

Федеральное государственное автономное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

МУКОВИСЦИДОЗ У ДЕТЕЙ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

100

ВОПРОСОВ И ОТВЕТОВ



МОСКВА

2024

Федеральное государственное автономное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

МУКОВИСЦИДОЗ У ДЕТЕЙ:

100 ВОПРОСОВ И ОТВЕТОВ

Под редакцией
Симоновой О.И., Черневич В.П., Гориновой Ю.В.

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Рекомендовано Координационным советом по области образования
«Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебного пособия
для использования в образовательных учреждениях, реализующих
основные образовательные программы высшего образования подготовки
кадров высшей квалификации по программам ординатуры
по специальности 31.08.19 «Педиатрия»
(протокол № 082 от 19 сентября 2024 г.).

МОСКВА
2024

УДК 616-056.7-053.2(075.8)
ББК 57.334.19-4-5я73-1+53.24я73-1
С 37

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Каширская Н.Ю., профессор, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Российская Федерация

Ильенкова Н.А., профессор, доктор медицинских наук, заведующая педиатрическим отделением Университетской клиники, заведующая кафедрой детских болезней педиатрического факультета КрасГМУ, главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Красноярского края

С 37 Муковисцидоз у детей: 100 вопросов и ответов [учебное пособие] / Симонова О.И., Черневич В.П., Горина Ю. В. — М.: Деловая полиграфия, 2024. — 112 с.

ISBN 978-5-6051624-7-6

Учебное пособие посвящено сложной педиатрической проблеме — муковисцидозу — одному из самых часто встречающихся в медицинской практике орфанных заболеваний.

В учебном пособии лаконично освещены вопросы истории, этиологии, патогенеза, современной диагностики и терапии муковисцидоза у детей. Материал представлен в оригинальной форме — в виде конкретных вопросов и четких ответов, при этом описание рентгенологической и компьютерной картины, характерной для муковисцидоза, сопровождается наглядным материалом (фото, рисунки, схемы, таблицы). Рассматриваются вопросы профилактики обострений, сложной антибактериальной, муколитической, ферментной и ингаляционной терапии, а также методы реабилитации, включая кинезитерапию. Учебное пособие содержит тестовые задания, охватывающие весь материал, а также медицинский тематический кроссворд с ответами.

Пособие предназначено для студентов старших курсов медицинских вузов и колледжей, ординаторов и аспирантов по специальности 31.08.15 «Педиатрия», а также врачей-педиатров.

ISBN 978-5-6051624-7-6



УДК 616-056.7-053.2(075.8)
ББК 57.334.19-4-5я73-1+53.24я73-1

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ:

Симонова Ольга Игоревна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории редких и наследственных болезней, заведующая пульмонологическим отделением ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Сеченовского Университета, руководитель кабинета муковисцидоза ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

Черневич Вера Петровна, младший научный сотрудник лаборатории редких и наследственных болезней ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Горинова Юлия Викторовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории редких и наследственных болезней, врач-пульмонолог пульмонологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АСТ — аспаратаминотрансфераза

ГГТ — гамма-глутамилтранспептидаза

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ИКСИ — интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку

ИРТ — иммунореактивный трипсин

КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки

КТ ППН — компьютерная томография придаточных пазух носа

ЛОР — оториноларинголог, специалист по лечению болезней уха, горла и носа

МВ — муковисцидоз

МВТР (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) — муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости

МРТ — магнитно-резонансная томография

ОАК — общий анализ крови

ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция

ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду маневра

ПЦР — полимеразная цепная реакция

СОЭ — скорость оседания эритроцитов

СРБ — С-реактивный белок

УЗИ — ультразвуковое исследование

ФВД — функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких

ЧДД — частота дыхательных движений

ЧСС — частота сердечных сокращений

Шкала METAVIR (meta-analysis of histological data in viral hepatitis) — система, используемая для оценки стадии фиброза печени

ЩФ — щелочная фосфатаза

ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия

ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение

Эхо-КГ — эхокардиографическое исследование

Achromobacter xylosoxidans (*A. xylosoxidans*) — грамотрицательная, аэробная, оксидазо- и каталазоположительная, подвижная бактерия

Aspergillus fumigatus (*A. fumigates*) — вид высших плесневых грибов рода аспергилл, сапрофит и патоген для человека

Haemophilus influenzae (*H. influenzae*) — гемофильная палочка

Burkholderia cepacia (*B. cepacia*) — аэробные грамотрицательные неферментирующие бактерии

MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) — метициллинрезистентный стафилококк

Pseudomonas aeruginosa (*P. aeruginosa*) — синегнойная палочка

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) — золотистый стафилококк

Stenotrophomonas maltophilia (*S. maltophilia*) — грамотрицательная палочка, нозокомиальный патоген

Ig (immunoglobulin) — иммуноглобулин

SatO₂ (сатурация) — измеряемая в процентах величина насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом

ТЕРМИНОЛОГИЯ

Кистозный фиброз (муковисцидоз, МВ) — аутосомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание, характеризующееся поражением всех экзокринных желез организма

Ген CFTR (трансмембранный регулятор проводимости муковисцидоза, МВТР) расположен в середине длинного плеча 7-й аутосомы, содержит 27 экзонов и охватывает 250 000 пар нуклеотидов, контролирует структуру и функцию одноименного белка

МВТР-модуляторы — препараты, действие которых направлено на восстановление функции белка МВТР

Фармакологическая терапия муковисцидоза — терапия, предусматривающая применение корректоров и потенциаторов, направленная на восстановление работы натрий-хлорного канала

Корректоры — лекарственные средства, позволяющие мутантному белку МВТР пройти через систему внутриклеточного качественного контроля, занять правильное положение на апикальной мембране (мутации II класса)

Потенциаторы. Мишенью данных препаратов являются молекулы мутантного белка МВТР, располагающиеся в апикальной мембране. Действие потенциаторов направлено на восстановление (активацию) функции ионного канала, образованного мутантным белком МВТР (мутации III–IV класса)

Содержание

ВВЕДЕНИЕ	10
РАЗДЕЛ 1	
ИСТОРИЯ И ГЕНЕТИКА МУКОВИСЦИДОЗА	12
Что такое муковисцидоз и кистозный фиброз, есть ли разница?	12
Как муковисцидоз кодируется по Международной классификации болезней (МКБ-10)?	12
Когда впервые были описаны случаи муковисцидоза, и когда болезнь выделена в самостоятельную нозологическую форму? Как называлась болезнь в древности? Кто впервые поставил диагноз: «Муковисцидоз» в России? Кто основал российскую школу муковисцидоза?	13
Чем обусловлен муковисцидоз?	13
Как наследуется муковисцидоз?	14
Возможна ли пренатальная диагностика муковисцидоза?	15
Сколько мутаций в гене <i>МВТР</i> ?	15
Тестовые задания к разделу 1	16
РАЗДЕЛ 2.	
ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	18
Зависят ли клинические проявления муковисцидоза от генотипа больного?	18
Почему секрет становится вязким?	18
Какие органы и системы поражаются при муковисцидозе?	19
Каков патогенез нарушений в дыхательной системе, и к чему это приводит при муковисцидозе?	20
Каков патогенез нарушений в поджелудочной железе при муковисцидозе, и к чему это приводит?	21
Каков патогенез нарушений в печени и желчном пузыре при муковисцидозе, и к чему это приводит?	22
Каков патогенез нарушений в кишечнике при муковисцидозе, и к чему это приводит?	23
Каков патогенез нарушений в околоносовых пазухах при муковисцидозе, и к чему это приводит?	23
Каков патогенез нарушений электролитного баланса при муковисцидозе, и к чему это приводит?	23
Каков патогенез нарушений в репродуктивной сфере при муковисцидозе, и к чему это приводит?	24
Когда возникают проявления муковисцидоза?	24
Какие проявления муковисцидоза возникают в первую очередь в неонатальном периоде?	24
Какие признаки муковисцидоза можно обнаружить методом ультразвукового исследования во время беременности и при рождении?	24
Какие проявления муковисцидоза возникают в первую очередь в раннем возрасте?	25
Как проявляется муковисцидоз на более поздних сроках?	25
Почему при муковисцидозе может выявляться остеопения?	27

Может ли диагноз: «Муковисцидоз» быть выставлен только во взрослом возрасте? 27	
Что относится к высокоспецифичным проявлениям муковисцидоза?	28
Что относится к осложнениям муковисцидоза?	28
Как правильно формулировать диагноз: «Муковисцидоз»?	28
Тестовые задания к разделу 2	29

РАЗДЕЛ 3.

ДИАГНОСТИКА МУКОВИСЦИДОЗА	33
Как диагностировать муковисцидоз?	33
Когда в России появился скрининг на муковисцидоз?	34
Каков протокол скрининга на муковисцидоз?	34
Какие виды потового теста существуют в настоящее время?	35
Когда тест может быть ложноположительным?	36
Когда тест может быть ложноотрицательным?	36
О чем говорят пограничные значения потового теста?	36
Какой план действий при получении пограничного результата потового теста?	37
Какие показания к проведению молекулярно-генетического исследования на муковисцидоз?	37
Какие этапы в проведении молекулярно-генетического исследования?	38
Как выявить наличие панкреатической недостаточности у пациента с муковисцидозом?	39
Какие лабораторные обследования проводят для диагностики и в процессе динамического наблюдения за пациентами с муковисцидозом?	39
Что обычно выявляется в анализах крови у пациентов с муковисцидозом?	40
Какие изменения в клиническом и биохимическом анализах крови отмечаются при обострении заболевания?	40
Как часто нужно проводить анализы на псевдо-Барттера синдром?	40
Как часто проводить микробиологическое исследование мокроты при муковисцидозе?	41
Какие есть методы сбора мокроты для проведения микробиологического исследования?	41
Какие микроорганизмы чаще приводят к тяжелому течению муковисцидоза?	41
Какие микроорганизмы наиболее часто высеваются при муковисцидозе?	41
Какие показания для диагностики нетуберкулезных микобактерий, и как правильно собрать анализ?	42
Какие исследования необходимы для диагностики аллергического бронхолегочного аспергиллеза?	42
Как диагностировать нарушение толерантности к глюкозе и муковисцидоз-зависимому сахарному диабету?	43
Почему больным муковисцидозом необходимо контролировать уровень жирорастворимых витаминов?	43
Какие инструментальные обследования проводят для диагностики и в процессе динамического наблюдения за пациентами с муковисцидозом?	43
Какие показания к проведению рентгенографии органов грудной клетки?	44
Какие изменения чаще всего видны на компьютерной томографии органов грудной клетки?	45

Когда и как часто больным муковисцидозом проводят компьютерную томографию придаточных пазух носа?	45
Какие показания к проведению денситометрии, и как она проводится у детей с муковисцидозом?	46
Когда и как часто проводят исследование функции внешнего дыхания при муковисцидозе, и какие изменения чаще всего видны при исследовании?	47
Нужно ли исследовать уровень кислорода в крови?	47
Как можно оценить уровень фиброза в печени у пациента с муковисцидозом?	47
Какие ультразвуковые методы исследования используют при муковисцидозе?	48
Есть ли необходимость обследовать сердце при муковисцидозе?	48
Какие эндоскопические методы обследования используют при муковисцидозе? ..	48
С какими заболеваниями проводится дифференциальная диагностика муковисцидоза?	49
Тестовые задания к разделу 3	49

РАЗДЕЛ 4

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ МУКОВИСЦИДОЗА	55
Какие цели лечения муковисцидоза?	55
Нужно ли начинать лечение, если клинических проявлений болезни нет, а диагноз подтвержден после положительного неонатального скрининга?	55
Какое лечение необходимо пациенту с муковисцидозом?	56
Какая муколитическая терапия проводится пациентам с муковисцидозом?	56
Почему муколитические препараты нельзя применять поздно вечером и перед сном?	57
Когда и какая бронхолитическая терапия показана пациентам с муковисцидозом?	58
Когда при муковисцидозе назначают антибактериальную терапию?	58
Как проводится оценка эффективности антибактериальной терапии при муковисцидозе?	58
Какие дозировки используются при антибактериальной терапии при муковисцидозе?	59
Какие антибактериальные препараты используют при муковисцидозе при первичном высеве возбудителя, при обострении и в качестве постоянной терапии?	59
Какие особенности антибактериальной терапии при высеве <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ?	62
Какие особенности антибактериальной терапии при высеве <i>Burkholderia cepacia complex</i> ?	62
Почему при высеве <i>Achromobacter spp.</i> антибактериальная терапия часто оказывается неэффективной?	63
Как диагностировать микобактериоз и применять антибактериальную терапию у пациента с муковисцидозом?	63
Каковы основные принципы терапии поражения легких, вызванных грибами рода <i>Aspergillus</i> , у пациента с муковисцидозом?	63
Когда нужно начинать терапию внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы?	64
Какие показатели нужно контролировать при проведении заместительной ферментотерапии?	64
Как подобрать дозу панкреатических ферментов?	64

Чем отличается лечение муковисцидозассоциированного сахарного диабета от лечения обычного сахарного диабета?	65
Какие препараты используют для профилактики и терапии поражений печени при муковисцидозе?	65
Какая терапия необходима при хроническом риносинусите при муковисцидозе?	65
Какие исследования нужно провести перед назначением патогенетической терапии?	66
Какая патогенетическая терапия муковисцидоза существует на данный момент?	66
В каких случаях и как для терапии муковисцидоза используются кортикостероиды?	67
Каким пациентам и с какого возраста рекомендовано проведение кинезитерапии?	67
Какие основные методики кинезитерапии используются при муковисцидозе?	68
Какими видами спорта можно заниматься детям с муковисцидозом?	69
Можно ли детям с муковисцидозом заниматься плаванием в бассейне, конным спортом?	69
Каковы основные принципы диетотерапии при муковисцидозе?	69
Какое питание является оптимальным для новорожденных и грудных детей с муковисцидозом?	70
Что такое «агрессивные» методы нутритивной поддержки при муковисцидозе?	70
В каких случаях пациентам с муковисцидозом показано хирургическое лечение?	71
Каковы показания к проведению трансплантации легких?	72
Возможны ли беременность и вынашивание ребенка при муковисцидозе; фертильны ли пациенты мужского пола с муковисцидозом?	72
Можно ли прививать детей с муковисцидозом?	72
Можно ли проводить детям с муковисцидозом туберкулиновые пробы?	73
Каковы основные принципы профилактики перекрестной инфекции при муковисцидозе?	73
Какова продолжительность жизни пациентов с муковисцидозом?	73
Тестовые задания к разделу 4	74
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	80
СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ	81
ТЕМАТИЧЕСКИЙ КРОССВОРД	90
ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ	92
ОТВЕТЫ НА КРОССВОРД	93
ОТВЕТЫ К СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ	93
СПЕЦИАЛИСТЫ ФГАУ «НМИЦ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНЗДРАВА РОССИИ, ПРИНИМАЮЩИЕ УЧАСТИЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ ...	100
ОСНОВНОЙ СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	102
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	102

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (кистозный фиброз) хотя и относится к орфанным заболеваниям, но в клинической практике встречается довольно часто. Несмотря на достигнутые за последние десятилетия успехи в изучении этого сложного заболевания, в его диагностике и терапии все еще сохраняются сложности. До появления неонатального скрининга, введенного в стране с 2006 года, диагноз: «Муковисцидоз» часто устанавливался поздно, что обуславливало несвоевременное назначение базисной симптоматической терапии и плохой прогноз. На современном этапе благодаря введению неонатального скрининга диагноз должен устанавливаться в возрасте 1–2 месяцев после рождения ребенка. Однако бывают исключения, когда скрининг либо демонстрирует ложноотрицательный результат, либо не был проведен вовремя, поэтому педиатрам необходимо сохранять настороженность и внимательно проводить дифференциальную диагностику в случае сложных и непонятных заболеваний у ребенка. К настоящему моменту в России не осталось детей, которые родились бы до неонатального скрининга на муковисцидоз. Со скрининга начинается первый шаг к постановке диагноза, от этого зависит судьба больного муковисцидозом.

Клиническая картина муковисцидоза весьма разнообразна, что обусловлено большим количеством мутаций в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора (*МВТР*). Имеются характерные для этого заболевания симптомы, но нередко муковисцидоз скрывается под «маской» других болезней. Необходимо уделять пристальное внимание комплексной базисной терапии и тщательному наблюдению за пациентом. Современные знания о патогенных микроорганизмах и грибах позволяют в настоящее время рационально подбирать антибактериальную и противогрибковую терапию. Важной частью лечения больного муковисцидозом с панкреатической недостаточностью является подбор дозы ферментов и назначение специальной диеты. С помощью лабораторных и инструментальных исследований можно контролировать состояние легких, придаточных пазух носа, печени, поджелудочной железы, сердца и вовремя корректировать терапию. Доказано также, что дыхательная гимнастика и лечебная физкультура, или так называемая кинезитерапия, являются неотъемлемой частью комплексного лечения муковисцидоза. Сегодня существует множество возможностей помочь пациенту с самого начала (с момента постановки диагноза), чтобы сохранить хорошее самочувствие и поддерживать состояние всех органов и систем, максимально отсрочив тем самым или вовсе сняв вопрос о необходимости трансплантации печени и легких.

Большим прорывом в терапии муковисцидоза стала патогенетическая (таргетная) терапия, хотя с момента открытия первой мутации *МВТР*

в 1989 году прошло всего 35 лет. На сегодняшний день у каждого пациента с муковисцидозом можно расшифровать генотип, что во многом определяет течение и прогноз болезни. Наличие у каждого пациента «второго паспорта» — генетического (с расшифрованными мутациями) — стало особо актуальным в эру таргетной терапии, которая в корне изменила многие судьбы пациентов в мире и в нашей стране. Врач должен не только своевременно назначить подходящее патогенетическое лечение, не упустить время, но также отследить эффективность и безопасность таргетной терапии, вовремя при необходимости поменять препарат.

Муковисцидоз — это сложная, многогранная проблема, изучать которую теоретически и на практике непросто. Авторы настоящего учебного пособия представили материал в доступной и оригинальной форме — в виде вопросов и ответов. Такие вопросы обычно задают учащиеся преподавателям, ординаторы — своим кураторам, врачи — консультантам и профессорам. В учебном пособии собран объемный современный материал по теоретическим вопросам, кратко, но емко изложены клинические аспекты заболевания. Шаг за шагом, страница за страницей авторы последовательно раскрывают самые важные моменты патогенеза, клинического течения и лечения муковисцидоза. Для закрепления материала в каждом разделе представлены тестовые задания. В конце учебного пособия расположены ситуационные задачи и оригинальный тематический кроссворд, что позволит не только усвоить материал, но и самостоятельно проверить полученные знания в области муковисцидоза.

Цель настоящего учебного пособия — совершенствование знаний по муковисцидозу для его своевременной диагностики, лечения и профилактики осложнений. Учебное пособие может быть использовано студентами медицинских вузов и колледжей, ординаторами и практикующими педиатрами, а также преподавателями средней и высшей школы медицинского профиля по специальностям «Педиатрия», «Генетика», «Медицинская реабилитация».

РАЗДЕЛ 1

ИСТОРИЯ И ГЕНЕТИКА МУКОВИСЦИДОЗА

— ЧТО ТАКОЕ МУКОВИСЦИДОЗ И КИСТОЗНЫЙ ФИБРОЗ, ЕСТЬ ЛИ РАЗНИЦА?

Муковисцидоз (МВ) и кистозный фиброз (cystic fibrosis) — это синонимы.

Муковисцидоз — одно из самых часто встречаемых орфанных заболеваний; системное наследственное моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза (МВТР); характеризуется поражением всех экзокринных желез жизненно важных органов и систем организма, выраженной генетической гетерогенностью; отличается обычно тяжелым течением и прогнозом; наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

— КАК МУКОВИСЦИДОЗ КОДИРУЕТСЯ ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ (МКБ-10)?

E84.0 Кистозный фиброз с легочными проявлениями (при сохранной функции поджелудочной железы).

E84.8 Кистозный фиброз с другими проявлениями (классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью).

E84.9 Неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз.

КОГДА ВПЕРВЫЕ БЫЛИ ОПИСАНЫ СЛУЧАИ МУКОВИСЦИДОЗА, И КОГДА БОЛЕЗНЬ ВЫДЕЛЕНА В САМОСТОЯТЕЛЬНУЮ НОЗОЛОГИЧЕСКУЮ ФОРМУ? КАК НАЗЫВАЛАСЬ БОЛЕЗНЬ В ДРЕВНОСТИ? КТО ВПЕРВЫЕ ПОСТАВИЛ ДИАГНОЗ: «МУКОВИСЦИДОЗ» В РОССИИ? КТО ОСНОВАЛ РОССИЙСКУЮ ШКОЛУ МУКОВИСЦИДОЗА?

В средневековых европейских преданиях была древняя примета: если при поцелуе новорожденного ребенка мать ощущала соленый привкус, это был знак, что ребенок обречен на скорую смерть. Как описано в словаре J.X. Pfyffer, причиной этого заболевания был «поцелуй ведьм». Болезнь называли «поцелуй смерти», «смертельный поцелуй». В 1938 году муковисцидоз был выделен в самостоятельную нозологическую единицу патологоанатомом D.H. Andersen и получил название «кистозный фиброз поджелудочной железы». В 1942–1944 году S. Faber предложил термин «муковисцидоз» (*мукус* — слизь, *висцидус* — вязкий).

В России впервые диагноз: «Муковисцидоз» был поставлен ребенку профессором С.В. Рачинским в пульмонологическом отделении НИИ педиатрии АМН СССР (рис. 1). Основателем российской школы муковисцидоза стал профессор Н.И. Капранов (рис. 2).



Рис. 1. Профессор Сергей Владимирович Рачинский.



Рис. 2. Профессор Николай Иванович Капранов.

ЧЕМ ОБУСЛОВЛЕН МУКОВИСЦИДОЗ?

Муковисцидоз обусловлен мутацией в гене *МВТР* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, *CFTR*), который контролирует структуру и функцию одноименного белка. Белок *МВТР* — это хлоридный канал, который расположен в апикальной части мембраны эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки желез внешней секреции (потовых, слюнных, желез в бронхах, поджелудочной железе,

кишечнике, уrogenитальном тракте). Он регулирует транспорт электролитов (главным образом хлора) между этими клетками и межклеточной жидкостью. При муковисцидозе работа канала нарушается, и все экзокринные секреты становятся вязкими.

КАК НАСЛЕДУЕТСЯ МУКОВИСЦИДОЗ?

Муковисцидоз — аутомно-рецессивное заболевание; каждый из родителей пациента с муковисцидозом является носителем гена *МВТР*, не имея при этом клинических проявлений. Частота носительства мутаций, ассоциированных с развитием муковисцидоза, различается в зависимости от популяции и может варьировать от 1:90 для азиатских популяций до 1:29 для европейских популяций. В среднем с этим заболеванием среди европейцев рождается 1 человек на 2500–4500 населения, примерно каждый 20-й европеец является носителем мутантного гена *МВТР*.

Какая вероятность появления ребенка с муковисцидозом у родителей с носительством гена *МВТР*?

Вероятность появления ребенка с муковисцидозом, если оба родителя — носители гена *МВТР*, — 25%. С вероятностью 50% ребенок будет носителем мутации (с вероятностью 25% ребенок будет носителем мутации от матери, 25% — от отца). С вероятностью 25% ребенок не будет наследовать ни одну мутацию. Вероятность не изменяется с каждой последующей беременностью (рис. 3).

