги ребенка за голень, ноги к потолку (под 90°)	Покачивание прямых ног вправо/влево. 6–8 раз в каждую сторону	Темп и амплитуда средние

Продолжение табл. 20

Исходное положение	Описание упражнения, дозировка	Методические указания
8. И. П. — то же, ноги вместе	Круговые движения прямых ног вправо/влево. 6–8 раз в каждую сторону	Темп и амплитуда средние
9. И. П. — ребенок в вертикальном положении на руках взрослого, на одной сидит, другой прижат (в области живота) к взрослому. Взрослый сидит на фитболе	Прикладные упражнения: пружинящие движения взрослого с шумным ритмичным дыханием. 8–12 раз	Движения ритмичные, амплитуда небольшая. Фаза выдоха должна совпадать с фазой неглубокого приседа. Шумное дыхание чередуется с обычным
10. И. П. — лежа на животе	Массаж грудной клетки спереди. ▸ Разминание. Вибрация. ▸ Похлопывание. 4–6 раз каждый прием	При вибрации руками обхватить грудную клетку. На грудину не нажимать. Избегать похлопывания в области сердца
11. И. П. — то же	Ползание. 20–30 с	Стимулируется игрушкой
12. И. П. — лежа на спине	Массаж грудной клетки. ▸ Вибрация. Поколачивание. 4–6 раз каждый прием	При вибрации руками обхватить грудную клетку. На грудину не нажимать. Избегать поколачивания в области сердца
13. И. П. — сидя	Тренировка дыхания. «Свисток», выдох в свисток. 6–12 раз	Стремиться, чтобы свист был продолжительный
14. И. П. — то же, одна рука прижимает ноги к опоре, другая держит ребенка за кисти	1 — лечь на спину. 2 — И. П. 5–10 раз	Через каждые пять раз руки ребенка менять 

Продолжение табл. 20

Исходное положение	Описание упражнения, дозировка	Методические указания
15. И. П. — то же	Массаж живота. Поглаживание (круговые движения выполняются по часовой стрелке). ▸ Поглаживание (начинается от боковой поверхности живота, движение идет вниз и в центр живота, заканчивается ниже пупка). 4–6 раз каждый прием	Легкое надавливание на живот. Темп медленный
16. И. П. — стоя	Ходьба. 30–60 с	Стимулируется игрушкой
17. И. П. — то же	«Поймать комара». Руки вверх через стороны хлопнуть над головой. 4–6 раз	Сопровождаются проговариванием игровых фраз
18. И. П. — ребенок в вертикальном положении на руках взрослого, на одной сидит, другой прижат (в области живота) к взрослому	Прикладные упражнение. Пружинящие движения ног взрослого с шумным ритмичным дыханием. 8–12 раз	Движения ритмичные, амплитуда небольшая. Фаза выдоха должна совпадать с фазой неглубокого приседа. Шумное дыхание чередуется с обычным
19. И. П. — взрослый держит ребенка одной рукой за стопы, другой поддерживает под грудь	Упражнение «Тучка». Взрослый поднимает ребенка вверх / вниз, вправо / влево со словами: «Я тучка, тучка, тучка, Я вовсе не медведь. Ах, как приятно тучке по небу лететь», — и имитирует звуки ветра «ууу-ууууууууууу». 4–6 раз	Темп и амплитуда средние

Окончание табл. 20

Исходное положение	Описание упражнения, дозировка	Методические указания
20. И. П. — стоя	Дыхательное упражнение. Выдох в «язычок». Дыхательная игрушка при выдохе разворачивается свернутая, цветная бумага. 6–8 раз	Стремиться, чтобы «язычок» был развернутым как можно дольше
21. И. П. — лежа на животе	Массаж грудной клетки. Разминание. Вибрация. Поколачивание. 4–6 раз каждый прием	При вибрации руками обхватить грудную клетку. На грудину не нажимать. Избегать поколачивания в области сердца
22. И. П. — лежа на спине	Массаж грудной клетки. ▸ Поглаживание. 4–6 раз каждый прием	Темп медленный

Ребенок третьего года жизни совершенствует приобретенные двигательные навыки (ходьба, ползания, лазания, метание), и на этой основе возникают новые двигательные действия (бег, подпрыгивание с отрывом ног от опоры, спрыгивание с небольшой высоты).