Всем детям, которые являются носителями мутации *МВТР*, в будущем (во взрослом возрасте) при планировании семьи требуются консультация генетика и генетическое исследование на наличие гена *МВТР* у мужа/жены.

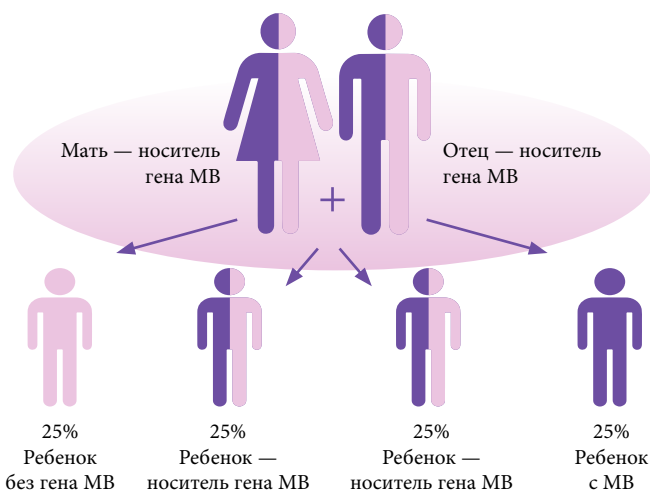


Рис. 3. Наследование муковисцидоза (автор рисунка В.П. Черневич).

ВОЗМОЖНА ЛИ ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МУКОВИСЦИДОЗА?

Если родители знают, что являются носителями мутации *МВТР*, то возможно проведение пренатальной диагностики. На сроке 9–19 недель проводится биопсия хориона, с 13-й недели — амниоцентез (рис. 4). По желанию родителей, по медицинским показаниям возможно прерывание беременности, если ребенок унаследовал обе мутации.

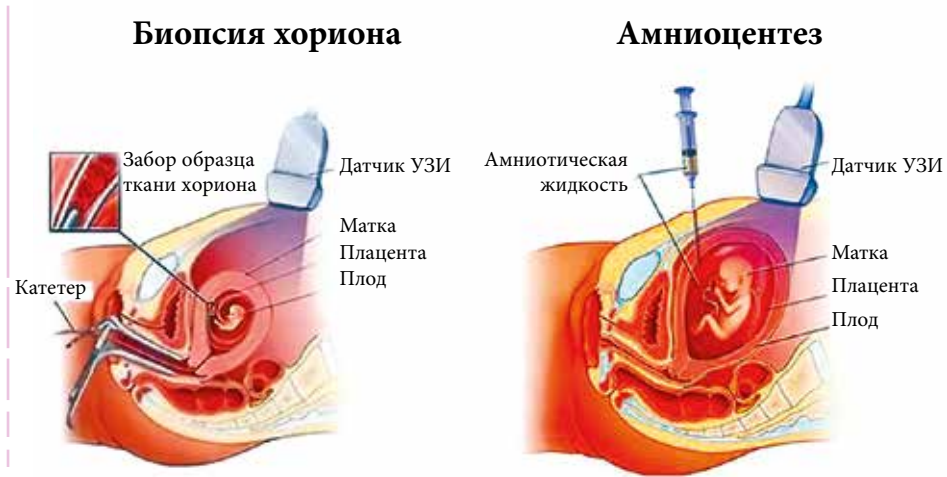


Рис. 4. Биопсия хориона и амниоцентез.

(Источник: <https://www.oldlekar.ru/beremennost/plod/trisomiya-13.html>).

СКОЛЬКО МУТАЦИЙ В ГЕНЕ *МВТР*?

Более 2000 мутаций гена *МВТР* описано в базе HGMD (Human Gene Mutation Database). В зависимости от влияния на функцию белка *МВТР* все варианты нуклеотидной последовательности гена *МВТР* подразделяют на 6 основных классов, хотя иногда выделяют и 7 классов. Выделяют так называемые тяжелые и мягкие мутации, приводящие к более тяжелым и более легким проявлениям муковисцидоза. Мутации I, II и III классов относятся к «тяжелым», так как приводят к полному или почти полному прекращению функции хлорного канала. В случае мутаций IV–VI классов сохраняется остаточная функция хлорного канала, что приводит к более легким проявлениям муковисцидоза (рис. 5).

Почему важно знать генотип пациента? Во-первых, для уточнения прогноза заболевания, во-вторых, чтобы понимать перспективы патогенетической терапии и иметь возможность определить, какие препараты подходят конкретному пациенту.

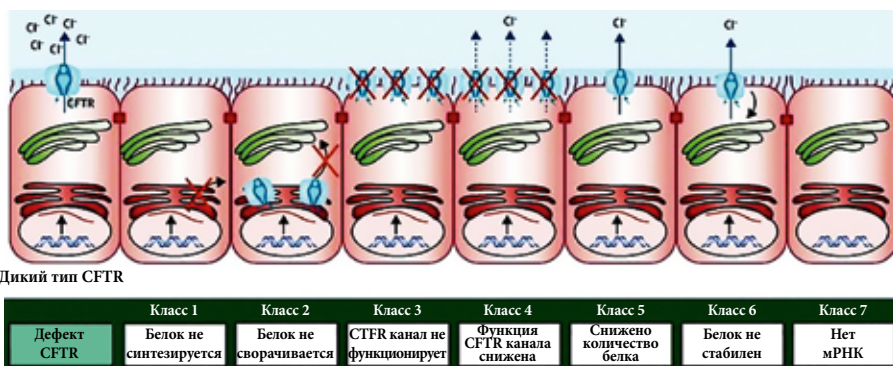


Рис. 5. Классы мутаций в гене трансмембранного регулятора гена муковисцидоза. (Рисунок заимствован De Boeck, K. Cystic fibrosis in the year 2020: disease with a new face. Acta Paediatr. 2020; 109: 893–899. <https://doi.org/10.1111/apa.15155>; Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: Shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. Front. Pharmacol. 2016; 7: 275 DOI: 10.3389/fphar.2016.00275. с изменениями).

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ К РАЗДЕЛУ 1

1. ЧТО ТАКОЕ МУКОВИСЦИДОЗ:

- аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся поражением всех эндокринных желез, а также жизненно важных органов и систем
- системное наследственное моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза, характеризующееся поражением всех экзокринных желез жизненно важных органов и систем организма, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу
- одно из самых редких аутосомно-доминантных моногенных наследственных заболеваний, характеризующееся поражением некоторых экзокринных желез, а также жизненно важных органов и систем
- разновидность кистозного фиброза

2. КТО ЯВЛЯЕТСЯ ОСНОВАТЕЛЕМ РОССИЙСКОЙ ШКОЛЫ МУКОВИСЦИДОЗА:

- Н.И. Капранов
- Базилиус Фабер
- С.В. Рачинский

d) Дороти Андерсен

3. ЧЕМ ОБУСЛОВЛЕН МУКОВИСЦИДОЗ:

- a) нарушением регуляции клеток, выделяющих вязкий секрет в межклеточное пространство
- b) поломкой канала, который регулирует транспорт натрия и калия между клетками и межклеточной жидкостью, и все секреты становятся вязкими
- c) поломкой хлоридного канала, который регулирует транспорт электролитов (главным образом хлора) между клетками и межклеточной жидкостью, и все секреты становятся вязкими
- d) генетической поломкой, вследствие чего образуются клетки с нарушениями, выделяющие вязкий секрет во всем организме

4. КАКОВА ВЕРОЯТНОСТЬ, ЧТО ТРЕТИЙ РЕБЕНОК У РОДИТЕЛЕЙ-НОСИТЕЛЕЙ ГЕНА МУКОВИСЦИДОЗА БУДЕТ БОЛЕТЬ МУКОВИСЦИДОЗОМ, ЕСЛИ ПЕРВЫЕ ДВА РЕБЕНКА ЯВЛЯЮТСЯ НОСИТЕЛЯМИ:

- a) 75%
- b) 50%
- c) 10%
- d) 25%

5. КАК УЗНАТЬ ДО РОЖДЕНИЯ, БУДЕТ ЛИ У РЕБЕНКА МУКОВИСЦИДОЗ:

- a) диагноз можно поставить только после рождения, при проведении потового теста
- b) диагноз можно установить по анализу крови матери после 20-й недели беременности
- c) диагноз можно установить на сроке 9–19 недель при помощи биопсии хориона, с 13-й недели — методом амниоцентеза
- d) диагноз можно установить только после 20-й недели беременности методом амниоцентеза

РАЗДЕЛ 2

ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

ЗАВИСЯТ ЛИ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ МУКОВИСЦИДОЗА ОТ ГЕНОТИПА БОЛЬНОГО?

Четкой корреляции между генотипом и фенотипом у больных муковисцидозом не отмечается, т.е. пациенты с одинаковым генотипом (даже сибсы) могут иметь разное течение болезни. Фенотип муковисцидоза определяется не только мутацией гена *МВТР*, но и формируется под влиянием других факторов, таких как питание, образ жизни, наличие или отсутствие вредных привычек. Однако в литературе описано, что пациенты с I–III классом мутаций обычно имеют более тяжелое течение болезни, чем пациенты с IV–VI классом.

ПОЧЕМУ СЕКРЕТ СТАНОВИТСЯ ВЯЗКИМ?

Мутации гена *МВТР* нарушают не только транспорт, но и секрецию ионов хлора. Хлориды с трудом проходят или вообще не проходят через мембрану клетки, увеличивается реабсорбция натрия, нарушается электрический потенциал, что вызывает изменение электролитного состава и дегидратацию секрета желез внешней секреции (рис. 6). В результате выделяемый секрет становится чрезмерно густым и вязким.

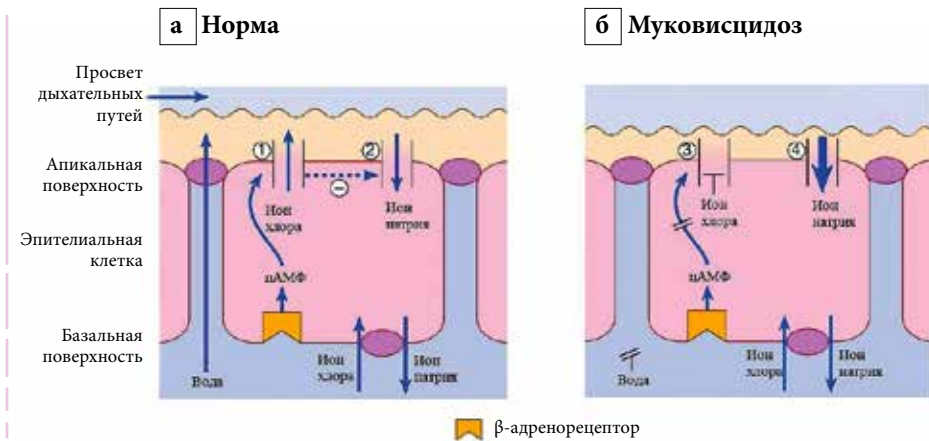


Рис. 6. Патогенез электролитных нарушений при муковисцидозе.
(Источник: https://meduniver.com/Medical/vnutrennie_bolezni/mukoviscidoz.html).

КАКИЕ ОРГАНЫ И СИСТЕМЫ ПОРАЖАЮТСЯ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ?

При муковисцидозе поражаются все органы, где есть железы внешней секреции, такие как легкие, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочная железа, мочеполовая система, околоносовые пазухи, репродуктивная система, что выражается в различных нарушениях их работы (рис. 7).

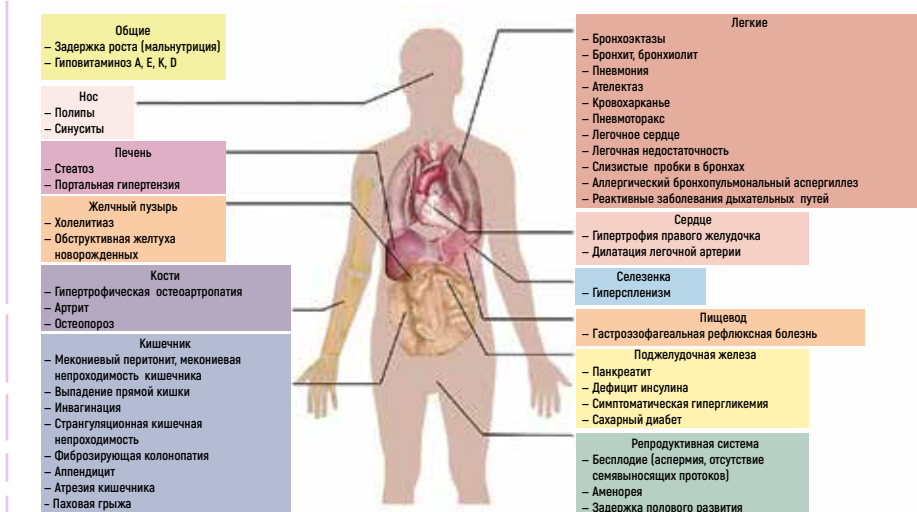


Рис. 7. Мультиорганный поражение при муковисцидозе.
(Источник: <https://dermatologists.ru/lechenie-vzroslyh/603-mukoviscidoz.html>).

КАКОВ ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ В ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЕ, И К ЧЕМУ ЭТО ПРИВОДИТ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ?

Повышение вязкости секрета, выстилающего дыхательные пути, приводит к тому, что нарушается мукоцилиарный клиренс: реснички мерцательного эпителия слизистой оболочки респираторного тракта не могут справиться с вязким секретом, т.е. не выводят его полностью, поэтому секрет, мелкие частички и микроорганизмы, которые попадают в бронхолегочную систему с дыханием, накапливаются в нижних отделах легких. Происходят застой, бронхообструкция, снижение толерантности к инфекции, колонизация дыхательных путей патологическими микроорганизмами, хроническое воспаление дыхательных путей; развиваются бронхоэктазы, деструкция паренхимы легких (рис. 8–10). Все это приводит к дыхательной недостаточности, легочной гипертензии, сердечной недостаточности.



Рис. 8. Схема нарушения функции бронхолегочной системы у больных муковисцидозом. (Источник: <https://triptonkosti.ru/22-foto/patogenez-mukoviscidoza-v-sheme.html>).

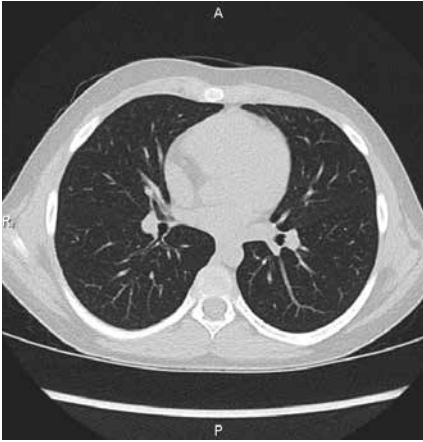


Рис. 9. Компьютерная томограмма органов грудной полости, вариант нормы (собственный архив О.В. Кустовой и О.И. Симоновой).



Рис. 10. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациентки с тяжелым течением муковисцидоза*.

* На рис 10. определяются апикальные буллы в правом (максимальные размеры до 58×35 мм, ранее — 25×14 мм) и левом (до 30×38 мм, ранее — 28×34 мм) легком. В верхушечных отделах S6 нижней доли левого легкого воздушная тонкостенная полость, расположенная широким основанием вдоль костальной плевры, размером 20×12 мм. Отмечаются деформация просветов бронхов с формированием многочисленных мешотчатых бронхоэктазов, преимущественно в правом легком; распространенность бронхоэктазов с вовлечением в процесс всех сегментов легких. В апикальных отделах правого легкого имеются элементы шовного материала (состояние после оперативного лечения по поводу субплевральных булл S1 правого легкого).

КАКОВ ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ, И К ЧЕМУ ЭТО ПРИВОДИТ?

Увеличение вязкости секрета обуславливает обструкцию протоков поджелудочной железы, появление кист и далее внутренне- и внешне-несекреторную недостаточность поджелудочной железы, кишечную мальабсорбцию (рис. 11). Это приводит к нарушению стула: он становится частым (до 8–10 раз в сутки), обильным (полифекалия), жирным (стеаторея), зловонным. У новорожденных часто отмечается мекониевый илеус — врожденная непроходимость кишечника, обусловленная закупоркой его просвета вязким, густым меконием, который при рождении не отходит. Далее у детей отмечаются отставание в физическом развитии, снижение нутритивного статуса (особенно если терапия проводится не в полном объеме), наблюдаются авитаминозы (в связи с плохим усваиванием жирорастворимых витаминов А, Д, Е и К). С возрастом у некоторых детей развивается муковисцидозассоциированный сахарный диабет.

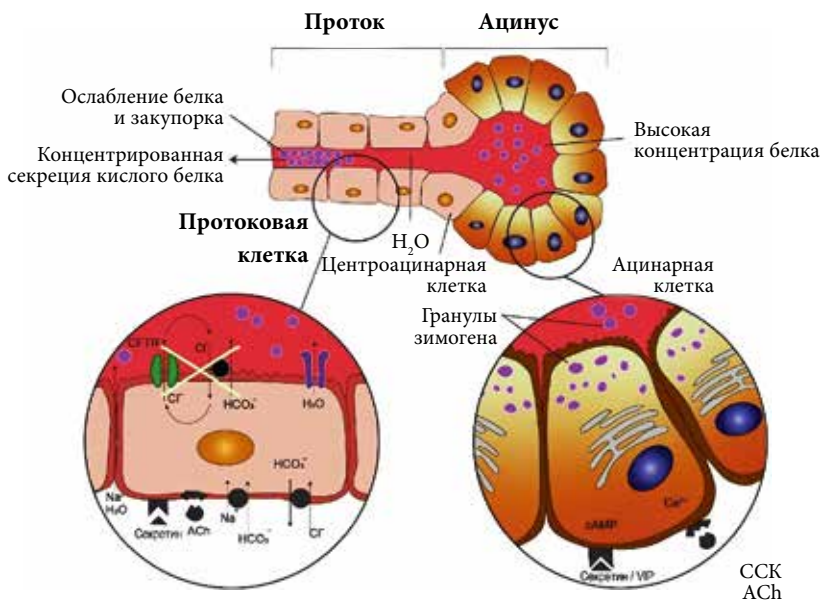


Рис. 11. Патогенез нарушений в поджелудочной железе при муковисцидозе.
(Источник: https://propionix.ru/novosti/news_post/ekzokrinnaya-nedostatochnost-podzheludochnoj-zhelezy-enpzh?#kist24).

КАКОВ ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ В ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧНОМ ПУЗЫРЕ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ, И К ЧЕМУ ЭТО ПРИВОДИТ?

При муковисцидозе в связи со сгущением всех секретов развивается холестаз — синдром, характеризующийся недостаточным выделением в кишечник, накоплением в желчных протоках и возможным попаданием компонентов желчи в кровь (всех или ее отдельных компонентов) вследствие недостаточного оттока желчи (рис. 12).

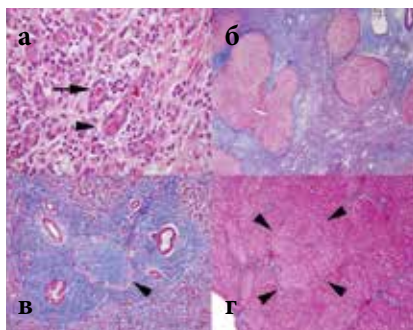


Рис. 12. Гистологическая картина пациента с муковисцидозом: а — холестаз с желчными пробками (Длинная стрелка) и гранулярными остатками; $\times 600$; б — очаговый билиарный цирроз; $\times 40$; в — окклюзия воротной вены с фиброзом; $\times 100$; г — узловая регенеративная гиперплазия; $\times 40$. (Изображения Dr. David Kleiner).

При муковисцидозе могут также образовываться камни в желчном пузыре (холелитиаз, желчнокаменная болезнь). Далее могут развиваться цирроз печени, синдром портальной гипертензии, гиперспленизм, печеночная недостаточность.

КАКОВ ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ В КИШЕЧНИКЕ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ, И К ЧЕМУ ЭТО ПРИВОДИТ?

В кишечнике вследствие нарушения транспорта и секреции ионов хлора происходит увеличение вязкости/адгезивности каловых масс, могут развиваться кишечная непроходимость, синдром дистальной интестинальной обструкции, выпадение прямой кишки.

КАКОВ ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ В ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХАХ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ, И К ЧЕМУ ЭТО ПРИВОДИТ?

При муковисцидозе вследствие повышения вязкости секретов происходят застой слизи в пазухах, колонизация слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух патологической микрофлорой, может быть обструкция соустьев околоносовых пазух, что приводит к хроническому риносинуситу. У отдельных пациентов формируются полипы в околоносовых пазухах с распространением в полость носа (рис. 13).



Рис. 13. Назальный полипоз. (Источник: <https://volynka.ru/Diseases/Details/253>).

КАКОВ ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ ЭЛЕКТРОЛИТНОГО БАЛАНСА ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ, И К ЧЕМУ ЭТО ПРИВОДИТ?

Вследствие нарушения транспорта и секреции ионов хлора при муковисцидозе могут возникать гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз. Вследствие этого может развиваться так называемый псевдо-Барт-

тер синдром (pseudo-Bartter's syndrome) — синдром потери солей. Особенно часто данное состояние наблюдается у маленьких детей при жаркой погоде, когда с потом теряется большое количество жидкости и солей.

— КАКОВ ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ В РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЕ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ, И К ЧЕМУ ЭТО ПРИВОДИТ?

Вследствие сгущения секрета семявыносящих протоков происходит обструкция и последующая атрезия выносящих протоков яичек, что приводит к азооспермии и бесплодию. Бывает так, что при минимальных клинических проявлениях муковисцидоза диагноз выставляют только в момент проведения обследования при выяснении причин бесплодия у взрослого мужчины.

— КОГДА ВОЗНИКАЮТ ПРОЯВЛЕНИЯ МУКОВИСЦИДОЗА?

Проявления муковисцидоза в той или иной мере выражены с рождения, но их часто путают с другими состояниями. При «мягких» мутациях выраженные проявления муковисцидоза появляются только в более старшем (подростковом или взрослом) возрасте. С появлением неонатального скрининга большинство случаев заболевания диагностируется в первые месяцы жизни (к 2 месяцам диагноз должен быть поставлен), и начинается базисная терапия.

— КАКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ МУКОВИСЦИДОЗА ВОЗНИКАЮТ В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ?

В периоде новорожденности у детей с муковисцидозом могут наблюдаться затяжная неонатальная желтуха, витамин К-зависимые геморрагические состояния, но чаще всего мекониевый илеус.

— КАКИЕ ПРИЗНАКИ МУКОВИСЦИДОЗА МОЖНО ОБНАРУЖИТЬ МЕТОДОМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРИ РОЖДЕНИИ?

Во время беременности (II и III триместры) методом ультразвукового исследования (УЗИ) внутриутробно может быть обнаружена гиперэхогенность кишечника. При рождении часто может быть диагностирован мекониевый илеус (низкая кишечная обтурационная непроходимость), так как в связи с загущением меконимальных масс при муковисцидозе просвет кишки облитерируется плотной меконимальной пробкой. По данным

мировой литературы, в 90–95% случаев этиологией мекониевого илеуса является муковисцидоз. Мекониевый илеус выявляется у 15–20% новорожденных с муковисцидозом; в европейских странах пациентов с мекониевым илеусом обязательно обследуют на муковисцидоз.

КАКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ МУКОВИСЦИДОЗА ВОЗНИКАЮТ В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ?

На первом году жизни наблюдаются частый, обильный, с примесью жира и зловонным запахом стул (если ребенок не получает адекватную терапию ферментами для компенсации недостаточности поджелудочной железы), повышенный аппетит, задержка прибавки веса. В возрасте после года могут наблюдаться периодическое выпадение прямой кишки, задержка стула с проявлениями частичной или полной кишечной непроходимости (синдром дистальной интестинальной обструкции).

С раннего возраста возможны навязчивый коклюшеподобный кашель с вязкой, трудноотделимой мокротой, в том числе вне периодов обострения; влажные разнокалиберные хрипы; частые острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), бронхиты, пневмонии.

В раннем возрасте отмечаются также эпизоды потери солей (гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия), проявляющиеся потерей веса, срыгиваниями, рвотой, вялостью, отказом от еды (псевдо-Барттера синдром). Потери электролитов происходят с потовой жидкостью, особенно в условиях усиленного потоотделения (лихорадка, жаркая погода, пребывание в сауне, физические нагрузки), через желудочно-кишечный тракт, недостаточное поступление солей с пищей и водой (особенно у детей первого года жизни при отсутствии дотации соли).

КАК ПРОЯВЛЯЕТСЯ МУКОВИСЦИДОЗ НА БОЛЕЕ ПОЗДНИХ СРОКАХ?

На более поздних сроках как проявление хронической гипоксии могут развиваться деформация грудной клетки, деформация концевых фаланг и ногтей по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол» (рис. 14–17).

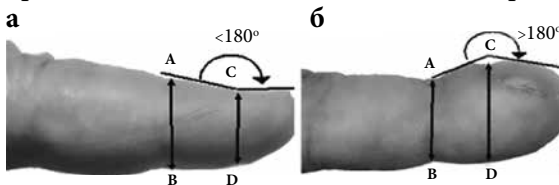


Рис. 14. Признаки пальцев Гипократа (симптом «барабанные палочки»): а — норма (угол ACE $< 180^\circ$); б — патология (угол ACE $> 180^\circ$).

(Источник: <https://alternativa-mc.ru/bolezni/mukoviscidoz-cto-za-bolezn.html>).



Рис. 15. Ногти Гиппократа (деформация ногтей в виде «часовых стекол») — признак остеоартропатии, возникающей на фоне хронических заболеваний легких, врожденного порока сердца и цирроза печени (фото из личного архива О.И. Симоновой).

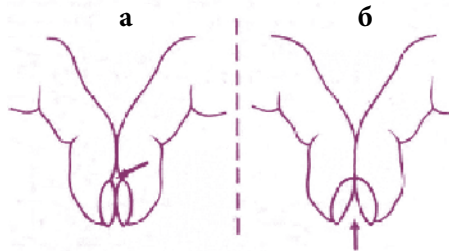


Рис. 16. Тест Шамрота на наличие «барабанных палочек»: а — нормальный контур пальцев (наличие «окошка»); б — признак «барабанных палочек». (Источник: <https://alternativa-mc.ru/bolezni/mukoviscidoz-cto-za-bolezn.html>).



Рис. 17. Признак Шамрота при симптомах «часовые стекла» и «барабанные пальцы» (собственный архив О.И. Симоновой).

Сохраняются проявления со стороны желудочно-кишечного тракта и бронхолегочной системы. Могут развиваться хронический гайморит, полипозный синусит.

При муковисцидозе могут отмечаться билиарный цирроз печени, персистирующее повышение уровня печеночных ферментов, фиброз, стеатоз, желчнокаменная болезнь. У 1,5% пациентов поражение печени является первым клиническим симптомом муковисцидоза, именно поэтому в диагностический алгоритм при циррозе печени неясной этиологии рекомендуется включать потовый тест для исключения муковисцидоза. Могут наблюдаться рецидивирующие панкреатиты (в основном у детей с сохранной функцией поджелудочной железы).

С возрастом у пациентов с муковисцидозом нередко развивается муковисцидоз-зависимый сахарный диабет, однако нарушения толерантности к глюкозе могут развиваться уже в раннем возрасте, поэтому к диагностике таких состояний нужно относиться крайне внимательно. Наличие диабета, ассоциированного с муковисцидозом, оказывает негативное влияние на продолжительность жизни.

— ПОЧЕМУ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ МОЖЕТ ВЫЯВЛЯТЬСЯ ОСТЕОПЕНИЯ?

Остеопороз при муковисцидозе всегда является вторичным. Причины для этого много: он обусловлен хроническим микробно-воспалительным процессом, дефицитом витаминов D и K, низким потреблением кальция; низкой физической активностью, сахарным диабетом на фоне муковисцидоза, трансплантацией органов и иммуносупрессивной терапией, гипоксией и гиперкапнией, дефицитом костной массы и нарушением микроархитектоники кости вследствие недостаточного набора костной массы в период активного роста.

Большинство авторов не отмечают зависимости мутаций *МВТР* с развитием низкой костной массы. Частота остеопороза при муковисцидозе в детском и подростковом возрасте составляет от 20 до 50%, у взрослых пациентов с муковисцидозом — 50–75%.

— МОЖЕТ ЛИ ДИАГНОЗ: «МУКОВИСЦИДОЗ» БЫТЬ ВЫСТАВЛЕН ТОЛЬКО ВО ВЗРОСЛОМ ВОЗРАСТЕ?

Бывают ситуации, когда муковисцидоз почти не проявляется в раннем возрасте и выявляется при диагностике бесплодия у мужчин. У женщин с муковисцидозом в большинстве случаев фертильность сохранена, однако может быть бесплодие, связанное с ановуляторным менструальным циклом, вторичной аменореей, вызванной истощением пациентки, повышенной вязкостью слизи цервикального канала. Иногда легочные проявления муковисцидоза во взрослом возрасте принимают за хроническую обструктивную болезнь легких, если диагноз: «Муковисцидоз» не был поставлен ранее.

— ЧТО ОТНОСИТСЯ К ВЫСОКОСПЕЦИФИЧНЫМ ПРОЯВЛЕНИЯМ МУКОВИСЦИДОЗА?

К высокоспецифичным проявлениям муковисцидоза относятся:

- со стороны пищеварительной системы — экзокринная недостаточность поджелудочной железы у детей; мекониевый илеус;
- со стороны бронхолегочной системы — бронхоэктазы; хроническая инфекция, вызванная *Pseudomonas aeruginosa*; персистирующая инфекция, вызванная *Burkholderia cepacia*; хронический гнойный/полипозно-гнойный синусит;
- другие: синдром электролитных нарушений; врожденное двустороннее отсутствие семявыносящих протоков.

— ЧТО ОТНОСИТСЯ К ОСЛОЖНЕНИЯМ МУКОВИСЦИДОЗА?

Согласно клинической классификации муковисцидоза, к осложнениям заболевания относятся абсцессы, ателектазы, пневмо- и пиопневмоторакс, кровохаркание, кровотечение (легочное, желудочное), аллергический бронхолегочный аспергиллез, легочная гипертензия, полипоз носа, мекониевый илеус, эквиваленты мекониевого илеуса, выпадение прямой кишки, цирроз печени, желчнокаменная болезнь, отставание в физическом развитии, белково-энергетическая недостаточность, муковисцидозассоциированный сахарный диабет, снижение минеральной плотности костной ткани.

— КАК ПРАВИЛЬНО ФОРМУЛИРОВАТЬ ДИАГНОЗ: «МУКОВИСЦИДОЗ»?

При формулировке диагноза необходимо указать основное заболевание, генотип, форму и степень тяжести, а также основные проявления муковисцидоза, наличие обострений, сопутствующие заболевания.

Пример правильно сформулированного диагноза:

«Кистозный фиброз (E84.0 Муковисцидоз) [генотип F508del/F508del], легочно-кишечная форма, течение средней тяжести. Хронический бронхит. Смешанные бронхоэктазы обоих легких. Дыхательная недостаточность II степени. Хроническая инфекция Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa (первичный высеv). Обострение по пневмоническому типу. Хронический полипозно-гнойный пансинусит. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Цирроз печени (F4 по шкале METAVIR). Белково-энергетическая недостаточность».

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ К РАЗДЕЛУ 2

1. ЗАВИСЯТ ЛИ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОТ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ МУТАЦИИ МУКОВИСЦИДОЗА:

- a) клинические проявления коррелируют с видом мутации: по мутации, определенной у новорожденного, можно сказать, как будет протекать муковисцидоз у данного ребенка
- b) четкой корреляции между генотипом и фенотипом у больных муковисцидозом не отмечается, т.е. пациенты с одинаковым генотипом (даже сибсы) могут иметь разное течение болезни
- c) фенотип больных муковисцидозом определяется в основном мутацией гена *МВТР*, а не формируется под влиянием других факторов, таких как питание, образ жизни, наличие или отсутствие вредных привычек
- d) клиническое течение муковисцидоза никак не зависит от мутации; нет никаких исследований, подтверждающих связь класса мутации с фенотипом

2. КАКИЕ ОРГАНЫ И СИСТЕМЫ ПОРАЖАЮТСЯ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ:

- a) при муковисцидозе поражаются все органы, где есть железы внешней секреции, такие как легкие, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочная железа, мочеполовая система, околоносовые пазухи, репродуктивная система
- b) при муковисцидозе поражаются только легкие и поджелудочная железа
- c) при муковисцидозе поражаются легкие, околоносовые пазухи, печень, поджелудочная железа
- d) при муковисцидозе поражаются все органы, где есть железы внутренней секреции

3. ЧТО ПРОИСХОДИТ В БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЕ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ:

- a) повышение вязкости секрета → бронхоэктазы, деструкция паренхимы легких → накопление секрета, инфицирование микроорганизмами → застой, бронхообструкция → воспаление
- b) бронхообструкция → накопление секрета → реснички не справляются → застой мокроты → бронхообструкция → воспаление → бронхоэктазы → деструкция паренхимы легких

- c) повышение вязкости секрета → реснички не справляются → накопление секрета, инфицирование микроорганизмами → застой, бронхообструкция → воспаление → бронхоэктазы, деструкция паренхимы легких
- d) застой, бронхообструкция → воспаление → бронхоэктазы, деструкция паренхимы легких → реснички не справляются → накопление секрета, инфицирование микроорганизмами

4. КАКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРОИСХОДЯТ В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ:

- a) анатомически поджелудочная железа остается сохранной, только секрет становится вязким
- b) вследствие генетического нарушения появляются кисты в поджелудочной железе, которые приводят к внутренне- и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, кишечной мальабсорбции, поэтому болезнь и называется «кистозный фиброз»
- c) анатомически поджелудочная железа остается сохранной, только секрет становится вязким, появляется кишечная мальабсорбция
- d) увеличение вязкости секрета приводит к обструкции протоков железы, появлению кист, а далее в внутренне- и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, кишечной мальабсорбции

5. КАКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОГУТ ВОЗНИКАТЬ В ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХАХ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ (НЕСКОЛЬКО ВАРИАНТОВ ОТВЕТА):

- a) хронический риносинусит
- b) эозинофильный риносинусит
- c) хронический полипозный риносинусит
- d) острый гнойный риносинусит

6. В КАКОМ ВОЗРАСТЕ ПОЯВЛЯЮТСЯ ПЕРВЫЕ ПРИЗНАКИ МУКОВИСЦИДОЗА:

- a) проявления муковисцидоза в той или иной мере выражены с рождения
- b) первые признаки муковисцидоза появляются в основном после года жизни
- c) первые признаки муковисцидоза появляются в основном после 3 месяцев
- d) проявления муковисцидоза в той или иной мере выражены с 2–3 лет

7. КАКИЕ ПРИЗНАКИ МУКОВИСЦИДОЗА МОЖНО ВЫЯВИТЬ ПО УЗИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ:

- a) утолщение шейной складки
- b) гиперэхогенность кишечника
- c) увеличение поджелудочной железы
- d) бронхоэктазы в легких

8. КАКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ МУКОВИСЦИДОЗА БЫВАЮТ ЧАЩЕ ВСЕГО В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ:

- a) синдром псевдо-Барттера, потеря солей, вялость, особенно в жаркий период
- b) чаще первые проявления со стороны желудочно-кишечного тракта: частый, зловонный стул с примесью жира, потеря веса, выступающий живот
- c) коклюшеобразный, навязчивый кашель с вязкой, трудноотделяемой мокротой, частые ОРВИ, пневмонии, бронхиты
- d) частый, обильный стул с примесью жира, кашель с вязкой мокротой, частые ОРВИ, пневмонии, эпизоды потери солей

9. КАК ПРОЯВЛЯЕТСЯ МУКОВИСЦИДОЗ НА БОЛЕЕ ПОЗДНИХ ЭТАПАХ, КРОМЕ ПРОЯВЛЕНИЙ СО СТОРОНЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ:

- a) деформация концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол», гайморит, полипозный синусит, цирроз печени, сахарный диабет
- b) цирроз печени, сахарный диабет, реактивный полиартрит, полипозный риносинусит
- c) деформация концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол», цирроз печени, сахарный диабет
- d) цирроз печени, сахарный диабет, полипозный риносинусит

10. В КАКОМ ВОЗРАСТЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВЫСТАВЛЕН ДИАГНОЗ: «МУКОВИСЦИДОЗ»:

- a) в любом, обычно сразу после рождения, так как введен неонатальный скрининг; до взрослого возраста пациенты, которым поставлен диагноз, не доживают
- b) в любом, обычно сразу после рождения, так как введен скрининг, но может быть выставлен и во взрослом возрасте, например, при обследовании мужчин на бесплодие
- c) сразу после рождения, так как сейчас всем пациентам делают скрининг

- d) в зависимости от тяжести течения и времени появления первых симптомов

11. ЧТО ОТНОСИТСЯ К ОСЛОЖНЕНИЯМ МУКОВИСЦИДОЗА:

- a) ателектазы, недостаточность поджелудочной железы, кровохарканье, полипоз носа, легочная гипертензия, мекониевый илеус, цирроз печени
- b) бронхоэктазы, повторные пневмонии, ателектазы, кровохарканье
- c) ателектазы, кровохарканье, полипоз носа, легочная гипертензия, мекониевый илеус, цирроз печени, сахарный диабет, остеопения
- d) экзокринная недостаточность поджелудочной железы

РАЗДЕЛ 3

ДИАГНОСТИКА МУКОВИСЦИДОЗА

КАК ДИАГНОСТИРОВАТЬ МУКОВИСЦИДОЗ?

Для подтверждения диагноза: «Муковисцидоз» необходимо наличие одного или нескольких характерных проявлений заболевания в сочетании с признаками нарушения функции *МВТР* (выявление клинически значимых мутаций гена муковисцидоза или увеличение уровня хлоридов пота). Чаще всего используют диагностические критерии, утвержденные европейскими стандартами и национальным консенсусом (табл. 1).

Таблица 1.

Диагностические критерии согласно европейским стандартам и национальному консенсусу

Положительный результат потового теста		Неонатальная гипертрипсиногемия
<i>и/или</i>		<i>или</i>
две мутации <i>МВТР</i> (<i>CFTR</i>), вызывающие муковисцидоз (согласно базе <i>CFTR-2</i> , http://www.cftr2.org)	и	Характерные клинические проявления, такие как диффузные бронхоэктазы, высев из мокроты значимой для муковисцидоза патогенной микрофлоры (особенно синегнойной палочки), экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей, обструктивная азооспермия

КОГДА В РОССИИ ПОЯВИЛСЯ СКРИНИНГ НА МУКОВИСЦИДОЗ?

Часто симптомы муковисцидоза, особенно в раннем возрасте, можно спутать с другими заболеваниями. Пока не было неонатального скрининга, диагноз зачастую выставляли несвоевременно (нередко в подростковом возрасте). В 1970 году было обнаружено, что у больных муковисцидозом повышается уровень иммунореактивного трипсина (ИРТ) в плазме крови, что послужило толчком к организации массового скрининга новорожденных.

В России скрининг на муковисцидоз введен в 2007 году в рамках национального приоритетного проекта «Здоровье» наряду со скринингом на фенилкетонурию, галактоземию, гипотиреоз и адреногенитальный синдром. Сейчас скрининговая программа значительно расширена и включает в себя 36 заболеваний.

КАКОВ ПРОТОКОЛ СКРИНИНГА НА МУКОВИСЦИДОЗ?

Первый этап во всех протоколах неонатального скрининга — это определение ИРТ в высушенном пятне крови новорожденного, при этом увеличение ИРТ в крови в первую неделю жизни является весьма чувствительным (85–90%), но неспецифичным признаком. Именно поэтому необходимо проведение второго этапа обследования (повторный тест на ИРТ на 3–4-й неделе жизни), что позволяет исключить здоровых детей (табл. 2).

Таблица 2.

Этапы неонатального скрининга в Российской Федерации*

I этап	Определение иммунореактивного трипсина (ИРТ) в высушенной капле крови на 1–2-й день у доношенного (на 7–8-й — у недоношенного) новорожденного
II этап	При положительном результате на I этапе на 21–28-й день жизни проводится повторный тест на ИРТ (ретест)
III этап	При положительном результате неонатального скрининга проводится потовая проба
IV этап	При пограничном результате потовой пробы — прежде всего ДНК-диагностика, затем, по показаниям — определение разности кишечных потенциалов и другие дополнительные методы

* Приказ Минздравсоцразвития РФ от 22.03.2006 № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания» (<https://docs.cntd.ru/document/901974446?ysclid=lvdr4rut48353843106>).

КАКИЕ ВИДЫ ПОТОВОГО ТЕСТА СУЩЕСТВУЮТ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ?

В Российской Федерации на современном этапе используются два метода потового теста.

Классическим методом является прямое определение электролитного состава пота (хлора или натрия) методом пилокарпинового электрофореза по Гибсону и Куку (1959). Нормы приведены в табл. 3. Завышенные показатели хлоридов пота (>150 ммоль/л) также должны вызывать сомнение: необходимо проведение повторного анализа, уточнение деталей сбора первой пробы, тщательная обработка кожи до анализа.

Потовая проба на специальном потовом анализаторе используется в настоящее время чаще, чем классический метод (рис. 18). Результаты этого метода коррелируют с классическим методом, но при этом потовая проба на специальном потовом анализаторе проводится быстрее, позволяет получить результат даже при небольшом количестве пота в образце (3–10 мкл), у ребенка младшего возраста и маленького веса (с 3000 г).

Обязательным условием успешного проведения потового теста является предварительное тщательное очищение кожи пациента, особенно если он долго находился в стационаре.

Таблица 3.

Интерпретация результатов потового теста

Вид потового теста	Отрицательный (нормальные значения), ммоль/л	Пограничный, ммоль/л	Положительный, ммоль/л
Потовый тест по Гибсону–Куку	до 30	30–59	>59 (но не выше 150)
Потовый тест на специальном потовом анализаторе	до 50	50–80	>80 (но не выше 170)



Рис. 18. Потовый анализатор.

КОГДА ТЕСТ МОЖЕТ БЫТЬ ЛОЖНОПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ?

При проведении потового теста возможно получение ложноположительных результатов (до 15% случаев). Это может быть связано как с техническими ошибками в момент проведения, так и наличием другого заболевания или особенностями самого пациента.

Большинство заболеваний, которые приводят к ложноположительному результату, имеют довольно характерную клиническую картину и встречаются редко:

- синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД);
- недостаточность функции надпочечников;
- псевдогипоальдостеронизм;
- синдром Дауна;
- адреногенитальный синдром;
- атопический дерматит;
- синдром Клайнфельтера;
- эктодермальная дисплазия;
- фукозидоз;
- семейный холестатический синдром;
- гликогеноз II типа;
- недостаточность глюкозо-6-фосфатазы;
- гипотиреоз;
- гипопаратиреоз;
- резко выраженная гипотрофия (кахексия);
- нервная анорексия;
- синдром Мориака;
- мукополисахаридоз;
- нефрогенный несахарный диабет;
- хронический панкреатит;
- гипогаммаглобулинемия;
- целиакия.

КОГДА ТЕСТ МОЖЕТ БЫТЬ ЛОЖНООТРИЦАТЕЛЬНЫМ?

При проведении потового теста возможны и ложноотрицательные результаты (до 12% случаев). Ложноотрицательные результаты потового теста могут быть при наличии безбелковых отеков. При купировании отеков потовый тест у таких пациентов может стать положительным.

О ЧЕМ ГОВОРЯТ ПОГРАНИЧНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ПОТОВОГО ТЕСТА?

Пограничные результаты потовой пробы требуют тщательного анализа и проведения повторной пробы и, возможно, дообследования (табл. 4).

Таблица 4.

Пограничные результаты потового теста и их значение

Индивидуальные особенности у людей без муковисцидоза, особенно часто — у взрослых
Неправильная подготовка к пробе (например, недостаточная очистка кожи перед проведением исследования)
Носительство «мягких» мутаций при муковисцидозе

КАКОЙ ПЛАН ДЕЙСТВИЙ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ ПОГРАНИЧНОГО РЕЗУЛЬТАТА ПОТОВОГО ТЕСТА?

При получении пограничного значения потового теста рекомендуются :

- повтор потового теста с использованием по возможности разных методов;
- расширенный ДНК-анализ (секвенирование гена муковисцидоза);
- расширенное клинико-лабораторное и инструментальное обследование: копрологическое исследование и определение активности панкреатической эластазы-1 в кале; посев мокроты или трахеального аспирата (при невозможности сбора материала данными методами — мазок с задней стенки глотки), КТ органов грудной клетки и пазух носа;
- наблюдение врачами в центре муковисцидоза до окончательного подтверждения или исключения диагноза;
- метод определения разности назальных потенциалов или измерение электрического тока в биоптате кишки, отражающие нарушение функции хлорного канала (обычно эти методы используются редко).

КАКИЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ НА МУКОВИСЦИДОЗ?

Молекулярно-генетическое исследование на муковисцидоз проводится:

- новорожденным с положительным скринингом (ИРТ) и положительными или пограничными значениями потовой пробы, мекониевым илеусом;
- людям любого возраста с пограничными значениями потовой пробы;
- пациентам с клиническими проявлениями муковисцидоза (как классического варианта, так и варианта с небольшим количеством проявлений);

- при *CFTR*-ассоциированных заболеваниях: панкреатит, врожденное двустороннее отсутствие семявыносящего протока/обструктивная азооспермия;
- родственникам пациентов с муковисцидозом для определения статуса носительства (по желанию);
- женщинам после рождения первого ребенка с муковисцидозом или во время последующей беременности при наличии ребенка с муковисцидозом;
- плоду на 10–12-й неделе при подозрении на муковисцидоз (при наличии сибса с муковисцидозом) или обнаружении гиперэхогенного кишечника при УЗИ;
- донорам гамет и эмбрионов в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку (ИКСИ), внутриматочной инсеминации;
- супружеским парам с высоким генетическим риском муковисцидоза, желающим пройти экстракорпоральное оплодотворение для предотвращения рождения ребенка с муковисцидозом

КАКИЕ ЭТАПЫ В ПРОВЕДЕНИИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ?

Молекулярно-генетическая диагностика обычно проводится в несколько этапов.

Первый этап — поиск наиболее частых вариантов мутаций (для популяции, к которой относится обследуемый). Если на первом этапе не выявлены мутации, это не является основанием для снятия диагноза: «Муковисцидоз». Следует продолжить ДНК-диагностику.

Второй этап — расширенный поиск более редких вариантов с использованием секвенирования по Сэнгеру или высокопроизводительного секвенирования генома (*MPS/NGS*). Этот метод обязательно применяется при назначении терапии *MBTP*-модуляторами для полной расшифровки генома и исключения наличия комплексных аллелей, влияющих на эффективность терапии.