▸ Дети этого возраста активно впитывают любую информацию, начинают подражать и копировать увиденные действия. Их общая двигательная активность увеличивается в несколько раз. На этих особенностях и строятся занятия, в которых преобладают движения (упражнения) над массажем. Занятия или отдельные действия должны проводиться в игровой форме и имитировать разные образы, которые понятны детям.

▸ К этому возрасту необходимо создать внешние условия для самостоятельного выбора двигательной активности дома (качалки, велосипед, детский надувной батут и др.). При это необходимо показать, что можно делать с этими предметами.

▸ Необходимо принимать непосредственное участие в двигательных играх и всячески стимулировать желание ребенка к двигательной активности. Подвижные игры влияют не только на развитие, но и непосредственно на воспитание ребенка.

Таблица 21

Комплекс упражнений для детей третьего года жизни

Исходное положение	Описание упражнения, дозировка	Методические указания
1. И. П. — лежа на спине	Массаж передней поверхности грудной клетки. Поглаживание. Разминание 4–6 раз каждый прием	Темп медленный
2. И. П. — то же	Массаж живота. Поглаживание (круговые движения). Поглаживание (начинается от боковой поверхности живота, движение идет вниз и в центр живота, заканчивается ниже пупка). 4–6 раз каждый прием	Легкое надавливание на живот. Темп медленный
3. И. П. — то же, руки вверх, обхватив большой палец ребенка	1 — Руки вниз. 2 — И. П. 6–8 раз	Движения выполнять ритмично. Темп средний
4. И. П. — то же, правая кисть у плеча, левая впереди	«Бокс» 1 — поменять местами. 2 — И. П. 6–8 раз в каждую сторону	Движения выполнять ритмично. Темп средний
5. И. П. — то же, руки свободны	Массаж грудной клетки. ▸ Разминание. Вибрация. ▸ Поколачивание. 4–6 раз каждый прием	При вибрации руками обхватить грудную клетку. На грудину не нажимать. Избегать поколачивания в области сердца
6. И. П. — стоя руки вверх.	Дыхательное упражнение. «Ветер», удлиненный, шумный выдох, вправо / влево с покачиванием. 4–6 раз	Сопровождаются проговариванием игровых фраз
7. И. П. — стоя. Руки согнуты в локтях	Упражнение «паровоз». Руки имитируют движение колес, одновременным произношением «чух-чух-чух-чух». 4–6 раз	Сопровождаются проговариванием игровых фраз

Продолжение табл. 21

Исходное положение	Описание упражнения, дозировка	Методические указания
8. И. П. — то же, ноги вместе, руки свободно	Упражнение. «Гномики, Великаны». По команде «Гномики» — присели. По команде «Великаны» — встали руки вверх. 4–6 раз	Сопровождаются проговариванием игровых фраз
9. И. П. — Ребенок находится на упругой поверхности (детский батут, кровать, диван)	Пружинящие движения или невысокие прыжки. 8–12 раз	Держать ребенка за руки
10. И. П. — лежа на спине	Массаж грудной клетки спереди. ▸ Разминание. Вибрация. ▸ Похлопывание. 4–6 раз каждый прием	При вибрации руками обхватить грудную клетку. На грудину не нажимать. Избегать похлопывания в области сердца
11. И. П. — лежа на животе	Массаж грудной клетки спереди. ▸ Разминание. Вибрация. ▸ Похлопывание. 4–6 раз каждый прием	При вибрации руками обхватить грудную клетку. На грудину не нажимать. Избегать похлопывания в области сердца
12. И. П. — лежа на спине	Катание «бревнышком». Перекаты вправо / влево. 4–6 раз	Руки вверху в замке, ноги вместе
13. И. П. — то же, одна рука прижимает ноги к опоре, другая держат ребенка за кисть	1 — Подъем туловища 2 — И. П. 6–10 раз	Через каждые пять раз руки ребенка менять