Третий этап. Секвенированием и другими обычными сканирующими методами можно определить нарушения последовательности гена, незначительные по протяженности: нуклеотидные замены, небольшие делеции/инсерции. Однако перестройки, охватывающие несколько экзонов/интронов, такими методами не выявляются, поэтому используются мультиплексная лигазная зондовая амплификация (*multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA*) либо количественная флуоресцентная мультиплексная полимеразная цепная реакция (ПЦР) (*quantitative fluorescent polymerase chain reaction, QFMP*).

КАК ВЫЯВИТЬ НАЛИЧИЕ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТА С МУКОВИСЦИДОЗОМ?

Для диагностики панкреатической недостаточности (табл. 5) пациентам с подозрением на муковисцидоз рекомендуется копрологическое исследование с определением нейтрального жира и изучение активности панкреатической эластазы-1 в кале. Если у пациента с муковисцидозом функция поджелудочной железы сохранна, то определение уровня панкреатической эластазы-1 в кале проводится ежегодно.

Таблица 5.

Степень панкреатической недостаточности

Степень	Показатели теста
Легкая	100–200 мкг/г
Средняя	50–100 мкг/г
Тяжелая	<50 мкг/г

КАКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПРОВОДЯТ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И В ПРОЦЕССЕ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С МУКОВИСЦИДОЗОМ?

Всем пациентам с муковисцидозом рекомендовано проведение общего (клинического) анализа крови (ОАК) для оценки воспалительного процесса, контроля терапии и в качестве одного из показателей при комплексной оценке нутритивного статуса.

В ОАК исследуют уровень общего гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарную формулу, морфологию эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов; определяют цветовой показатель, размеры эритроцитов; проводят исследование скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Анализ проводится в среднем 1 раз в 3 или 6 месяцев (при обострении — обязательно).

Не реже 1–2 раза в год (при необходимости чаще) рекомендовано проведение общего анализа мочи всем пациентам с муковисцидозом (при первичной диагностике и при наблюдении) для выявления поражения почек.

При проведении биохимического анализа крови пациентам с муковисцидозом показано определение общего белка, альбумина, определение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), уровня холестерина, триглицеридов, натрия, калия, хлоридов, амилазы, липазы, общего, свободного и связанного билирубина, С-реактивного белка (СРБ). Биохимический анализ проводят 1 раз в год (по показа-

ниям — чаще) с целью контроля функций поджелудочной железы, печени, электролитного обмена и уровня хронического воспаления; 1 раз в год — уровень витамина D. По показаниям при обострении исследуют уровни ферритина, D-димера, прокальцитонина и СРБ, креатинина, аммиака.

Всем пациентам с муковисцидозом при первичной диагностике рекомендовано выполнение коагулограммы. Это исследование проводится также при наличии цирроза печени 1 раз в 3–6 месяцев с целью контроля белковосинтетической функции печени и своевременного предотвращения геморрагических осложнений. Коагулограмму выполняют также при диагностике и терапии мекониевого илеуса, перед хирургическими вмешательствами и постановкой порт-системы.

— ЧТО ОБЫЧНО ВЫЯВЛЯЕТСЯ В АНАЛИЗАХ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ?

В ОАК нарушений вне периода обострений обычно не наблюдается, иногда отмечается снижение гемоглобина. В биохимическом анализе крови у пациентов с муковисцидозом могут наблюдаться явления холестаза (повышение ЩФ, реже увеличение ГГТ). При циррозе печени отмечается снижение общего белка и альбумина, увеличение трансаминаз, аммиака, креатинина.

— КАКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОМ И БИОХИМИЧЕСКОМ АНАЛИЗАХ КРОВИ ОТМЕЧАЮТСЯ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ?

В период обострения в анализах крови (ОАК) отмечаются признаки воспалительного процесса, в ОАК — увеличение количества лейкоцитов, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ. В биохимическом анализе — повышение СРБ, прокальцитонина, ферритина.

— КАК ЧАСТО НУЖНО ПРОВОДИТЬ АНАЛИЗЫ НА ПСЕВДО-БАРТТЕРА СИНДРОМ?

Контроль анализов крови (электролиты: калий, натрий и хлор) при подозрении на псевдо-Барттера синдром проводится по показаниям. Особенно внимательно нужно следить за состоянием детей младшего возраста, в том числе в жаркое время года.

При подозрении на псевдо-Барттера синдром у пациентов с муковисцидозом и при контроле терапии рекомендуется проводить исследования кислотно-основного состояния и газов крови, уровня буферных веществ в крови, уровней натрия, калия, хлора.

КАК ЧАСТО ПРОВОДИТЬ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОКРОТЫ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ?

Микробиологическое исследование проводится всем пациентам с муковисцидозом (или подозрением на муковисцидоз) минимум 1 раз в 3 месяца. Кроме того, проводится контрольное микробиологическое исследование через 7–10 дней от начала терапии, после курса антимикробной терапии, при госпитализации или с целью оценки эффективности эрадикации при первичном высеве *P. aeruginosa* и другой грам-отрицательной флоры. В период проведения эрадикационной терапии при наличии хронической грамотрицательной антибиотикорезистентной флоры микробиологическое исследование проводится 1 раз в месяц с целью оценки эффективности элиминации возбудителей.

КАКИЕ ЕСТЬ МЕТОДЫ СБОРА МОКРОТЫ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ?

Для микробиологического исследования собирается обычно мокрота (оптимальный вариант) или фаринготрахеальный аспират, допускается использование в исключительных ситуациях (для младенцев) орофарингеального мазка для идентификации микроорганизмов и определения чувствительности выделенной микрофлоры. При проведении трахеобронхоскопии исследуется также жидкость бронхоальвеолярного лаважа. У детей с полипозным синуситом можно исследовать глубокий мазок при риноскопии.

КАКИЕ МИКРООРГАНИЗМЫ ЧАЩЕ ПРИВОДЯТ К ТЯЖЕЛОМУ ТЕЧЕНИЮ МУКОВИСЦИДОЗА?

Как правило, дети с ростом в мокроте *S. aureus* и *H. influenzae* имеют менее выраженные легочные проявления муковисцидоза, чем дети с MRSA или грамотрицательной флорой *P. aeruginosa*, *Achromobacter spp.* Выраженные легочные проявления и ухудшение состояния пациента наблюдаются также при присоединении *B. cepacia complex* и нетуберкулезных микобактерий.

КАКИЕ МИКРООРГАНИЗМЫ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВЫСЕВАЮТСЯ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ?

Самыми распространенными микроорганизмами, которые характерны для муковисцидоза, являются *Staphylococcus aureus*, метициллин-резистентный стафилококк (MRSA), *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex*, *Stenotrophomonas maltophilia*,

Achromobacter spp. (рис. 19). В ряде случаев при тяжелом течении заболевания необходимо также сделать анализ на нетуберкулезные микобактерии.

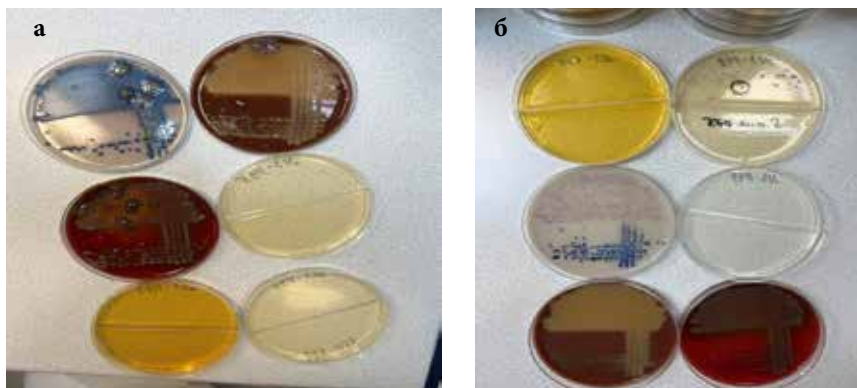


Рис. 19. Рост штаммов: а — синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa* muc); б — метициллинрезистентного золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*, MRSA). (Источник: фотография А.В. Лазаревой).

КАКИЕ ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ, И КАК ПРАВИЛЬНО СОБРАТЬ АНАЛИЗ?

Анализ на нетуберкулезные микобактерии проводится чаще в подростковом возрасте по следующим показаниям:

- отрицательная клиническая и/или рентгенологическая динамика при отсутствии новых патогенов;
- отсутствие эффекта от проводимой антибактериальной терапии.

Например, если у ребенка стабильно высевается только *S. aureus*, но при этом состояние ребенка ухудшается, а антибактериальная терапия согласно чувствительности микрофлоры не приносит положительного результата, то нужно сдать анализ на нетуберкулезные микобактерии. Для данного исследования необходимо сдать анализ мокроты, реже используется трахеальный аспират или бронхоальвеолярный лаваж при бронхоскопии (орофарингальный мазок неинформативен). Анализ берется трехкратно (например, 3 дня подряд по утрам). Исследование проводится не менее чем 1 раз в год, при проведении активной фазы лечения — 1 раз в месяц.

КАКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕОБХОДИМЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО БРОНХОЛЕГОЧНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА?

Присоединение грибковой инфекции рода *Aspergillus* (род плесневых грибов) также значительно ухудшает состояние пациента и прогноз течения заболевания, особенно если вовремя не проводится адекватная

противогрибковая терапия. Для диагностики аллергического бронхолегочного аспергиллеза необходимо определять:

- 1) общий иммуноглобулин (Ig) E (обычно повышен в несколько раз);
- 2) специфические IgE и IgG к *Aspergillus fumigates* и *Aspergillus niger*;
- 3) при подозрении на хронический аспергиллез дополнительно делают анализ на уровень галактоманнана в крови (метаболит *Aspergillus fumigates*).

КАК ДИАГНОСТИРОВАТЬ НАРУШЕНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ И МУКОВИСЦИДОЗ-ЗАВИСИМЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ?

Раньше считалось, что сахарный диабет развивается при муковисцидозе чаще в подростковом возрасте. Однако в настоящее время средний возраст диагностики нарушений толерантности к глюкозе и муковисцидоз-зависимого сахарного диабета сильно снизился. Поэтому исследование уровня глюкозы в крови рекомендовано всем пациентам с муковисцидозом с возраста 6 месяцев. Кроме того, для диагностики муковисцидоз-зависимого сахарного диабета используется оральный глюкозотолерантный тест с нагрузкой глюкозой (1,75 г глюкозы/кг, не более 75 г).

Использование показателей гликированного гемоглобина (hemoglobin A1c, HbA1c) в качестве скрининг-теста не рекомендуется в связи с недостаточной информативностью для пациентов с муковисцидозом.

ПОЧЕМУ БОЛЬНЫМ МУКОВИСЦИДОЗОМ НЕОБХОДИМО КОНТРОЛИРОВАТЬ УРОВЕНЬ ЖИРОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ?

В связи с тем, что при муковисцидозе имеется нарушение усвоения жиров, жирорастворимые витамины из пищи также в большинстве случаев усваиваются плохо или совсем не усваиваются. Поэтому каждый год необходимо измерять уровень 25-ОН витамина D в крови. *Нормальным считается уровень более 30 нг/мл (75 нмоль/л) и менее 100 нг/мл (250 нмоль/л). Дополнительно 1 раз в год рекомендуется контролировать уровень жирорастворимых витаминов (А, Е, К) и витамина В₁₂ в сыворотке крови.*

КАКИЕ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПРОВОДЯТ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И В ПРОЦЕССЕ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С МУКОВИСЦИДОЗОМ?

Основные инструментальные методы диагностики при наблюдении больных с муковисцидозом, следующие:

- УЗИ брюшной полости с определением состояния кровотока в сосудах печени (доплерография сосудов печени);
- эхокардиографическое исследование (Эхо-КГ);
- фиброэластометрия;
- компьютерная томография придаточных пазух носа (КТ ППН);
- компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК);
- функция внешнего дыхания (ФВД); бодиплетизмография по показаниям;
- эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС);
- бронхоскопия проводится редко (при выраженном мукостазе, ателектазе, отсутствии эффекта от проводимой антибактериальной терапии).

КАКИЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ РЕНТГЕНОГРАФИИ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ?

Чаще для динамического наблюдения за пациентами с муковисцидозом рекомендуется проведение КТ ОГК, так как метод является наиболее информативным (рис. 20). Однако если нет технической возможности проведения КТ ОГК, то пациентам может быть проведена рентгенография ОГК для определения характера и объема поражения легочной ткани. КТ ОГК иногда используется в диагностическом поиске при подозрении на муковисцидоз.

В настоящее время рентгенографию ОГК пациентам с муковисцидозом практически не делают, так как она недостаточно информативна для точного описания характера изменений в легких.



* На рентгенограмме легкие эмфизематозны. Свежих очагово-инфильтративных изменений нет. Пневматизация легочной ткани, неравномерная из-за чередования участков уплотнения и долькового вздутия. Просветы бронхов деформированы, диффузно расширены, с множественными бронхоэктазами, дистальные их отделы заполнены мукоидным секретом. Пневмосклеротические изменения преимущественно в проекции средней доли и язычковых сегментов.

Рис. 20. Рентгенограмма органов грудной клетки*.
(Собственный архив О.И. Симоновой).

КАКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЧАЩЕ ВСЕГО ВИДНЫ НА КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ?

КТ ОГК рекомендовано всем пациентам с подозрением на муковисцидоз и пациентам с муковисцидозом с целью определения характера и объема поражения легочной ткани. На КТ ОГК при муковисцидозе часто выявляются деформация и усиление легочного рисунка, пневмофиброз, перибронхиальная инфильтрация, бронхоэктазы, могут быть ателектазы, буллы (рис. 21).

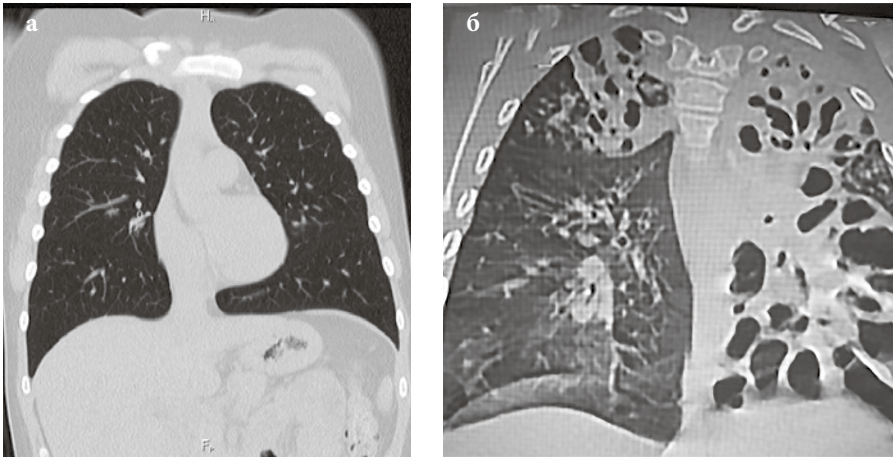


Рис. 21. Компьютерная томограмма органов грудной клетки: а — вариант нормы; б — при тяжелом течении муковисцидоза*

(Собственный архив О.В. Кустовой, О.И. Симоновой).

* Отмечаются перибронхиальные изменения в верхней доле правого легкого, преимущественно на уровне ее заднего сегмента, на остальном протяжении легочных полей сохраняется значительная деформация легочного рисунка с наличием распространенных бронхо- и бронхиолоэктазов различной формы и величины. Наиболее грубые изменения имеются в нижней доле и язычковых сегментах левого легкого, где на фоне уплотнения легочной ткани прослеживаются грубые, сближенные между собой кистовидные бронхоэктазы. Кроме того, значительная деформация просветов бронхов по типу варикозных бронхоэктазов с признаками перибронхиального фиброза легочной ткани имеется в S2, 3 верхней доле и средней доле правого легкого. Большая часть расширенных бронхов заполнена мукоидным секретом, стенки их неравномерно утолщены, на остальном протяжении легочных полей пневматизация легочной ткани неравномерно повышена. Междолевая плевра с обеих сторон утолщена. Сосудистый рисунок усилен. Просвет трахеи и главных бронхов не изменен. Органы средостения несколько смещены влево. Внутрigrудные лимфатические узлы множественные, увеличены в размерах до 10 мм, структура их без дополнительных включений. Жидкости в плевральных полостях нет.

КОГДА И КАК ЧАСТО БОЛЬНЫМ МУКОВИСЦИДОЗОМ ПРОВОДЯТ КОМПЬЮТЕРНУЮ ТОМОГРАФИЮ ПРИДАТОЧНЫХ ПАЗУХ НОСА?

КТ ППН рекомендована для первичной оценки патологического процесса в околоносовых пазухах, выявления полипов и при подготовке к оперативному лечению (рис. 22, 23). Проводится КТ ППН 1 раз в 1–2 года, по показаниям — чаще.

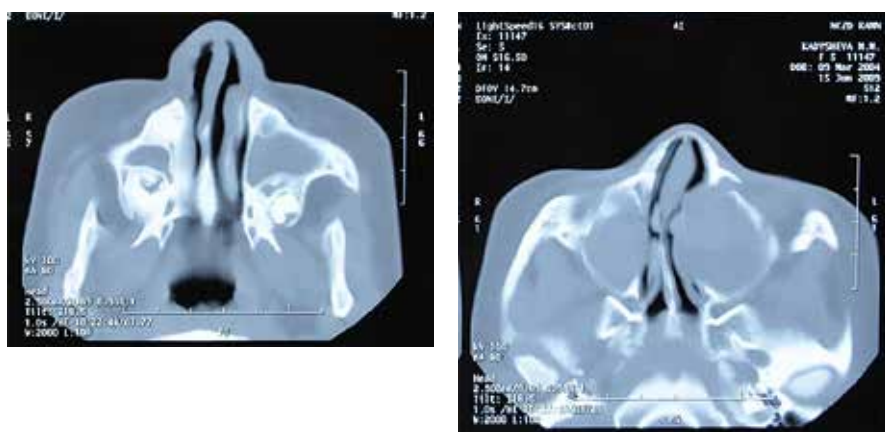


Рис. 22. На томограмме придаточных пазух носа определяется полипозный пансинусит.
(Собственный архив О.В. Кустовой, О.И. Симоновой).

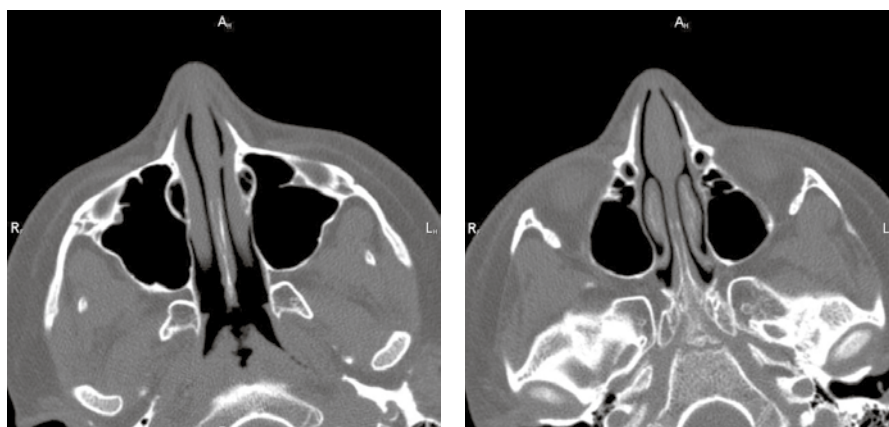


Рис. 23. Компьютерная томография придаточных пазух носа у условно здорового ребенка.
(Собственный архив О.В. Кустовой, О.И. Симоновой).

КАКИЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ДЕНСИТОМЕТРИИ, И КАК ОНА ПРОВОДИТСЯ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ?

В связи с тем, что при муковисцидозе часто снижается минеральная плотность костей, показано регулярное проведение денситометрии. При этом исследование минеральной плотности костей проксимального отдела бедра у детей не проводится, поскольку плотность этих костей сильно отличается у разных детей. Детям с муковисцидозом с 0 лет показана рентгеноденситометрия (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) поясничного отдела позвоночника в переднезадней проекции, с 3 лет по показаниям — по программе «все тело», исключая из расчетов голову.

Определение исходной минеральной плотности костей показано детям старше 8 лет, но может быть проведено и раньше, при наличии факторов риска:

- индекс массы тела <90% от нормы;
- объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха (ОФВ1) <50%;
- длительная (3 месяца и более) терапия пероральными системными кортикостероидами;
- гипогонадизм, задержка полового созревания;
- низкоэнергетические переломы в анамнезе.

Для оценки динамики минеральной плотности костей на фоне лечения остеопороза рекомендовано проводить рентгеноденситометрию (DXA) 1 раз в 6–12 месяцев у детей старше 8 лет и 1 раз в 12 месяцев у взрослых.

КОГДА И КАК ЧАСТО ПРОВОДЯТ ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ, И КАКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЧАЩЕ ВСЕГО ВИДНЫ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ?

ФВД у детей проводят обычно с 5–6 лет, когда ребенок уже может выполнить маневр форсированного выдоха. При муковисцидозе спирометрию рекомендовано проводить 1 раз в 3 месяца, по показаниям — чаще. На ФВД чаще всего выявляются комбинированные нарушения вентилиации (в зависимости от объема и характера поражения бронхиального дерева). При этом оцениваются показатели ОФВ1 и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ).

НУЖНО ЛИ ИССЛЕДОВАТЬ УРОВЕНЬ КИСЛОРОДА В КРОВИ?

Всем пациентам с подозрением на муковисцидоз и с муковисцидозом при каждой госпитализации показано проведение пульсоксиметрии и/или исследование газового состава крови. Пациентам, особенно при наличии выраженного бронхолегочного процесса, рекомендовано иметь пульсоксиметр дома, чтобы своевременно выявлять падение оксигенации, начало обострения хронического бронхолегочного процесса и степень дыхательной недостаточности, требующей подключения оксигенотерапии.

КАК МОЖНО ОЦЕНИТЬ УРОВЕНЬ ФИБРОЗА В ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТА С МУКОВИСЦИДОЗОМ?

Изменения в печени при муковисцидозе можно увидеть при УЗИ печени. Для оценки степени фиброза по шкале METAVIR рекомендовано проведение фиброэластометрии печени, согласно которой F0 — отсут-

ствии фиброза ($\leq 5,8$ кПа), F1 — фиброз порталных трактов (слабый фиброз) (5,9–7,2 кПа), F2 — фиброз с немногочисленными септами (умеренный фиброз) (7,3–9,5 кПа), F3 — фиброз с многочисленными септами (выраженный фиброз) (9,6–12,5 кПа), F4 — цирроз печени ($> 12,5$ кПа).

КАКИЕ УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ИСПОЛЬЗУЮТ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ?

Всем пациентам с муковисцидозом рекомендовано УЗИ органов брюшной полости и печени. Особое внимание при этих исследованиях уделяют структуре поджелудочной железы и изменениям в печени. При муковисцидозе рекомендовано также определять тип кровотока в печени (доплерография сосудов порталной системы, дуплексное сканирование сосудов печени).

ЕСТЬ ЛИ НЕОБХОДИМОСТЬ ОБСЛЕДОВАТЬ СЕРДЦЕ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ?

При муковисцидозе, особенно при выраженном поражении бронхолегочной системы, возможно развитие легочной гипертензии и формирование легочного сердца. Именно поэтому в протокол регулярных обследований входит эхокардиографическое исследование (Эхо-КГ) с доплеровским анализом (измерение градиента давления на легочной артерии).

КАКИЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ИСПОЛЬЗУЮТ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ?

Трахеобронхоскопия редко используется при муковисцидозе и только по строгим показаниям. Чаще всего с целью расправить ателектаз доли (при неэффективности консервативной терапии). При проведении трахеобронхоскопии проводится микробиологическое исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа.

Эндоскопическая эндоназальная ревизия полости носа проводится детям с муковисцидозом при осмотре оториноларингологом (ЛОР-врач) по показаниям: обычно при необходимости оценки степени назального полипоза и уточнения необходимости хирургического лечения (или оценки результатов такого лечения).

Эзофагогастродуоденоскопия проводится всем пациентам с циррозом печени для контроля варикозного расширения вен пищевода 1 раз в 6–12 месяцев; при подозрении на эрозивно-язвенные поражения, гастроэзофагеальный рефлюкс, воспалительные заболевания слизистой пищевода и желудка с регулярностью 1 раз в год (по показаниям — чаще).

С КАКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПРОВОДИТСЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МУКОВИСЦИДОЗА?

Дифференциальный диагноз: «Муковисцидоз» чаще проводится со следующими болезнями:

- врожденные аномалии и пороки развития бронхиального дерева;
- туберкулез легких;
- саркоидоз;
- иммунодефицитные состояния (с респираторными симптомами);
- первичная цилиарная дискинезия;
- синдром мальабсорбции различной этиологии.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ К РАЗДЕЛУ 3

1. ДИАГНОЗ: «МУКОВИСЦИДОЗ» МОЖЕТ БЫТЬ ПОСТАВЛЕН ПРИ НАЛИЧИИ (НЕСКОЛЬКО ВАРИАНТОВ ОТВЕТА):

- a) положительного результата потового теста однократно на аппарате у ребенка в возрасте 1 года, периодических болей в животе (стул регулярный, оформленный, других проявлений нет). Неонатальный скрининг не проводился
- b) дважды положительного потового теста на специальном потовом анализаторе и методом по Гибсону–Куку
- c) положительного результата потового теста и неонатальной гипертрипсиногемии
- d) двух мутаций *МВТР*, вызывающих муковисцидоз, и характерных клинических проявлений

2. КАКИЕ ЭТАПЫ СКРИНИНГА НА МУКОВИСЦИДОЗ ПРИНЯТЫ НА ДАННЫЙ МОМЕНТ В РОССИИ:

- a) определение ИРТ на 4–5-й день: при положительном результате проводится потовая проба, при пограничном результате потовой пробы — ДНК-диагностика и другие обследования
- b) определение ИРТ на 1–2-й день: при положительном ИРТ — повтор на 21–28-й день (при положительном результате проводится потовая проба, при пограничном результате потовой пробы — ДНК-диагностика и другие обследования)
- c) определение ИРТ на 4–5-й день: при положительном ИРТ — повтор на 21–28-й день (при положительном результате проводится потовая проба, при отрицательном результате потовой пробы — ДНК-диагностика)

- d) определение ИРТ на 2–3-й день: при пограничном ИРТ — повтор на 18–21-й день (при положительном результате проводится потовая проба, при пограничном результате потовой пробы — ДНК-диагностика и другие обследования)

3. КОГДА ПОТОВЫЙ ТЕСТ МОЖЕТ БЫТЬ ЛОЖНОПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ:

- a) при циррозе печени, бронхиальной астме, целиакии, резко выраженной гипотрофии (кахексии)
- b) при недостаточности функции надпочечников, сахарном диабете, бронхиальной астме
- c) при резко выраженной гипотрофии (кахексии), атопическом дерматите, врожденных пороках легких, иммунодефиците
- d) при недостаточности функции надпочечников, целиакии, резко выраженной гипотрофии (кахексии), атопическом дерматите

4. ЧТО ОЗНАЧАЮТ ПОГРАНИЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПОТОВОГО ТЕСТА:

- a) могут быть вызваны неправильной подготовкой к пробе, недостаточной очисткой кожи перед проведением исследования, носительством «мягких» мутаций. Обязательно дообследование и повторная проба
- b) как правило, это ошибка проведения теста, и диагноз может быть снят. Повтор рекомендуется через год
- c) могут вызываться неправильной подготовкой к пробе, недостаточной очисткой кожи перед проведением исследования, носительством «мягких» мутаций. Повторную пробу нет смысла проводить, рекомендовано секвенирование гена муковисцидоза
- d) как правило, это индивидуальная особенность человека при муковисцидозе, чаще встречается в детском возрасте. Повторную пробу не делают, диагноз подтверждают генетическим исследованием

5. В КАКИХ СЛУЧАЯХ НЕОБХОДИМО ПРОВЕДЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ НА МУКОВИСЦИДОЗ:

- a) обязательно всем детям с муковисцидозом и родственникам для подтверждения диагноза
- b) всем новорожденным с положительным или пограничным скринингом на муковисцидоз для подтверждения диагноза
- c) новорожденным с положительным скринингом и положительными или пограничными значениями потовой пробы, мекониевым илеусом, при пограничных значениях потовой пробы — в любом

возрасте, пациентам с клиническими проявлениями муковисцидоза

- d) любому пациенту с подозрением на муковисцидоз для подтверждения диагноза, всем новорожденным с положительным или пограничным скринингом на муковисцидоз для подтверждения диагноза

6. КАКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОВОДЯТ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ:

- a) копрологическое исследование с определением нейтрального жира и определение активности панкреатической эластазы-1 в кале
- b) единственный способ определить наличие и степень панкреатической недостаточности при муковисцидозе — копрологическое исследование с определением нейтрального жира
- c) панкреатическая недостаточность при муковисцидозе определяется по дозировке ферментов поджелудочной железы, которые необходимо принимать пациенту
- d) определение уровня панкреатической эластазы-1 в крови

7. КАКИЕ АНАЛИЗЫ НЕОБХОДИМО КОНТРОЛИРОВАТЬ У ПАЦИЕНТА С МУКОВИСЦИДОЗОМ ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ПСЕВДО-БАРТТЕРА СИНДРОМ:

- a) исследование уровня натрия и калия в крови, пульсоксиметрия
- b) исследование кислотно-основного состояния и газов крови, потовый тест
- c) биохимический анализ крови, анализ крови на гормоны щитовидной железы
- d) исследование кислотно-основного состояния и газов крови, уровня буферных веществ в крови, уровней натрия, калия, хлора

8. КАК ПРАВИЛЬНО СОБРАТЬ МАТЕРИАЛ ДЛЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СОДЕРЖИМОГО БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ НА ПАТОГЕННЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ (НЕСКОЛЬКО ВАРИАНТОВ ОТВЕТА):

- a) любой доступный вариант — мокрота, орофарингеальный мазок или мазок из носа
- b) оптимальный вариант — мокрота или фаринготрахеальный аспират
- c) при проведении трахеобронхоскопии исследуется жидкость бронхоальвеолярного лаважа. У детей с полипозным синуситом можно исследовать глубокий мазок при риноскопии
- d) оптимальный вариант — мокрота или орофарингеальный мазок. Можно использовать мазок из носа

9. КАКИЕ МИКРООРГАНИЗМЫ В БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЕ ПАЦИЕНТА С МУКОВИСЦИДОЗОМ ЧАЩЕ ВСЕГО ВСТРЕЧАЮТСЯ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ:

- a) *B. ceracia complex* и нетуберкулезные микобактерии, *S. aureus* и *H. influenzae*, MRSA или грамотрицательная флора (*P. aeruginosa*, *Achromobacter spp.*)
- a) *S. aureus* и *H. influenzae*, MRSA или грамотрицательная флора (*P. aeruginosa*, *Achromobacter spp.*)
- a) MRSA или грамотрицательная флора (*P. aeruginosa*, *Achromobacter spp.*). Выраженные легочные проявления и ухудшение состояния пациента наблюдается также при присоединении *S. aureus* и *H. influenzae*
- a) MRSA или грамотрицательная флора (*P. aeruginosa*, *Achromobacter spp.*). Выраженные легочные проявления и ухудшения состояния пациента наблюдаются также при присоединении *B. ceracia complex* и нетуберкулезных микобактерий

10. С КАКОЙ ЦЕЛЬЮ ПАЦИЕНТАМ С МУКОВИСЦИДОЗОМ ПРОВОДЯТ ОРАЛЬНЫЙ ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНЫЙ ТЕСТ:

- a) для диагностики нарушений толерантности к глюкозе и муковисцидоз-зависимому сахарному диабету
- b) для диагностики сахарного диабета 2-го типа, который часто сопутствует муковисцидозу
- c) для диагностики нарушений работы поджелудочной железы и печени при муковисцидозе
- d) для диагностики нарушений толерантности к глюкозе (сахарный диабет при муковисцидозе в детском возрасте не развивается)

11. КАКИЕ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ:

- a) УЗИ брюшной полости и почек, Эхо-КГ, КТ ППН и КТ ОГК, ФВД, ЭГДС, бронхоскопия с санацией бронхиального дерева
- b) УЗИ брюшной полости, Эхо-КГ, фиброэластометрия, КТ ППН и КТ ОГК, ФВД, ЭГДС, магнитно-резонансная томография (МРТ) головы
- c) УЗИ брюшной полости, Эхо-КГ, фиброэластометрия, КТ ППН и КТ ОГК, МРТ органов грудной клетки, ФВД, ЭГДС
- d) УЗИ брюшной полости, Эхо-КГ, фиброэластометрия, КТ ППН и КТ ОГК, ФВД, ЭГДС

12. КАКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НА КТ ОГК ХАРАКТЕРНЫ ДЛЯ МУКОВИСЦИДОЗА:

- a) пневмофиброз, симптом матового стекла, перибронхиальная инфильтрация, бронхоэктазы, могут быть ателектазы, буллы
- b) деформация и усиление легочного рисунка, сотовое легкое, множественные кисты, пневмофиброз, перибронхиальная инфильтрация, бронхоэктазы
- c) деформация и усиление легочного рисунка, пневмофиброз, перибронхиальная инфильтрация, бронхоэктазы, могут быть ателектазы, буллы
- d) признаки эмфиземы, пневмофиброз, перибронхиальная инфильтрация, бронхоэктазы, могут быть ателектазы, буллы

13. КАК ЧАСТО И С КАКОГО ВОЗРАСТА ПАЦИЕНТАМ С МУКОВИСЦИДОЗОМ ПРОВОДЯТ ФВД:

- a) ФВД у детей проводят обычно с 5–6 лет, когда ребенок уже может выполнить маневр форсированного выдоха. При муковисцидозе спирометрию рекомендовано проводить 1 раз в 3 месяца, по показаниям — чаще
- b) ФВД у детей проводят обычно с 9–10 лет, когда ребенок уже может выполнить маневр форсированного выдоха. При муковисцидозе спирометрию рекомендовано проводить 1 раз в 3 месяца, по показаниям — чаще
- c) ФВД у детей проводят обычно с 5–6 лет, когда ребенок уже может выполнить маневр форсированного выдоха. При муковисцидозе спирометрию рекомендовано проводить 1 раз в год
- d) ФВД у детей проводят обычно с 3–4 лет, когда ребенок уже может выполнить маневр форсированного выдоха. При муковисцидозе спирометрию рекомендовано проводить 1 раз в год

14. КАК ОЦЕНИТЬ УРОВЕНЬ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ:

- a) для оценки уровня фиброза печени рекомендовано проведение УЗИ органов брюшной полости с доплерографией
- b) для оценки уровня фиброза печени рекомендовано проведение МРТ печени
- c) для оценки степени фиброза по шкале METAVIR рекомендовано проведение фиброэластометрии печени
- d) для оценки уровня фиброза печени рекомендовано проведение УЗИ органов брюшной полости

15. В КАКИХ СЛУЧАЯХ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ НЕОБХОДИМО ПРОВЕДЕНИЕ ТРАХЕОБРОНХОСКОПИИ:

- a) трахеобронхоскопия используется при муковисцидозе 1 раз в год для санации бронхиального дерева
- b) трахеобронхоскопия редко используется при муковисцидозе и только по строгим показаниям. Чаще всего с целью расправить ателектаз доли (при неэффективности консервативной терапии)
- c) трахеобронхоскопия используется при муковисцидозе при каждой госпитализации для санации бронхиального дерева и более точной микробиологической диагностики
- d) трахеобронхоскопия не используется при муковисцидозе

РАЗДЕЛ 4

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ МУКОВИСЦИДОЗА

КАКИЕ ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ МУКОВИСЦИДОЗА?

Основные цели лечения пациентов с муковисцидозом — обеспечение максимально высокого качества жизни и профилактика осложнений. Для этого необходимо предупреждать и лечить обострения хронического инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе, а также обеспечить нормальную работу желудочно-кишечного тракта, медикаментозно компенсировать недостаточность функции поджелудочной железы, чтобы ребенок рос и развивался согласно физиологическим нормам.

Необходимо также обеспечить профилактику и лечение таких осложнений, как синдром псевдо-Барттера, мекониевый илеус, муковисцидоз-связанный сахарный диабет, цирроз печени, желчнокаменная болезнь, полипозный риносинусит, белково-энергетическая недостаточность, кровохаркание, легочные кровотечения, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и верхней трети желудка и др.

НУЖНО ЛИ НАЧИНАТЬ ЛЕЧЕНИЕ, ЕСЛИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ БОЛЕЗНИ НЕТ, А ДИАГНОЗ ПОДТВЕРЖДЕН ПОСЛЕ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА?

После введения обязательного неонатального скрининга на муковисцидоз часто наблюдаются ситуации, когда на момент постановки диагноза в возрасте 2–3 месяцев ребенок еще может не иметь ярких

клинических проявлений муковисцидоза. Тогда таким пациентам обязательно необходимы регулярное наблюдение педиатра и специалиста по муковисцидозу (в специальном центре муковисцидоза по месту жительства), регулярный контроль всех анализов. Одновременно на этом этапе наблюдения заранее показано обучение родителей и членов семьи навыкам ухода за ребенком (особенности питания, обучение занятиям кинезитерапии, проведение ингаляционной, муколитической терапии), так как нарушение эвакуации вязкой мокроты на первых этапах может не сопровождаться кашлем в связи с недостаточно развитым кашлевым рефлексом у маленьких детей.

КАКОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕОБХОДИМО ПАЦИЕНТУ С МУКОВИСЦИДОЗОМ?

Лечение муковисцидоза должно быть комплексным. Оно состоит из двух частей — медикаментозной и немедикаментозной.

- Диета и панкреатические ферменты (заместительная терапия недостаточности функции поджелудочной железы).
- Муколитическая терапия — для разжижения вязкой мокроты.
- Антибактериальная терапия — купирование и профилактика бактериального обострения в бронхолегочной системе.
- Кинезитерапия и лечебная физкультура, спортивная активность — поддерживать легкие в «чистом» состоянии, развивать дыхательные мышцы, вести активный образ жизни.
- Витаминотерапия — дотация жирорастворимых витаминов А, D, Е и К.
- Терапия осложнений.
- Таргетная терапия — патогенетическая терапия муковисцидоза для восстановления работы хлорного канала.

КАКАЯ МУКОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРОВОДИТСЯ ПАЦИЕНТАМ С МУКОВИСЦИДОЗОМ?

Муколитическая терапия важна в связи с тем, что при муковисцидозе вязкая мокрота плохо выводится из легких самостоятельно, застой мокроты приводит к инфицированию бактериями и развитию обострений в бронхолегочной системе. Муколитическая терапия показана всем пациентам с муковисцидозом с целью уменьшения вязкости мокроты и облегчения ее эвакуации. Муколитики предпочтительно использовать ингаляционно. После применения муколитиков обязательно проводить кинезитерапию для эвакуации мокроты. Перед сеансом кинезитерапии, особенно при наличии бронхообструкции, рекомендуется сначала провести ингаляцию бронхолитика, а потом муколитика.

В клинической практике для муколитической терапии используются:

- **дорназа альфа** — препарат, разработанный специально для пациентов с муковисцидозом, который разрывает водородные связи молекул ДНК в мокроте и эффективно разжижает ее на длительный срок. Препарат относится к группе так называемых ферментных (протеолитических) муколитиков, что позволяет использовать его в составе базисной терапии в постоянном режиме с момента постановки диагноза. Следует отметить, что из муколитиков протеолитического ферментного происхождения, разрешенных на сегодняшний день для лечения муковисцидоза, можно использовать только дорназу альфа. Препарат обычно применяется 1 раз в день, при наличии полипов в придаточных пазухах носа или тяжелом течении заболевания — 2 раза в день;
- **маннитол** в форме порошка, который содержится в капсуле, для ингаляций показан с 6 лет. Препарат улучшает мукоцилиарный клиренс и способствует гидратации слизи. При вдыхании маннитола создается осмотический градиент, который облегчает движение воды в просвет дыхательных путей, увеличивая тем самым объем жидкости на поверхности дыхательных путей и улучшая выведение слизи. Маннитол применяется через специальный ингалятор, что значительно быстрее, чем обычные ингаляции, поэтому маннитол особенно любят подростки, которые устали от длительной постоянной ингаляционной терапии. Перед назначением данного препарата проводится специальный тест с маннитолом на его переносимость;
- **7% гипертонический раствор натрия хлорида** (поваренной соли, преимущественно с добавлением 0,1% натрия гиалуроната) обладает быстрым муколитическим эффектом и относится к базисной муколитической терапии; применяется 2 раза в день через компрессионный небулайзер. У маленьких детей или при плохой переносимости 7% раствора применяют 3% гипертонический раствор с гиалуроново́й кислотой 0,01%.

Маннитол и гипертонический раствор можно комбинировать с дорназой альфа.

ПОЧЕМУ МУКОЛИТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ НЕЛЬЗЯ ПРИМЕНЯТЬ ПОЗДНО ВЕЧЕРОМ И ПЕРЕД СНОМ?

Муколитическую терапию рекомендуют проводить не позднее чем в 16–18 часов, чтобы до сна успеть провести кинезитерапию и эвакуацию всей разжиженной мокроты. Муколитическая терапия поздно вечером может вызвать усиление кашля ночью, вызвать застой мокроты в бронхолегочной системе.

КОГДА И КАКАЯ БРОНХОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПОКАЗАНА ПАЦИЕНТАМ С МУКОВИСЦИДОЗОМ?

Бронхолитическая терапия показана только тем пациентам с муковисцидозом, у кого наблюдается обратимая или частично обратимая бронхиальная обструкция, когда при проведении ФВД прирост уровня ОФВ1 после ингаляции бронхолитика составляет >15%. Бронхолитики назначаются с целью стабилизации дыхательных путей, улучшения эвакуации мокроты; их следует применять перед ингаляцией антибактериальных препаратов, гипертонического раствора натрия хлорида, перед кинезитерапией и спортивными занятиями.

Пациентам с муковисцидозом чаще всего назначают комбинированные бронхолитические препараты следующих групп: селективные β_2 -адреномиметики, адренергические средства в комбинации с антихолинергическими или антихолинергическими средствами.

КОГДА ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ НАЗНАЧАЮТ АНТИБАКТЕРИАЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ?

Антибактериальная терапия является важной частью комплексной терапии при муковисцидозе, назначается планоно или при бронхолегочном обострении, а также при выявлении новых патогенных возбудителей в мокроте.

Плановые курсы назначаются не при всех выявленных микроорганизмах. Выявление грамположительных микроорганизмов, таких как *S. aureus*, обычно не требует плановых курсов антибактериальной терапии (только при обострении). При выявлении *P. aeruginosa*, *Achromobacter xylosoxidans*, *B. cepacia* и ряда других грамотрицательных микроорганизмов рекомендованы плановые курсы антибактериальной терапии в виде ингаляций через небулайзер и/или совместно с таблетированными формами, или внутривенно.

При выборе антибиотика для проведения антибактериальной терапии обычно ориентируются на чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам, указанную в микробиологических посевах мокроты. Надо иметь в виду, что лабораторное определение чувствительности не всегда полностью совпадает с клиническим ответом на проводимую терапию.

КАК ПРОВОДИТСЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ?

Оценка эффективности антибактериальной терапии при муковисцидозе проводится по субъективным (клинические признаки — купиро-

вание лихорадки, уменьшение респираторных симптомов) и объективным (лабораторные данные — уровни лейкоцитоза, СРБ, прокальцитонина) критериям, а также по данным микробиологического исследования (эрадикация возбудителя, снижение концентрации возбудителя в колонии).

КАКИЕ ДОЗИРОВКИ ИСПОЛЗУЮТСЯ ПРИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ?

Антибактериальные препараты пациентам с муковисцидозом назначаются в максимальных возрастных дозировках или более высоких, рекомендуемых для пациентов с муковисцидозом, длительным курсом. Часто антибиотики применяются off-label (вне инструкции).

КАКИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ИСПОЛЗУЮТ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ВЫСЕВЕ ВОЗБУДИТЕЛЯ, ПРИ ОБОСТРЕНИИ И В КАЧЕСТВЕ ПОСТОЯННОЙ ТЕРАПИИ?

Антибактериальные препараты, используемые при муковисцидозе (первичный высев возбудителя, обострение и в качестве постоянной терапии), приведены в табл. 6.

Таблица 6.