Продолжение табл. 21

Исходное положение	Описание упражнения, дозировка	Методические указания
14. И. П. — то же	Массаж живота. Поглаживание (круговые движения). ▸ Поглаживание (начинается от боковой поверхности живота, движение идет вниз и в центр живота, заканчивается ниже пупка). 4–6 раз каждый прием	Легкое надавливание на живот. Темп медленный
15. И. П. — то же, обхватив ноги ребенка за голень, согнуты в тазобедренных и коленных суставах под углом 90°	Покачивание ног вправо/влево. 6–8 раз	Темп и амплитуда средние
16. И. П. — то же	Круговые движения А — по часовой стрелке. Б — против часовой стрелки. 6–8 раз	Темп и амплитуда средние
17. И. П. — стоя	Ходьба. 30–60 секунд	Обращать внимание на правильную осанку
18. И. П. — то же	Ходьба с заданием. А — на носочках. Б — как мишки. В — как цапля. 30–60 секунд	Обращать внимание на правильную осанку
19. И. П. — то же, руки над головой	Упражнение «Зайка». Невысокие подпрыгивания. 4–6 раз	Сопровождаются проговариванием игровых фраз
20. И. П. — стоя	Дыхательное упражнение. Выдох в бутылку, наполненную на 2/3 водой. 6–8 раз	Стремиться, чтобы выдох был удлиненный

Окончание табл. 21

Исходное положение	Описание упражнения, дозировка	Методические указания
21. И. П. — стоя	Бег. Игра «Догонялки». 20–30 секунд	Через 7–10 секунд ведущий меняется
22. И. П. — Упор присев	Подпрыгивание как лягушки с произношением звуков «ква-ква-ква». 20–30 секунд	Следить за правильностью выполнения
23. И. П. — стоя у стола, в руках у ребенка коктейльная трубочка	«Воздушный футбол». Через трубочку ребенок дует на мячик (маленького диаметра — бумажный, поролоновый и др.), направляя его в ворота 6–8 раз	Сопровождаются проговариванием счета и игровых действий
24. И. П. — лежа на животе	Массаж грудной клетки. ▸ Разминание. Вибрация. ▸ Поколачивание. 4–6 раз каждый прием	При вибрации руками обхватить грудную клетку. На грудину не нажимать. Избегать похлопывания в области сердца
25. И. П. — лежа на спине	Массаж грудной клетки. ▸ Поглаживание. 4–6 раз каждый прием	Темп медленный

Симптомы, требующие экстренной консультации специалиста или госпитализации в специализированное отделение

- Внезапное появление одышки.
- Нарастание имеющейся одышки.
- Боль в грудной клетке в сочетании с одышкой.
- Кровохарканье более 50 мл/сут.
- Лихорадка (>38,5°С) более 3 дней.
- Анорексия более суток.
- Неукротимая рвота.
- Диарея с потерей массы тела и признаками обезвоживания.
- Хроническое прогрессирующее снижение массы тела.
- Отсутствие самостоятельного стула более 2 суток.

- Появление обесцвеченного стула.
- Появление отечного синдрома.
- Нарушение сознания.

Режимные мероприятия в стационаре

Для снижения риска перекрестного инфицирования пациентов с муковисцидозом в стационаре следует жестко соблюдать следующие режимные моменты:

- Строгое разделение потока больных (инфицированных и не инфицированных синегнойной палочкой). Пациенты с разными инфекциями не должны сталкиваться в палатах, коридоре, на различных процедурах и в столовой.
- Обязательность посева мокроты всем пациентам перед каждой госпитализацией.
- Разделение пациентов с единичным высевом синегнойной палочки и хронической синегнойной инфекцией.
- Изоляция пациентов с мультирезистентными штаммами стафилококка и синегнойной палочки.
- Строжайшая изоляция пациентов с высевом *Burkholderia cepacia* (палата с отдельным выходом на улицу, с душем и туалетом, ежедневно меняющимися халатами для входа медицинского персонала).
- ***Тщательная обработка рук*** персонала (у врачей стетоскопов, если нет индивидуальных стетоскопов в палате) кожными антисептиками. В Санкт-Петербурге используется готовый к употреблению раствор — **амидин**.
- ***Тщательная обработка палат после выписки пациентов с синегнойной инфекцией.*** В Санкт-Петербурге используется обработка 1% раствором тетрамина. Вся палата опрыскивается дважды этим раствором, а все предметы, раковина, душевая кабина, мебель, оборудование тщательно протираются.