Антибактериальные препараты при муковисцидозе (адаптировано из клинических рекомендаций)

Патогенный возбудитель	Антибактериальная терапия		
	Первичный высев	Обострение	Постоянная терапия
Метицил – линчувствительный <i>S. aureus</i> (MSSA)	Эрадикационная терапия не проводится	1–2 препарата: амоксциллин + клавулановая кислота (внутри и в/в), оксациллин (в/в), цефалексин (внутри), цефазолин (в/в), цефуроксим (внутри и в/в); цефтриаксон, цефепим (в/в); азитромицин, кларитромицин, джозамицин, доксициклин (внутри); клиндамицин, ко-тримоксазол (внутри и в/в); тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (ингаляционно)	Не проводится

<p><i>H. influenzae</i></p>	<p>Эрадикационная терапия не проводится</p>	<p>1–2 препарата: амоксициллин (внутрь); амоксициллин + клавулановая кислота, цефуроксим (внутрь и в/в); цефиксим (внутрь); цефтриаксон, цефотаксим, цефепим (в/в); доксициклин (внутрь); тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (ингаляционно)</p>	<p>Не проводится</p>
<p>MRSA (метициллинрезистентный стафилококк)</p>	<p>Вне обострения: 2 а/б препарата <i>per os</i> (1–3 мес): рифампицин с фузидовой кислотой или сульфаметоксазол + триметоприм. При обострении: линезолид или тейкопланин (в/в или <i>per os</i> 2 нед)</p>	<p>2 препарата: рифампицин (внутрь, в монотерапии не назначают), ко-тримоксазол (внутрь и в/в), фузидовая кислота (внутрь), клиндамицин (внутрь и в/в), доксициклин (внутрь), тигециклин (в/в), линезолид (внутрь и в/в); ванкомицин, тейкопланин, цефтаролина фосамил, телаванцин (в/в); ванкомицин (формы для инъекционного применения) off-label (ингаляционно)</p>	<p>У пациентов с частыми обострениями при хроническом инфицировании MRSA возможно использование ингаляций ванкомицина в непрерывном режиме</p>
<p><i>P. aeruginosa</i></p>	<p>Ингаляции тобрамицина без/в сочетании с ципрофлоксацином или ингаляционно колистиметат натрия в сочетании с ципрофлоксацином</p>	<p>2–3 препарата: амикацин, гентамицин (в/в); ципрофлоксацин, левофлоксацин (внутрь и в/в); цефтазидим, цефепим, цефепим + сульбактам, цефтазидим + авибактам, цефтолозан + тазобактам, пиперациллин + тазобактам, цефоперазон + сульбактам, азтреонам, имипенем + циластатин, меропенем, дорипенем, фосфомицин (в/в); тобрамицин, колистиметат натрия (ингаляционно)</p>	<p>Тобрамицин и/или колистиметат натрия (ингаляционно) длительно. У тяжелых пациентов курсы в/в а/б терапии 1 раз в 3 мес по 2–3 нед</p>

<i>B. seracia complex</i>	Комбинации из 3 препаратов, курсом от 3 нед и более; комбинировать в/в и ингаляционный и/или пероральный путь введения а/б препаратов	3 препарата: Цефтазидим + авибактам (в/в); цефтазидим (ингаляционно, в/в); цефтазидим, меропенем, дорипенем, пиперациллин + тазобактам, азтреонам (в/в); ко-тримоксазол, цiproфлоксацин, левофлоксацин, хлорамфеникол (внутри и в/в); миноциклин, доксициклин (внутри); тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (ингаляционно)	Эффективна длительная (3–12 нед) терапия пероральными препаратами сульфаметоксазол + триметоприм и/или доксициклин и/или хлорамфеникол (на фоне в/в терапии или после нее). Для детей старше 12 лет и взрослых рекомендовано ингаляционное применение тобрамицина (в виде раствора или капсул с порошком для ингаляций), меропенема и цефтазидима, предназначенных для в/в использования
<i>Achromobacter spp.</i>	При первичном высеve и обострении в/в комбинация двух а/б различных классов (14–21 день)	Цефтазидим, меропенем (форма для инъекций ингаляционно); цефтазидим, меропенем, пиперациллин + тазобактам, цефоперазон + сульбактам, имипенем + циластатин (в/в); ко-тримаксозол, хлорамфеникол (внутри и в/в); тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат, колистиметат натрия, имипенем + циластатин, тобрамицин (ингаляционно)	Длительно ингаляции: колистиметат натрия, меропенем, цефтазидим, тобрамицин

Примечание. в/в — внутривенно; а/б — антибиотик, антибактериальный.

КАКИЕ ОСОБЕННОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ВЫСЕВЕ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*?

При высеве *P. aeruginosa* пациентам с муковисцидозом назначают одновременно 2–3 антибактериальных препарата из разных групп с целью эрадикации и предотвращения развития устойчивости синегнойной палочки. Чаще всего назначают комбинации аминогликозидов с цефалоспоридами III–IV поколения. В отличие от высева грамположительной флоры, при высеве *P. aeruginosa* доказана необходимость проведения профилактических курсов антибактериальной терапии (при хроническом инфицировании). Такие профилактические курсы в составе комплексного лечения увеличивают продолжительность жизни пациентов.

При хронической синегнойной инфекции, частых обострениях инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе продолжительность курсов антибактериальной терапии увеличивают до 3 недель и более, курсы проводятся чаще, между курсами внутривенной терапии применяют ципрофлоксацин в таблетках и обязательно ингаляционную терапию на постоянной основе.

Для терапии первичного высева *P. aeruginosa*, а также терапии интермиттирующей и хронической синегнойной инфекции применяют ингаляции тобрамицина в виде раствора 300 мг 2 раза в день, а также раствор ингаляционного колестиметата натрия 1 млн ЕД (80 мг) 2 раза в день у детей младше 8–10 лет, 2 млн ЕД (160 мг) 2 раза в день у пациентов в возрасте 8–10 лет и старше.

КАКИЕ ОСОБЕННОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ВЫСЕВЕ *BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX*?

B. ceracia complex относится к одним из опасных и вирулентных инфекций при муковисцидозе, поэтому при ее обнаружении рекомендуется немедленная антибактериальная терапия. По данным ряда исследований, инфицирование пациентов с муковисцидозом *B. ceracia complex* достоверно ухудшает клиническое состояние пациента и прогноз. Применение ранней агрессивной антибактериальной терапии (еще до формирования хронической инфекции) способствует в ряде случаев успешной эрадикации *B. ceracia*.

При первичном высеве *B. ceracia* и при лечении обострений назначают комбинации из трех препаратов курсом от 3 недель и более, также рекомендовано комбинировать антибактериальные препараты с разными путями введения (внутривенный, ингаляционный и/или пероральный).

При высеве *B. ceracia* у пациента с муковисцидозом необходимы строгий контроль распространения инфекции, разделение потоков пациентов, гигиенические меры.

ПОЧЕМУ ПРИ ВЫСЕВЕ *ACHROMOBACTER SPP.* АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ЧАСТО ОКАЗЫВАЕТСЯ НЕЭФФЕКТИВНОЙ?

Как и при высеве других микроорганизмов, при высеве *Achromobacter spp.* антибактериальная терапия назначается в соответствии с чувствительностью микроорганизма. Однако *Achromobacter spp.* часто характеризуется мультирезистентностью и способностью формировать биофильм, поэтому часто при хронической инфекции бывают сложности с антибактериальной терапией.

При повторном высеве *Achromobacter spp.* увеличивается продукция специфических преципитирующих антител, что приводит к более быстрому падению легочной функции (сопоставимо с ухудшением легочной функции при хронической синегнойной инфекции).

КАК ДИАГНОСТИРОВАТЬ МИКОБАКТЕРИОЗ И ПРИМЕНЯТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ У ПАЦИЕНТА С МУКОВИСЦИДОЗОМ?

Для диагностики используют мазок на наличие кислотоустойчивых бактерий в мокроте, наличие роста нетуберкулезных микобактерий или микобактерий туберкулеза на питательных средах. Для постановки диагноза необходимо подтверждение одного и того же вида микобактерий как минимум из двух образцов. Кроме того, для назначения адекватной терапии, для выбора правильного антибиотика проводится тест на лекарственную чувствительность нетуберкулезных микобактерий.

КАКОВЫ ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ, ВЫЗВАННЫХ ГРИБАМИ РОДА *ASPERGILLUS*, У ПАЦИЕНТА С МУКОВИСЦИДОЗОМ?

В зависимости от состояния иммунной системы пациента грибы рода *Aspergillus* могут вызывать аллергический бронхолегочный аспергиллез, хронический аспергиллез легких или инвазивный аспергиллез. При аллергическом бронхолегочном аспергиллезе и хроническом аспергиллезе легких рекомендовано применение антимикотических препаратов. При аллергическом бронхолегочном аспергиллезе рекомендовано также применение кортикостероидов для системного воздействия и антимикотических средств группы триазолов (вориконазол и итраконазол).

С самого начала лечения аллергического бронхолегочного аспергиллеза необходим мониторинг с клинической оценкой, уровнем общего IgE в сыворотке, спирометрией (исследование неспровоцированных

объемов и потоков) и рентгенографией грудной клетки (рентгенография легких). Во время лечения концентрацию общего IgE в сыворотке следует измерять каждые 6–8 недель.

В период ремиссии мониторинг общего IgE в сыворотке следует проводить каждые 3 месяца в течение первого года, а затем каждые 6 месяцев.

Измерение *Aspergillus*-специфических IgE и IgG (определение антител к грибам рода *Aspergillus* в крови) во время лечения нецелесообразно, поскольку их уровни не коррелируют со снижением общего сывороточного IgE или клинических/рентгенологических проявлений.

КОГДА НУЖНО НАЧИНАТЬ ТЕРАПИЮ ВНЕШНЕСЕКРЕТОРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ?

Заместительную терапию панкреатическими ферментами (панкреатин) начинают пациентам с муковисцидозом любого возраста, даже новорожденным, при наличии клинических проявлений (отсутствие прибавки в весе, боли в животе), нейтрального жира в стуле, при низкой концентрации панкреатической эластазы-1 в кале (<200 мкг/г).

КАКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ НУЖНО КОНТРОЛИРОВАТЬ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ФЕРМЕНТОТЕРАПИИ?

Успешность терапии и адекватность дозировки панкреатических ферментов оценивается по коррекции клинических проявлений (частота и характер стула), уменьшению или исчезновению нейтрального жира в стуле. Оцениваются также физический статус ребенка с муковисцидозом и ежемесячная прибавка в весе и росте.

КАК ПОДОБРАТЬ ДОЗУ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ?

Дозировку панкреатина подбирают эмпирически, индивидуально. Начинают с небольшой дозы и постепенно повышают до исчезновения симптомов стеатореи. Средняя доза у большинства пациентов — 10 000 ЕД по липазе на 1 кг массы тела, максимальная дозировка — до 20 000 ЕД. Сильное превышение необходимой дозы ферментов может привести к запорам.

При повышенной кислотности желудочного сока снижается эффективность панкреатических ферментов, поэтому дополнительно назначаются препараты, снижающие кислотность желудочного сока (фамотидин, ранитидин, омепразол, эзомепразол).

ЧЕМ ОТЛИЧАЕТСЯ ЛЕЧЕНИЕ МУКОВИСЦИДОЗАССОЦИИРОВАННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА ОТ ЛЕЧЕНИЯ ОБЫЧНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА?

В целом лечение пациентов с муковисцидозом, осложненным сахарным диабетом, должно проводиться по стандартам помощи детям с сахарным диабетом. Обязательны обучение пациента и его семьи, инсулинотерапия; важную роль играют аэробная нагрузка, соблюдение рекомендаций по питанию. Важно максимально уменьшать количество рафинированных углеводов и добавлять продукты с пищевыми волокнами, равномерно распределять углеводы в течение суток.

В межприступный период пациентам с муковисцидозом рекомендуется принимать инсулины, а не пероральные гипогликемические препараты. Во время обострений легочного процесса необходимо чаще проверять уровень глюкозы в крови (3–6 раз в день), так как на фоне воспаления уровень глюкозы может повышаться. В период обострения нужно увеличить дозу инсулина (как болюсного, так и базисного).

КАКИЕ ПРЕПАРАТЫ ИСПОЛЬЗУЮТ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ?

На данный момент времени применение препаратов урсодезоксихолиевой кислоты для профилактики поражений печени при муковисцидозе является, с точки зрения доказательной медицины, дискуссионным. Однако на практике препараты урсодезоксихолиевой кислоты на сегодняшний день — основное средство профилактики поражений печени и лечения уже имеющейся патологии гепатобилиарной системы у пациентов с муковисцидозом. Капсулы урсодезоксихолиевой кислоты разрешены с 3 лет, но на практике дети и дольше могут принимать суспензию (разрешена с рождения), так как не всегда могут проглотить капсулу. Дозировка препарата составляет 20–30 мг/кг в сутки. Оценка состояния гепатобилиарной системы и эффективности лечения проводится по данным УЗИ и фиброэластометрии.

КАКАЯ ТЕРАПИЯ НЕОБХОДИМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ РИНОСИНУСИТЕ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ?

Для эффективной терапии хронического риносинусита при муковисцидозе рекомендуется промывание полости носа регулярно 2 раза в день (при необходимости — чаще). Для промывания используются назальный душ или другие приспособления. Промывание проводится изотоническими (0,9%) или гипертоническими солевыми растворами

(3%). Если необходимо проведение ингаляционной терапии, то она проводится после промывания.

При наличии полипозных разрастаний в полости носа необходима консультация хирурга для решения вопроса о целесообразности хирургического вмешательства. Но не менее важным является ингаляционная терапия (кортикостероидами в виде назального спрея и дорназой альфа при помощи компрессионного небулайзера с пульсирующей подачей аэрозоля).

КАКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НУЖНО ПРОВЕСТИ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ?

При назначении патогенетической терапии необходимо провести полное генетическое исследование с определением обеих мутаций в гене *МВТР*. При назначении препарата лумакафтор + ивакафтор рекомендуется дополнительно провести анализ для исключения гемизиготности по мутации *F508del*. Рекомендуется также исключить носительство варианта *L467F* в составе комплексного аллеля с мутацией *F508del*, который обуславливает резистентность к терапии.

При редких мутациях гена *МВТР* с целью оценки возможности проведения патогенетической терапии рекомендуется форсколиновый тест на кишечных органоидах.

КАКАЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ МУКОВИСЦИДОЗА СУЩЕСТВУЕТ НА ДАННЫЙ МОМЕНТ?

В настоящее время проводятся активные исследования и поиск оптимальных вариантов патогенетической терапии для пациентов с муковисцидозом с разными мутациями.

В Российской Федерации у пациентов, гомозиготных по мутации *F508del*, без патологического варианта *L467F*, с возраста 2 лет применяется комбинированный препарат ивакафтор (потенциатор белка МВТР) + лумакафтор (корректор белка МВТР). Препарат разрешен с 2 лет в форме саше, с 5 лет — в форме капсул; дозировка подбирается в зависимости от веса ребенка. В результате применения препарата повышается количество активного белка на поверхности клеток желез внешней секреции, снижается частота обострений у пациентов, повышается легочная функция, ребенок легче набирает вес, замедляется прогрессирование муковисцидоза. Для того чтобы оценить эффективность и безопасность лечения, необходимо контролировать клинические проявления, ФВД, массу тела, уровень потовой пробы, печеночные ферменты.

При неэффективности данного препарата рассматривается вопрос о переходе на терапию препаратами элексакафтор + тезакафтор + ива-

кафтор и ивакафтор, который применяется также при других мутациях. Препарат в Российской Федерации разрешен с 6 лет и уже показал хорошую эффективность, проходят исследования по его применению у детей более младшего возраста.

Показанием для назначения данного препарата является наличие в генотипе хотя бы одной мутации *F508del* или хотя бы одного из 177 патогенных вариантов гена *CFTR*, который реагирует на лечение препаратами элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор и ивакафтор. Однако данные препараты применяются относительно недавно и необходимы дальнейшие исследования для определения их эффективности и безопасности в отдаленном периоде при длительном применении.

— В КАКИХ СЛУЧАЯХ И КАК ДЛЯ ТЕРАПИИ МУКОВИСЦИДОЗА ИСПОЛЬЗУЮТСЯ КОРТИКОСТЕРОИДЫ?

При тяжелом течении муковисцидоза возможно назначение системных глюкокортикоидов для стабилизации пациента, улучшения его показателей (преднизолон по 0,3–0,5 мг/кг массы тела пациента в сутки альтернирующим курсом). Показаниями к рассмотрению вопроса о назначении кортикостероидов являются:

- тяжелое течение, частые обострения и выраженная дыхательная недостаточность;
- длительный воспалительный процесс и образование ателектазов в легких;
- выраженный, стойкий обструктивный синдром (при неэффективности β 2-агонистов);
- аллергический бронхолегочный аспергиллез.

— КАКИМ ПАЦИЕНТАМ И С КАКОГО ВОЗРАСТА РЕКОМЕНДОВАНО ПРОВЕДЕНИЕ КИНЕЗИТЕРАПИИ?

Кинезитерапия показана всем больным муковисцидозом с рождения. Методы и программы кинезитерапии должны подбираться индивидуально каждому пациенту в зависимости от возраста, состояния пациента и особенностей его бронхолегочной системы. Для новорожденных детей применяют более пассивные методы (перкуссия, компрессия грудной клетки), с возрастом начинают применять более активные методы.

Кинезитерапия позволяет дренировать бронхиальное дерево и поддерживать бронхолегочную систему в максимально функциональном состоянии. При помощи медикаментозной терапии можно улучшить реологические свойства мокроты, но удалять ее необходимо при помощи лечебной физкультуры, различных методик дренирования бронхиального дерева (с использованием специальных аппаратов или без них).

КАКИЕ ОСНОВНЫЕ МЕТОДИКИ КИНЕЗИТЕРАПИИ ИСПОЛЗУЮТСЯ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ?

Основные методы, используемые в кинезитерапии у детей с муковисцидозом:

- постуральный дренаж;
- активный цикл дыхания;
- перкуссионный массаж;
- аутогенный дренаж;
- кинезитерапия при помощи дыхательных тренажеров;
- аппаратные методы кинезитерапии.

Существуют различные приборы, способствующие очистке дыхательных путей: маски и различные системы/дыхательные тренажеры, создающие положительное давление на выдохе; система очистки дыхательных путей, создающая высокочастотную осцилляцию грудной клетки (рис. 24); аппарат для интрапюльмональной перкуссии легких; откашливатели (инсуффляторы-аспираторы) и др. Однако стоит отметить, что аппараты не отменяют и не заменяют работу кинезитерапевта, а также личную работу и тренировки самого пациента. Это хорошее дополнение к другим методам кинезитерапии, но подбирать аппарат и режимы нужно индивидуально.



Рис. 24. Система очистки дыхательных путей, создающая высокочастотную осцилляцию грудной клетки.

КАКИМИ ВИДАМИ СПОРТА МОЖНО ЗАНИМАТЬСЯ ДЕТЯМ С МУКОВИСЦИДОЗОМ?

Детям и взрослым с муковисцидозом рекомендованы в первую очередь занятия лечебной физкультурой для улучшения эвакуации мокроты, укрепления дыхательной мускулатуры и улучшения общего эмоционального состояния пациента. В процессе занятий хорошо тренируется дыхательная мускулатура, формируется правильное дыхание и улучшается вентиляция легких.

Детям с муковисцидозом можно и нужно заниматься динамическими видами спорта (без перегрузок, нагрузка средней интенсивности), аэробными видами спорта. Положительно на состояние ребенка с муковисцидозом влияет также пребывание на свежем воздухе. Решение о возможности занятий тем или иным видом спорта принимает лечащий врач в зависимости от предполагаемых нагрузок и тяжести состояния пациента.

Не рекомендуется заниматься травмоопасными видами спорта (спортивная гимнастика, акробатика, хоккей и т.д.), так как при получении травмы возможно длительное восстановление, которое отрицательно сказывается на дренажной функции легких. Не рекомендуются также анаэробные виды спорта.

МОЖНО ЛИ ДЕТЯМ С МУКОВИСЦИДОЗОМ ЗАНИМАТЬСЯ ПЛАВАНИЕМ В БАССЕЙНЕ, КОННЫМ СПОРТОМ?

При выборе вида спорта для ребенка с муковисцидозом важно учитывать не только вид нагрузки и травмоопасность, но и возможность получения инфекции. Например, несмотря на то, что плавание является спортом с хорошей нагрузкой, развивает легочную систему, посещение бассейнов и аквапарков детям с муковисцидозом не рекомендовано. В таких местах, особенно в душевых кабинках, в условиях высокой влажности повышена вероятность размножения различных микроорганизмов, например синегнойной палочки. Конный спорт также не рекомендован из-за возможности инфицирования на конюшне спорами плесневых грибов, которые обитают в сене и опасны для пациентов с муковисцидозом.

КАКОВЫ ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИЕТОТЕРАПИИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ?

Диетотерапия — важная часть комплексной терапии пациентов с муковисцидозом. Нутритивный статус влияет не только на общее состояние пациента. Доказана прямая корреляция между показателем

индекса массы тела, продолжительностью жизни и функцией бронхолегочной системы.

Детям с муковисцидозом обычно рекомендуется увеличить суточный калораж до 120–150% по сравнению с возрастной нормой, при этом потребление белка увеличивается примерно на 20%, жиров — на 35–40%. Питание должно быть сбалансированным, продукты — качественными. Рекомендуется исключить фаст-фуд, жареную пищу, избыток сладостей. При несбалансированном, избыточном питании, отсутствии физической активности у детей с муковисцидозом при современном уровне лечения может наблюдаться ожирение.

КАКОЕ ПИТАНИЕ ЯВЛЯЕТСЯ ОПТИМАЛЬНЫМ ДЛЯ НОВОРОЖДЕННЫХ И ГРУДНЫХ ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ?

Идеальное питание для новорожденных детей с муковисцидозом — грудное молоко. В исследованиях показано, что дети с муковисцидозом на естественном вскармливании имеют лучшие показатели легочной функции и более низкое количество обострений. Если ребенок в тяжелом состоянии не может высосать необходимый объем грудного молока, то предпочтительный вид докорма — сцеженное материнское молоко из бутылочки или через назогастральный зонд. В каждое кормление детям с панкреатической недостаточностью необходимо принимать препараты панкреатина (в виде минимикросфер).

Прикорм вводится в 4–5 месяцев, как и у обычных детей (иногда — при низкой прибавке веса — раньше). Прикорм начинают с энергетически плотных блюд (каши, сливочное масло, творог, далее овощное и мясное пюре). Иногда на естественном вскармливании прикорм начинают с мяса.

ЧТО ТАКОЕ «АГРЕССИВНЫЕ» МЕТОДЫ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ?

При массе тела менее 3-го перцентиля, отсутствии прибавки или снижении веса в течение полугода, массе тела менее 25-го перцентиля при дополнительном приеме специальных питательных смесей назначаются так называемые агрессивные методы нутритивной поддержки.

К таким методам относятся:

- ночная гипералиментация с помощью установленной гастростомы на передней брюшной стенке (рис. 25). Целесообразно использовать низкопрофильную баллонную гастростому, так как она удобна в применении, незаметна под одеждой (можно заниматься спортом, посещать бассейн) и не доставляет пациенту дискомфорта;

- реже ночная гипералиментация проводится через назогастральный зонд. Парентеральное питание (полное — после операций, при синдроме короткой кишки, остром панкреатите; частичное — глюкозо-аминокислотные смеси).

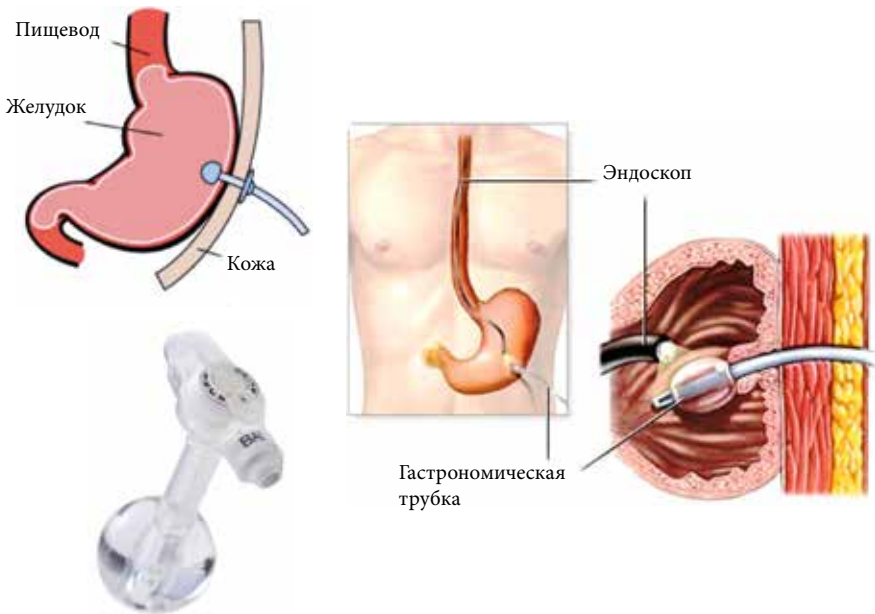


Рис. 25. Низкопрофильная гастростома.

(Источник: <https://gastrostoma.ru/product/nizkoprofilnaya-gastrostomicheskaya-trubka-s-udlinitелеm-dlya-pitaniya>).

В КАКИХ СЛУЧАЯХ ПАЦИЕНТАМ С МУКОВИЦИДОЗОМ ПОКАЗАНО ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ?

При муковисцидозе практически всегда применяются терапевтические методы. Даже при распространенных бронхоэктазах и выраженном поражении бронхолегочной системы не требуется резекции части легкого (обычно это случается до момента постановки диагноза: «Муковисцидоз»). Однако редко некоторые состояния все же требуют хирургического вмешательства. При выраженном кровохаркании, неэффективности консервативного лечения рекомендовано хирургическое лечение (эмболизация бронхиальных артерий). При наличии выраженного полипозного процесса в полости носа проводится эндоскопическое хирургическое удаление полипов. В случае выраженной дыхательной недостаточности или терминальной стадии цирроза печени необходима консультация трансплантолога для решения вопроса о необходимости и возможности проведения трансплантации печени.

КАКОВЫ ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ?

Показания к трансплантации легких:

- хроническая дыхательная недостаточность ($\text{PaO}_2 < 60$ мм рт.ст.; $\text{PaCO}_2 > 50$ мм рт.ст.);
- длительная неинвазивная вентиляция легких;
- легочная гипертензия (систолическое давление легочной артерии > 35 мм рт.ст. по данным Эхо-КГ);
- частые обострения заболевания, требующие стационарного лечения;
- прогрессивное снижение показателей ФВД;
- IV функциональный класс (невозможность любой физической нагрузки) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации NYHA (New York Heart Association).

При этом результаты трансплантации характеризуются хорошими показателями по сравнению с другими заболеваниями (медиана продолжительности жизни 11 лет).

ВОЗМОЖНЫ ЛИ БЕРЕМЕННОСТЬ И ВЫНАШИВАНИЕ РЕБЕНКА ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ; ФЕРТИЛЬНЫ ЛИ ПАЦИЕНТЫ МУЖСКОГО ПОЛА С МУКОВИСЦИДОЗОМ?

Пациентки с муковисцидозом могут забеременеть, выносить и родить ребенка, однако необходимо помнить, что беременность — это большая нагрузка на организм женщины с муковисцидозом, поэтому необходимы консультация врача и тщательная подготовка к беременности. Также сложно полноценно проводить базисную терапию муковисцидоза и терапию обострений во время беременности, чтобы риск для плода был минимальным. Подростков необходимо информировать о важности контрацепции.

Больным муковисцидозом мужского пола с наличием азооспермии или криптозооспермии возможно проведение биопсии тестикул (с 18-летнего возраста) для получения сперматозоидов и использования их для оплодотворения яйцеклетки при помощи вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпоральное оплодотворение, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку).

В паре, где один из родителей болен муковисцидозом, необходимо проведение генетического исследования, по желанию — пренатальной диагностики плода на муковисцидоз.

МОЖНО ЛИ ПРИВИВАТЬ ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ?

Детям с муковисцидозом рекомендовано проводить прививки согласно национальному календарю прививок. Прививки проводятся в период ремиссии на фоне проводимой базисной терапии, в стабильном состоянии

пациента (вне обострения муковисцидоза). Особое внимание следует уделить прививкам против пневмококковой инфекции, гриппа, гемофильной инфекции типа b, ветряной оспы, менингококковой инфекции, гепатита А и В, ротавирусной, респираторно-синцитиальной инфекции.

— МОЖНО ЛИ ПРОВОДИТЬ ДЕТЯМ С МУКОВИСЦИДОЗОМ ТУБЕРКУЛИНОВЫЕ ПРОБЫ?

Пациентам с муковисцидозом рекомендуется ежегодно проводить туберкулинодиагностику (пробу Манту или диаскинтест). Пробы рекомендуется выполнять вне периода обострения.

Проведение диагностики на туберкулез обязательно для всех пациентов с муковисцидозом, так как инфицирование микобактериями туберкулеза и заболевание туберкулезом значительно ухудшают прогноз заболевания, требуют дополнительной длительной терапии.

— КАКОВЫ ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ ПЕРЕКРЕСТНОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ?

Профилактика перекрестной инфекции крайне важна при муковисцидозе, так как инфицирование определенными микроорганизмами может значительно ухудшить прогноз заболевания. В первую очередь необходимо, чтобы пациенты не пересекались друг с другом, особенно в условиях стационара или поликлиники. Необходимы также соблюдение мер предосторожности медицинскими сотрудниками, использование одноразовых перчаток, масок, халатов, обработка фонендоскопа, пульсоксиметра. Следует правильно утилизировать мокроту пациента, не допускать ее попадания в раковину, санузел. Нужно тщательно обрабатывать все поверхности в помещении, а также оборудование, которым пользуется пациент (небулайзер, дыхательные тренажеры). Небулайзер должен обрабатываться ежедневно, после каждого использования.

— КАКОВА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ?

С улучшением качества медицинской помощи и разработкой новых лекарственных препаратов (таргетной терапии) продолжительность жизни постоянно увеличивается и приближается к продолжительности жизни обычного человека. Именно поэтому крайне важными являются соблюдение всех терапевтических мероприятий, должный уход за пациентами и, конечно, разработка новых методов лечения и реабилитации пациентов с муковисцидозом.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ К РАЗДЕЛУ 4

1. ЧТО ВХОДИТ В КОМПЛЕКСНУЮ ТЕРАПИЮ МУКОВИСЦИДОЗА:

- a) панкреатические ферменты, кинезитерапия, витаминотерапия, терапия осложнений, патогенетическая терапия
- b) диета, панкреатические ферменты, муколитическая терапия, антибактериальная терапия, кинезитерапия, спортивная активность, витаминотерапия, симптоматическая терапия, патогенетическая терапия
- c) диета, панкреатические ферменты, муколитическая терапия, антибактериальная терапия, витаминотерапия, терапия осложнений, патогенетическая терапия
- d) муколитическая терапия, антибактериальная терапия, кинезитерапия и лечебная физкультура, спортивная активность, витаминотерапия, терапия осложнений, патогенетическая терапия

2. КАКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОВОДЯТ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ:

- a) генетическое исследование с определением хотя бы одной мутации в гене *МВТР*. При назначении препарата лумакафтор + ивакафтор рекомендуется дополнительно провести анализ для исключения гемизиготности по мутации *F508del* и исключить носительство варианта *L467F* в составе комплексного аллеля
- b) при назначении препарата лумакафтор + ивакафтор рекомендуется провести анализ для исключения гемизиготности по мутации *F508del* и исключить носительство варианта *L467F* в составе комплексного аллеля
- c) полное генетическое исследование у пациента с муковисцидозом и его родителей с определением обеих мутаций в гене *МВТР*. При назначении препарата лумакафтор + ивакафтор рекомендуется дополнительно провести анализ для исключения гемизиготности по мутации *F508del* и исключить носительство варианта *L467F* в составе комплексного аллеля
- d) полное генетическое исследование с определением обеих мутаций в гене *МВТР*. При назначении препарата лумакафтор + ивакафтор рекомендуется дополнительно провести анализ для исключения гемизиготности по мутации *F508del* и исключить носительство варианта *L467F* в составе комплексного аллеля

3. КАКИЕ ПРЕПАРАТЫ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ ДЛЯ МУКОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ:

- a) дорназа-альфа, кодеин и гипертонический раствор; препараты можно комбинировать

- b) дорназа-альфа, маннитол и гипертонический раствор; препараты можно комбинировать
- c) дорназа-альфа, маннитол, декстрометорфан и гипертонический раствор; препараты можно комбинировать
- d) кодеин, амброксола гидрохлорид, маннитол и гипертонический раствор; препараты можно комбинировать

4. КОГДА ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ ПОКАЗАНА АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ:

- a) антибактериальная терапия назначается планоно или при бронхолегочном обострении, также при выявлении новых патогенных возбудителей в мокроте
- b) антибактериальная терапия назначается при бронхолегочных обострениях, а также при выявлении новых патогенных возбудителей в мокроте
- c) антибактериальная терапия при муковисцидозе назначается планоно, на постоянной основе, чтобы не было обострений, а также при выявлении новых патогенных возбудителей в мокроте
- d) антибактериальная терапия назначается при выявлении новых патогенных возбудителей в мокроте

5. КАКИЕ ДОЗЫ АНТИБИОТИКОВ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ:

- a) антибактериальные препараты пациентам с муковисцидозом назначаются в максимальных возрастных дозировках, длительным курсом. Часто антибиотики применяются off-label (вне инструкции)
- b) антибактериальные препараты пациентам с муковисцидозом назначаются в дозировках больше, чем в инструкции (для детей в дозировке для взрослых). Часто антибиотики применяются off-label (вне инструкции)
- c) антибактериальные препараты пациентам с муковисцидозом назначаются в максимальных возрастных дозировках, рекомендуемых для пациентов с муковисцидозом, длительным курсом. Антибиотики не применяются off-label (вне инструкции)
- d) антибактериальные препараты пациентам с муковисцидозом назначаются в максимальных возрастных дозировках или более высоких, рекомендуемых для пациентов с муковисцидозом, длительным курсом. Часто антибиотики применяются off-label (вне инструкции)

6. В КАКИХ СЛУЧАЯХ ЭРАДИКАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ВЫСЕВЕ НОВОГО ПАТОГЕНА НЕ ПРОВОДИТСЯ:

- a) выявление *B. ceracia* обычно не требует плановых курсов антибактериальной терапии, только при обострении
- b) выявление *A. xyloxidans* обычно не требует плановых курсов антибактериальной терапии, только при обострении
- c) выявление грамположительных микроорганизмов, таких как *S. aureus*, обычно не требует плановых курсов антибактериальной терапии, только при обострении
- d) выявление *P. aeruginosa* обычно не требует плановых курсов антибактериальной терапии, только при обострении

7. КАКАЯ ТАКТИКА ТЕРАПИИ ПРИ ВЫСЕВЕ *P. AERUGINOSA*:

- a) при высеве *P. aeruginosa* пациентам с муковисцидозом назначаются одновременно 2–3 антибактериальных препарата из разных групп с целью эрадикации и предотвращения развития устойчивости *P. aeruginosa*
- b) при высеве *P. aeruginosa* пациентам с муковисцидозом назначается длительная ингаляционная терапия (тобрамицин или колистиметат натрия) с целью эрадикации и предотвращения развития устойчивости *P. aeruginosa*
- c) при высеве *P. aeruginosa* пациентам с муковисцидозом назначается внутривенная антибактериальная терапия сильнодействующим препаратом с целью эрадикации и предотвращения развития устойчивости *P. aeruginosa*
- d) при высеве *P. aeruginosa* пациентам с муковисцидозом обычно не требуются плановые курсы антибактериальной терапии, только при обострении

8. КАКОВЫ ОСОБЕННОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ВЫСЕВЕ *B. CERACIA COMPLEX*:

- a) при высеве *B. ceracia complex* пациентам с муковисцидозом обычно не требуются плановые курсы антибактериальной терапии, только при обострении
- b) при высеве *B. ceracia complex* пациентам с муковисцидозом назначается внутривенная антибактериальная терапия сильнодействующим препаратом с целью эрадикации и предотвращения развития устойчивости *B. ceracia complex*
- c) при высеве *B. ceracia complex* пациентам с муковисцидозом назначается длительная ингаляционная терапия (тобрамицин или колистиметат натрия) с целью эрадикации и предотвращения развития устойчивости *B. ceracia complex*

- d) при высеве *B. serasia complex* пациентам назначается немедленная агрессивная терапия, комбинации из трех препаратов курсом от 3 недель и более, также рекомендовано комбинировать антибактериальные препараты с разными путями введения (внутривенный, ингаляционный и/или пероральный)

9. КАК ПРОВОДИТЬ ТЕРАПИЮ ПОРАЖЕНИЙ ЛЕГКИХ, ВЫЗВАННЫХ ГРИБАМИ РОДА *ASPERGILLUS*:

- a) при аспергиллезе рекомендовано применение антимикотических препаратов. Кортикостероиды для системного воздействия используются только при выраженном обострении бронхолегочного процесса
- b) при аллергическом бронхолегочном аспергиллезе и хроническом аспергиллезе легких рекомендовано применение антимикотических препаратов, также при аллергическом бронхолегочном аспергиллезе рекомендовано применение кортикостероидов для системного воздействия и антимикотических средств группы триазолов (вориконазол и итраконазол)
- c) при хроническом аспергиллезе легких рекомендовано применение кортикостероидов для системного воздействия и антимикотических средств группы триазолов (вориконазол и итраконазол)
- d) при аллергическом бронхолегочном аспергиллезе и хроническом аспергиллезе легких рекомендовано применение только антимикотических препаратов

10. КАК ПОДОБРАТЬ ДОЗУ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ:

- a) дозировку панкреатина подбирают эмпирически, индивидуально: начинают с небольшой дозы и повышают постепенно до исчезновения симптомов стеатореи
- b) дозировку панкреатина высчитывают на основе уровня панкреатической эластазы-1 в кале
- c) дозировку панкреатина назначают в зависимости от количества нейтрального жира в стуле
- d) дозировка панкреатина зависит от возраста ребенка

11. КАКИЕ ПРЕПАРАТЫ ИСПОЛЬЗУЮТ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ:

- a) для профилактики поражения печени и лечения уже имеющейся патологии гепатобилиарной системы у пациентов с муковисцидозом применяются гепатопротекторы на основе трав

- b) для профилактики поражения печени и лечения уже имеющейся патологии гепатобилиарной системы у пациентов с муковисцидозом применяется адеметионин на постоянной основе
- c) препараты урсодезоксихолиевой кислоты — основные препараты, которые применяются у пациентов с муковисцидозом для профилактики поражений печени и лечения уже имеющейся патологии гепатобилиарной системы
- d) для профилактики поражения печени при муковисцидозе нет эффективных препаратов. Требуется динамическое наблюдение

12. КАК ЛЕЧИТЬ ХРОНИЧЕСКИЙ РИНОСИНУСИТ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ:

- a) при обострениях рекомендовано использовать сосудосуживающие препараты, при появлении полипов — немедленное оперативное лечение
- b) для эффективной терапии хронического риносинусита при муковисцидозе рекомендуется промывание полости носа регулярно 2 раза в день гипертоническими солевыми растворами (7%)
- c) при обострениях рекомендовано использовать промывание гипертоническими растворами (7%) с использованием назального душа, при появлении полипов — рассмотреть вопрос об оперативном лечении
- d) для эффективной терапии хронического риносинусита при муковисцидозе рекомендуется промывание полости носа регулярно 2 раза в день (промывание проводится изотоническими (0,9%) или гипертоническими солевыми растворами (3%))

13. В КАКИХ СЛУЧАЯХ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ РЕКОМЕНДОВАНА КИНЕЗИТЕРАПИЯ:

- a) кинезитерапия показана пациентам с муковисцидозом старше 1 года
- b) кинезитерапия показана всем пациентам с муковисцидозом с рождения
- c) кинезитерапия показана пациентам с муковисцидозом старше 3 лет
- d) кинезитерапия показана пациентам с муковисцидозом старше 7 лет

14. КАКОВЫ ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИЕТОТЕРАПИИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ:

- a) детям с муковисцидозом обычно рекомендуется увеличить суточный калораж до 120–150% по сравнению с возрастной нормой,

- при этом потребление белка увеличивается примерно на 20%, жиров — на 35–40%. Питание должно быть сбалансированным, продукты — качественными
- b) детям с муковисцидозом обычно рекомендуется увеличить суточный калораж до 200% по сравнению с возрастной нормой, при этом потребление белка увеличивается примерно на 20%, жиров — на 35–40%. Питание должно быть сбалансированным, продукты — качественными
 - c) детям с муковисцидозом обычно рекомендуется увеличить суточный калораж до 120–150% по сравнению с возрастной нормой, при этом потребление белка увеличивается примерно на 50%, жиров — на 20%. Питание должно быть сбалансированным, продукты — качественными
 - d) детям с муковисцидозом обычно рекомендуется увеличить суточный калораж до 120–150% по сравнению с возрастной нормой, при этом потребление белка увеличивается примерно на 20%, жиров — на 35–40%. Могут использоваться любые продукты

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Муковисцидоз — частое педиатрическое заболевание, которое представляет большую комплексную проблему не только в медицинской практике, но и в социальной сфере. С улучшением диагностики муковисцидоза и широкого арсенала терапевтических мероприятий продолжительность жизни таких больных увеличилась по всем миру, число взрослых пациентов растет. Сегодня фармакотерапия муковисцидоза с использованием таргетных препаратов доступна пациентам с раннего возраста. Первостепенная задача педиатра — своевременная диагностика муковисцидоза: от этого зависит судьба пациента, так как раннее назначение терапии значительно улучшает качество жизни больного и его прогноз.

Настоящее учебное пособие содержит всю необходимую информацию в сжатой структурированной форме по всем аспектам муковисцидоза у детей, что поможет легко изучать сложный материал. Пособие позволит начинающим в медицине специалистам, а также ординаторам и педиатрам (разных специализаций) расширить свои знания в вопросах муковисцидоза, а преподавателям — использовать материал пособия для занятий с учащимися и для лекций.

Список литературы состоит из двух частей для удобства освоения материала. Первая часть — фундаментальные источники, которыми следует пользоваться при изучении теоретических вопросов и в лечебной работе с данной категорией пациентов. Вторая часть — ссылки на все литературные источники, иностранные и отечественные, которые были использованы при создании материала.

В учебное пособие включены тестовые вопросы после каждого тематического раздела, ситуационные задачи для клинического мышления, тематический кроссворд. Такая форма обучения позволяет проверить и закрепить свои знания.

Современные знания в области муковисцидоза, представленные подробно в настоящем учебном пособии, будут направлены на оказание полноценной квалифицированной помощи данной категории больных.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА № 1

Девочка, 8 лет, поступила с жалобами на отставание в физическом развитии, отсутствие аппетита, повторные пневмонии и бронхиты, влажный кашель в течение дня с отделением мокроты зеленого цвета, частый стул.

Анамнез болезни. С 2,5 месяцев отмечается жидкий, частый (до 10 раз в сутки) стул, наблюдается у гастроэнтеролога с диагнозом: «Дисбактериоз» (так указано в медицинской документации). В возрасте 8 месяцев в связи с рвотой и жидким стулом госпитализирована в инфекционную больницу по месту жительства. На первом году жизни перенесла две пневмонии, в дальнейшем частые бронхиты, пневмонии 1 раз в год (антибактериальная, симптоматическая терапия). В весе прибавляет плохо, постоянно наблюдается у гастроэнтеролога.

В 4,5 года по данным копрологии отмечался нейтральный жир в большом количестве. При обследовании в стационаре по месту жительства была исключена целиакия (метод не указан), проведены потовые пробы (метод не известен), 3 раза — результат положительный (со слов мамы, результат от 76 до 86 ммоль/л), однако диагноз: «Муковисцидоз» выставлен не был.

С 5,5 лет болеет реже. Ухудшение состояния отмечается с возраста 7 лет, когда появились кашель, утомляемость, слабость, тошнота, перестала прибавлять в весе. Выявлено значительное увеличение печени, повышение трансаминаз выше нормы в 4 раза.

В 8 лет обследована в противотуберкулезном диспансере по месту жительства, при посеве мокроты выявлены кислотоустойчивые микобактерии. Проведена терапия цефотаксимом, гентамицином, амикацином, изониазидом. В дальнейшем в ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» РАМН г. Москвы туберкулез был исключен, посев на микобактерии туберкулеза — отрицательный.

Анамнез жизни. Ребенок от третьей беременности, протекавшей без особенностей, третьих срочных родов. Масса тела при рождении 3400 г, длина тела 52 см. Оценка по шкале Апгар 8 баллов. БЦЖ (вакцина туберкулезная) — в роддоме, ревакцинация не проводилась. Реакция Манту: папула в 3 года — 10 мм, в 4 года — 11 мм, с 4 до 8 лет — не проводилась, в 8 лет — отрицательная. Сибсы: первый ребенок в семье (от первой беременности) умер в возрасте 4 месяцев (диагноз: «Геморрагический колит?»); старшая сестра — 17 лет, здорова.

Объективный статус. Кожные покровы бледные, землисто-серые, без элементов сыпи, периорбитальный цианоз. Выраженные симптомы

«барабанных палочек» и «часовых стекол» на 2+ (фаланги пальцев рук и ног). Сутулость, крыловидные лопатки. Выраженный дефицит подкожно-жировой клетчатки и мышечной массы. Дыхание через нос не затруднено. Частота дыхательных движений (ЧДД) 24 в минуту, одышки в покое нет. Кашля практически нет, мокрота гнойного характера, отходит плохо. В легких перкуторно звук с коробочным оттенком, дыхание при аускультации проводится во все отделы, жесткое, ослаблено больше в нижних отделах. Хрипы не выслушиваются. Сатурация (SatO_2) 92–94%. Тоны сердца умеренной звучности, ритмичные, систолический шум на верхушке. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 96 ударов в минуту. Живот увеличен в объеме, не вздут, доступен глубокой пальпации, мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень +5 см от края реберной дуги по среднеключичной линии, край каменистой плотности, бугристый, неровный, безболезненный при пальпации. Селезенка не пальпируется. Стул 4–5 раз в день, большого объема, визуально с примесью жира. Масса тела 19 кг (<3-го перцентиля), рост 125 см (25-й перцентиль).

Данные исследований. Копрология: нейтральный жир — много, покрывает все поля зрения. Биохимический анализ крови: общий билирубин 34,7 мкм/л (норма 3,4–20,5), АЛТ 152 Ед/л (норма 5–40), АСТ 146 Ед/л (норма 5–42), ГГТ 60 МЕ/л (норма 5–35). КТ ОГК: КТ-картина хронического обструктивного бронхита с формированием локальных участков пневмофиброза (S2 правого легкого), распространенных двусторонних бронхоэктазов. Внутригрудная лимфаденопатия.

ВОПРОСЫ

1. Какие исследования необходимо дополнительно назначить для уточнения диагноза?
2. Надо ли повторно обследовать ребенка на целиакию? Если да, то каким методом?
3. Какую терапию необходимо назначить при подтверждении диагноза муковисцидоза?
4. Сформулируйте полный клинический диагноз.

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА № 2

Девочка, 14 лет, поступила с жалобами на повторные пневмонии и бронхиты с рождения, влажный кашель в течение дня с отделением мокроты зеленого цвета.

Анамнез болезни. С рождения отмечаются частые ОРВИ и бронхиты; пневмония в возрасте 3 лет, повторно — в 6 лет (правосторонняя); постоянный влажный кашель с мокротой. Лечилась симптоматически по месту жительства. В 10 лет проходила обследование у аллерголога,

нарушений не найдено. В 11 лет на рентгенограмме обнаружены бронхоэктазы. Рост *S. aureus* по данным посева мокроты. В 12 лет проведена потовая проба, пограничные значения, со слов родителей, 70–74 ммоль/л (метод неизвестен). В 13 лет торакальным хирургом поставлен вопрос о резекции нижней доли правого легкого.

Анамнез жизни. Ребенок от первой беременности, протекавшей без особенностей, первых срочных родов. Масса тела при рождении 3200 г, длина тела 50 см. Росла и развивалась нормально, без отставания в физическом развитии. Неонатальный скрининг не проводился.

Объективный статус. Кожные покровы бледные, без элементов сыпи, периорбитальный цианоз. Дыхание через нос не затруднено. ЧДД 22 в минуту, одышки в покое нет. Кашель влажный, частый, мокрота гнойного характера, отходит плохо. В легких перкуторно звук с коробочным оттенком, дыхание аускультативно проводится во все отделы, жесткое, умеренное количество влажных хрипов, больше в нижних и средних отделах справа. SatO₂ 96%. Тоны сердца звучные, ритмичные. ЧСС 88 ударов в мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул 1 раз в день без визуальных признаков полифекалии и стеатореи. Масса тела 55 кг (50–75-й перцентиль), рост 159 см (50–75-й перцентиль).