Оптимальным можно считать выделение отдельной палаты для каждого пациента с муковисцидозом при строгом разделении этих палат с учетом выделяемых пациентами возбудителей и обработки этих палат после выписки сильными дезинфекционными растворами. Такая практика принята в Санкт-Петербурге. Эти палаты имеют душевую кабину и туалет. Это позволяет избежать перекрестного инфицирования пациентов в стационаре.

К усиленным мерам контактной изоляции при муковисцидозе относятся следующие:

▸ **Больные** должны избегать действий, способствующих передаче инфекций дыхательных путей между больными муковисцидозом. Это значит:

1) избегать контактов с предметами, которые могут быть загрязнены мокротой;

2) держаться на таком расстоянии от других больных муковисцидозом, чтобы уменьшить вероятность воздушно-капельной передачи инфекции при кашле, чихании, разговоре или смехе.

▸ **Медицинские работники** должны всегда использовать средства индивидуальной защиты (халат и перчатки) при входе в палату к больному муковисцидозом, а также при контакте с ним или предметами и оборудованием, которые могут быть загрязнены его мокротой.

Пребывание больного вне палаты

Больные могут покидать палату лишь по необходимости, например для лечебных или диагностических процедур, которые нельзя провести в палате. Больные муковисцидозом ни при каких обстоятельствах не должны заходить в палаты других больных муковисцидозом. Больные муковисцидозом не должны собираться вместе на территории больницы, в том числе в помещениях общего пользования (коридоры, помещения для досуга, отдыха и занятий, столовые, помещения для родственников, вестибюли).

Больные муковисцидозом не должны пользоваться помещениями для досуга и другими помещениями общего пользования (кухни, комнаты для занятий и т. п.).

Больные муковисцидозом не должны находиться в одной палате с другими больными муковисцидозом, если только они не живут в одном доме.

Всех больных муковисцидозом приучают перед выходом из палаты мыть руки антисептическим мылом или обрабатывать их антисептиком, чтобы уменьшить вероятность распространения полирезистентных микроорганизмов через грязные руки.

Оборудование и другие предметы

Игрушки, электронные приборы и другие предметы, с которыми соприкасается больной, должны быть вымыты и продезинфицированы, прежде чем ими воспользуются другие больные. Предметы,

которые мыть и дезинфицировать нельзя, совместному использованию не подлежат.

Всегда, когда это возможно, следует использовать специально выделенное для больного оборудование (стетоскоп, тонометр, термометр).

Рядом с палатой должна стоять корзина для грязного белья. Она будет лишний раз напоминать о необходимости снять средства индивидуальной защиты при выходе из палаты.

Больные, инфицированные *Burkholderia dolosa* (*Burkholderia cepacia,* гемовар VI), помещаются отдельно от всех других больных муковисцидозом в специальное отделение. Все другие больные муковисцидозом (в том числе с другими гемоварами *Burkholderia cepacia*) размещаются в отдельных палатах отделения для больных муковисцидозом.

Амбулаторный прием

Чтобы избежать контактов между больными в комнате ожидания, все больные муковисцидозом должны прибывать к врачу точно по расписанию и сразу же проводиться в кабинет.

Больных, инфицированных *Burkholderia cepacia* (кроме *Burkholderia dolosa*), принимают последними.

Больных, инфицированных *Burkholderia dolosa*, принимают в специально отведенном помещении отдельно от остальных больных муковисцидозом. Для этих больных выделяется отдельный медицинский персонал — врачи, медицинские сестры, техники, которые в этот день не принимают других больных муковисцидозом.

Для носителей *Burkholderia dolosa* выделяют отдельный портативный спирометр и другое необходимое оборудование.

А. В. Орлов, О. И. Симонова, Е. А. Рославцева, Д. И. Шадрин

МУКОВИСЦИДОЗ (КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, РЕАБИЛИТАЦИЯ, ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ)

Учебное пособие для врачей

2-е издание, дополненное переработанное

Подписано в печать 03.03.2014 г. Формат бумаги 60×84 1/16.
Бумага офсетная. Гарнитура NewtonC.
Печать офсетная. Уч.-изд. л. 6,4. Усл. печ. л. 9,3.
Тираж 1500 экз.

Санкт-Петербург, Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова
191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.

Отпечатано в типографии ООО «Бизнес Принт СПб.»
194044, Санкт-Петербург, Смолячкова ул., д. 19, пом. 221.