Данные исследований. Копрология: нейтральный жир — нет. Флуоретрия: ФЖЕЛ 61%, ОФВ1 49%. КТ ОГК: КТ-картина хронического бронхита с формированием локальных участков пневмофиброза (нижние доли правого легкого), распространенных двусторонних бронхоэктазов.

ВОПРОСЫ

1. Сформируйте план необходимых дополнительных обследований для уточнения диагноза и состояния ребенка.
2. Имеется ли необходимость в резекции нижней доли правого легкого для устранения очага инфекции, пневмофиброза и множественных бронхоэктазов с целью снижения количества обострений бронхолегочного процесса?
3. С учетом нормальной функции поджелудочной железы на момент обследования сформулируйте тактику дальнейших обследований при подтверждении диагноза: «Муковисцидоз»? Есть ли необходимость в приеме панкреатических ферментов?

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА № 3

Девочка, 11 месяцев, поступила с жалобами, со слов мамы, на повторные пневмонии и бронхиты, влажный кашель в течение дня, отставание в физическом развитии.

Анамнез болезни. Неонатальный скрининг на муковисцидоз отрицательный: на 4-й день ИРТ1 63 нг/мл (ретест из того же пятна 58,18 нг/мл). С 1-го месяца отмечается влажный кашель, в 3 и 5 месяцев перенесла ОРВИ с усилением кашля. В 6 и 7 месяцев дважды перенесла пневмонию, осложнившуюся ателектазом S7 справа, на этом фоне отмечались повторная рвота, снижение электролитов (калий до 1,6 ммоль/л). С 6 месяцев отмечается отставание в весе.

Анамнез жизни. Ребенок от второй беременности, протекавшей без особенностей, первых срочных родов. Масса тела при рождении 3780 г, длина тела 55 см.

Объективный статус. Кожные покровы бледные, без элементов сыпи, периорбитальный цианоз. Дыхание через нос не затруднено. ЧДД 28 в минуту, одышки в покое нет. Кашель влажный, частый, мокрота гнойного характера, отходит плохо. В легких дыхание проводится во все отделы, с жестким оттенком. Хрипов на момент осмотра нет. SatO₂ 98%. Тоны сердца звучные, ритмичные. ЧСС 92 удара в мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень +1 см от края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул 1–2 раза в день, без визуальных признаков полифекалии и стеатореи. Вес 7 кг (10–25-й перцентиль), рост 73 см (50-й перцентиль).

Данные исследований. Копрология: нейтральный жир — нет. КТ ОГК: КТ-картина хронического бронхита с формированием локальных участков пневмофиброза (нижние доли правого легкого), распространенных двусторонних бронхоэктазов.

ВОПРОСЫ

1. Какой диагноз можно предположить у пациентки? Можно ли исключить муковисцидоз на основании отрицательного неонатального скрининга?
2. Какие обследования необходимо провести для уточнения диагноза?
3. Какая тактика терапии необходима ребенку при подтверждении диагноза: «Муковисцидоз»?

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА № 4

Пациент, 6 лет.

Анамнез болезни. Рожден за пределами Российской Федерации, неонатальный скрининг не проводился. Перенес внутриутробную пневмонию, 14 суток искусственной вентиляции легких. С рождения наблюдались плохая прибавка веса, учащение стула на фоне употребления круп. Респираторные заболевания — нечасто. В возрасте 5 лет проведена потовая проба на специальном потовом анализаторе: проводимость хло-

ридов пота эквивалентна 61 и 81 ммоль/л NaCl. Анализ кала на панкреатическую эластазу-1, генетическое обследование не проводились.

Выставлен диагноз: «Муковисцидоз, легочно-кишечная форма, тяжелое течение. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Хронический обструктивный бронхит».

Назначена заместительная терапия панкреатическими ферментами из расчета 12 500 ЕД липазы/кг в сутки. С начала приема панкреатических ферментов дважды госпитализирован в хирургическое отделение по месту жительства с инвагинацией кишечника.

ВОПРОСЫ

1. Можно ли подтвердить диагноз: «Муковисцидоз» на основании проведенных обследований?
2. Какие обследования необходимо провести для уточнения диагноза?
3. Нужно ли продолжать прием панкреатических ферментов?

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА № 5

Пациентка, 6 месяцев.

Анамнез болезни. Положительный неонатальный скрининг на муковисцидоз: ИРТ1 237 нг/мл, ИРТ2 201 нг/мл. В возрасте 1 месяца проведена потовая проба на специальном потовом анализаторе, результаты сомнительные и отрицательные: 54,4 и 19 ммоль/л.

В копрологии большое количество нейтрального жира, панкреатическая эластаза-1 кала <15 мкг/г, мазок из зева на флору: *E. coli*, *S. aureus*.

Проведен анализ крови на частые мутации в гене *CFTR*: выявлена мутация *F508del* в гетерозиготном состоянии.

Назначена заместительная терапия панкреатическими ферментами из расчета 4000 ЕД липазы/кг в сутки. В весе и росте прибавляет с опережением (97-й перцентиль). В возрасте 2 месяцев перенесла острый обструктивный бронхит.

ВОПРОСЫ

1. Какой диагноз можно предположить у пациентки?
2. Можно ли исключить муковисцидоз на основании отрицательного и сомнительного потового теста?
3. Какие обследования необходимо провести для уточнения диагноза?
4. Какая тактика терапии необходима ребенку при подтверждении диагноза: «Муковисцидоз»?

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА № 6

Пациент, 7 лет с жалобами на постоянный влажный кашель, отставание в физическом развитии, частые респираторные инфекции.

Анамнез болезни. Пациент поступил в отделение впервые. Результаты неонатального скрининга точно не известны, со слов матери, отрицательные. С рождения плохая прибавка роста и веса. С 2 лет отмечаются ежемесячные ОРВИ, в 3 года впервые выявлен обструктивный бронхит, в 4 года — дважды левосторонняя нижнедолевая пневмония. В этом же возрасте по данным КТ ОГК выявлены мешотчатые бронхоэктазы нижней доли левого легкого. Потовая проба на специальном потовом анализаторе отрицательная (44 ммоль/л).

Учитывая выраженную респираторную симптоматику, отставание весо-ростовых показателей, рекомендовано дообследование: повтор потовой пробы, копрология, анализ кала на панкреатическую эластазу-1, мазок из зева на флору, КТ ППН, генетическое обследование на муковисцидоз. Однако рекомендации родителями не выполнены.

В 4,5 года консультирован торакальным хирургом, диагноз: «Врожденный порок развития бронхов. Врожденная бронхоэктазия, мешотчатые бронхоэктазы нижней доли левого легкого (S6–S10). Субсегментарные ателектазы S4, 5, 10 левого легкого». Рекомендовано оперативное лечение.

В 5 лет проведена видеоторакоскопическая анатомическая резекция нижней доли левого легкого. После оперативного лечения респираторная симптоматика нарастала. По данным КТ ППН выявлен полипозный полисинусит.

В 6 лет проведены аденотомия, двусторонняя эндоскопическая эндоназальная гайморотомия, этмоидотомия, сфенотомия. Однако сохраняются частые респираторные инфекции.

ВОПРОСЫ

1. Можно ли исключить муковисцидоз на основании отрицательной потовой пробы и диагноза, выставленного торакальным хирургом?
2. Какие обследования необходимо провести для уточнения диагноза?
3. Нужно ли ребенку повторное оперативное лечение?

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА № 7

Пациентка, 16 лет, направлена на телемедицинскую консультацию в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с жалобами на постоянный влажный кашель с гнойной густой мокротой. Рождена до неонатального скрининга.

Анамнез болезни. В 3 года на фоне плохой прибавки в весе и периодических болей в животе консультирована гастроэнтерологом. В копрологии — много нейтрального жира. Выставлен диагноз: «Хронический панкреатит», назначены диета (стол № 5 с небольшим количеством жирной пищи) и курсы панкреатических ферментов в небольших дозах. На этом фоне в весе стала прибавлять лучше, однако небольшое отставание сохранялось на протяжении всей жизни.

В 5 лет дерматологом выставлен диагноз: «Атопический дерматит». Консультирована аллергологом: «Пищевая аллергия, угрожаемая по бронхиальной астме».

Туберкулезный анамнез: реакция Манту и диаскинтест от 2008–2020 гг. отрицательные. С 3 месяцев жизни отмечаются рецидивирующие бронхиты, часто проводится антибактериальная терапия с положительным эффектом.

С 6 лет наблюдается длительный влажный кашель с мокротой: антибактериальная терапия, ингаляции с раствором фенотерол/ипратропия бромид по торговому наименованию Беродуал и суспензией будесонидом по торговому наименованию Пульмикорт — без эффекта.

В 15 лет проведена КТ ОГК: двусторонняя полисегментарная пневмония, увеличенные лимфоузлы средостения. Выставлен диагноз: «Саркоидоз. Хронический бронхит».

ВОПРОСЫ

1. С какими диагнозами нужно проводить дифференциальную диагностику в данном случае?
2. Какие обследования необходимо провести для уточнения диагноза?
3. Какое лечение необходимо назначить данной пациентке?

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА № 8

Пациент, 10 лет, госпитализирован в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России для уточнения диагноза.

Анамнез болезни. С 1,5 лет отмечаются частые ОРВИ. В 2 года — бронхит, длительная антибактериальная терапия, мать отметила увеличение живота в объеме. Выполнено УЗИ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия, диффузные изменения в печени. В биохимическом анализе крови повышение печеночных трансаминаз, кровь на ANTI-HAV — обнаружены IgG.

Через 3 месяца госпитализирован в стационар г. Москвы для уточнения диагноза. При осмотре по органам и системам без патологий, печень +3,5 см из-под края реберной дуги по среднеключичной линии. В биохимическом анализе крови: АЛТ 62 ед/л, АСТ 40 ед/л, ЩФ 320 ед/л,

ГГТ 15 ед/л. В общих анализах мочи и крови без патологий. Анализ крови на ВИЧ, гепатиты В, С — отрицательный. ДНК хламидии, микоплазмы, уреоплазмы, кандиды, цитомегаловируса, вируса герпеса не обнаружены.

На УЗИ органов брюшной полости правая доля печени 103 мм, левая доля 78 мм, гепатоспленомегалия. Диффузные изменения печени. Реактивные изменения поджелудочной железы. Рекомендована повторная госпитализация через 6 месяцев. Наблюдается у гастроэнтеролога. В межгоспитальный период по результатам генетического исследования крови были исключены болезнь Гоше, болезнь Фабри.

Плановая госпитализация через 6 месяцев: печень +2,5 см из-под края реберной дуги по срединно-ключичной линии. В биохимическом анализе крови: АСТ 22 ед/л, АСТ 27 ед/л, ЩФ 320 ед/л, железо 5,7 мкмоль/л. На УЗИ органов брюшной полости правая доля печени 108 мм, левая доля 65 мм. Далее 1–2 раза в год проводилось исследование биохимического анализа крови, по результатам исследования все показатели находились в пределах должных значений.

В 9 лет отмечается повышение уровня АЛТ до 56–78 ед/л, АСТ до 60 ед/л. Проводилось лечение урсодезоксихолиевой кислотой.

Объективный статус. В 10 лет консультирован в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Физическое развитие в норме. Органы дыхания: одышки нет, носовое дыхание свободное; хрипов и локальной симптоматики нет. Органы пищеварения: аппетит сохранен; язык обложен беловатым налетом; живот правильной формы, в акте дыхания участвует равномерно, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах, печень у края правой реберной дуги, край ровный, эластичный, безболезненный; селезенка не пальпируется.

Данные исследований. Фиброэластометрия печени: фиброз печени F2–F3. Потовый тест на специальном потовом анализаторе: 24 ммоль/л (отрицательно). МРТ брюшной полости, магнитно-резонансная холангиопанкреатография: картина выраженных грубых диффузных изменений паренхимы печени с признаками периваскулярного, перипортального фиброза, диффузных изменений поджелудочной железы, лимфаденопатии.

ВОПРОСЫ

1. Можно ли исключить муковисцидоз на основании отрицательного потового теста на специальном потовом анализаторе?
2. Какие обследования необходимо провести для уточнения диагноза?
3. Какое лечение необходимо назначить данному пациенту?

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА № 9

Пациент, 16 лет, впервые госпитализирован в стационар с жалобами на усиление кашля, появление одышки, затруднение выдоха.

Анамнез болезни. С возраста 1 года частые ОРВИ, влажный кашель, между обострениями отмечается подкашливание, чаще по утрам. Самостоятельно принимал Беклазон — без эффекта.

Объективный статус. При поступлении в отделение отмечается деформация ногтевых пластинок в виде часовых стекол с колобовидным утолщением концевых фаланг пальцев кистей и стоп (на 2–3+). Носовое дыхание не затруднено. При нагрузке экспираторная одышка с втяжением уступчивых мест грудной клетки. Кашель продуктивный. В легких дыхание ослаблено с двух сторон, мелкопузырчатые хрипы, свистящие хрипы на выдохе с двух сторон по всей поверхности легких.

Данные исследований. Рентгенологическая картина органов грудной клетки может соответствовать правосторонней верхнедолевой пневмонии. КТ ОГК: КТ-признаки могут соответствовать воспалительным изменениям (двусторонней инфильтрации), бронхоэктазы обоих легких, лимфаденопатия. Целесообразно дифференцировать с течением специфического процесса. УЗИ органов брюшной полости: эхографические признаки увеличения печени. Проведена проба Манту (72 часа): яркая гиперемия диаметром 20×12 мм, без папулы, с экхимозом в центре.

ВОПРОСЫ

1. С какими диагнозами нужно проводить дифференциальную диагностику в данном случае?
2. Какие обследования необходимо провести для уточнения диагноза?
3. Какое лечение необходимо назначить данному пациенту?

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА № 10

Девочка, 15 лет, с мамой на приеме у педиатра в поликлинике.

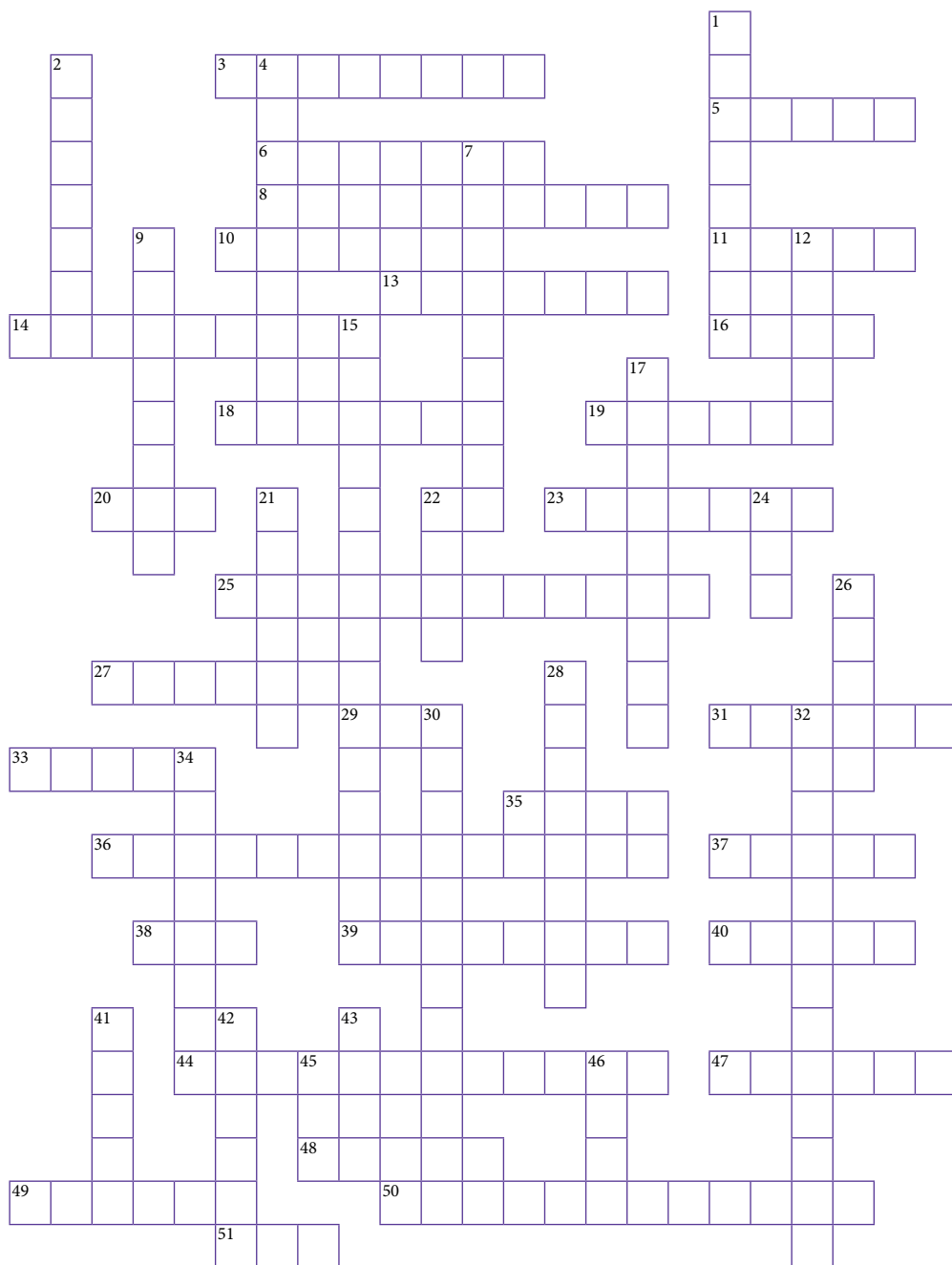
Жалобы, со слов мамы и девочки, на частые ОРВИ (постоянные), частые синуситы и отиты (постоянно обращаются к ЛОР-врачу).

Объективный статус. Масса тела 33 кг, рост 140 см, дыхание через рот, видны симптомы «барабанных пальцев» и «часовых стекол», при пальпации живота отмечается увеличение печени (край печени плотный).

ВОПРОСЫ

1. Какой план обследования?
2. С какими диагнозами нужно проводить дифференциальную диагностику?
3. Какие дополнительные сведения из анамнеза могут навести вас на мысль о том, что у ребенка муковисцидоз?

ТЕМАТИЧЕСКИЙ КРОССВОРД



ПО ГОРИЗОНТАЛИ: 3. Газообразная лекарственная форма. 5. Необходимое дополнение к комплексной терапии при муковисцидозе для поддержания хорошей физической формы. 6. Оптимальный способ получения образца для микробиологического исследования, если ребенок не может сплюнуть мокроту самостоятельно. 8. Нехарактерный для муковисцидоза признак при аускультации. 10. Часто неинформативный способ получения образца для микробиологического исследования. 11. Важно соблюдать при муковисцидозе как в отношении лекарств, так и питания. 13. Часто обнаруживается при проведении КТ придаточных пазух носа. 14. Прибор для доставки лекарственных средств непосредственно в бронхи и легкие. 16. На какие части делится легкое. 18. Один из вариантов обострения муковисцидоза. 19. Осложнение муковисцидоза, обычно проявляющееся в подростковом возрасте. 20. Необходимое обследование для диагностики состояния органов брюшной полости при муковисцидозе. 23. Причина муковисцидоза. 25. Изменения легочной ткани при муковисцидозе, которые появляются не сразу. 27. Уплотнение легочной ткани при муковисцидозе после перенесенного воспалительного процесса. 29. Откуда нет смысла брать образец для микробиологического исследования, чтобы оценить микрофлору в бронхолегочной системе? 31. Как дети называют патогенные микроорганизмы. 33. Его секвенирование дает точный ответ о генетических мутациях при муковисцидозе. 35. Как называются потомки одних родителей (генетический термин). 36. Генетическое исследование, которое проводят, если поиск частых мутаций выявил одну мутацию, но сохраняются характерные клинические симптомы. 37. Необходимая часть терапии для поддержания хорошего нутритивного статуса. 38. Консультация какого специалиста необходима для решения вопроса о необходимости эндоскопической полипэктомии при муковисцидозе? 39. Препараты для компенсации последствий повреждения поджелудочной железы. 40. Что чаще всего выслушивается при аускультации при муковисцидозе? 44. Измеряют при проведении потового теста. 47. По этому слову (переводится как цель, мишень) получила название патогенетическая терапия при муковисцидозе. 48. Устанавливают в ходе хирургической операции при выраженном дефиците массы тела и невозможности компенсации белково-энергетической недостаточности алиментарными методами. 49. Появляется при усилении дыхательной недостаточности. 50. Жизнеугрожающее осложнение муковисцидоза. 51. Что из пищи сложнее всего усваивается при муковисцидозе при отсутствии терапии?

ПО ВЕРТИКАЛИ: 1. При муковисцидозе необходимо контролировать уровень (измеряется методом пульсоксиметрии). 2. Необходимо для терапии муковисцидоз-зависимого сахарного диабета помимо диеты. 4. Один из компонентов патогенетической терапии муковисцидоза. 7. Спадение легочной ткани с потерей объема легкого. 9. Измеряют для определения уровня панкреатической недостаточности. 12. Аппарат для кинезитерапии, который воздействует на бронхолегочную систему методом вибрации. 15. Лучевое исследование органов грудной клетки. 17. Другое название муковисцидоза: (?) фиброз. 21. Осложнение муковисцидоза (изменения печени). 22. Отделяемое в бронхах при муковисцидозе, которое видно при бронхоскопии. 24. Показатель, характеризующий весоростовые показатели пациента. 26. Патогенная микро(?) 28. Исследование, позволяющее выявить муковисцидоз в неонатальном периоде. 30. Самое информативное исследование бронхолегочной системы при муковисцидозе: компьютерная (?) 32. Необходимый компонент комплексной терапии муковисцидоза, позволяющий качественно очищать бронхолегочную систему от вязкого секрета. 34. Самый информативный образец для микробиологического исследования бронхолегочного секрета. 41. При построении плана физической нагрузки и диеты для пациента с муковисцидозом важно, чтобы эта система тела хорошо развивалась. 42. Один из методов кинезитерапии, позволяющий эффективно очищать бронхолегочную систему. 43. При оценке физического развития ребенка с муковисцидозом необходимо оценивать не только вес, но и (?) 45. Основной показатель для оценки соответствия физического развития пациента с муковисцидозом. 46. Исследование для подтверждения диагноза: Муковисцидоз»: потовый (?).

Ответы на тестовые задания

ВОПРОС	ОТВЕТ
к разделу 1	
1	b
2	a
3	c
4	d
5	c
к разделу 2	
1	b
2	a
3	c
4	d
5	a+c
6	a
7	b
8	d
9	a
10	b
11	c

ВОПРОС	ОТВЕТ
к разделу 3	
1	c+d
2	b
3	d
4	a
5	c
6	a
7	d
8	b+c
9	d
10	a
11	d
12	c
13	a
14	c
15	b
к разделу 4	
1	b
2	d
3	b
4	a
5	d
6	c
7	a
8	d
9	b
10	a
11	c
12	d
13	b
14	a

Ответы на кроссворд

По горизонтали: 3. Аэрозоль. 5. Спорт. 6. Аспират. 8. Крепитация. 10. Мазок. 11. Режим. 13. Полипоз. 14. Ингалятор. 16. Доля. 18. Бронхит. 19. Диабет. 20. УЗИ. 23. Мутация. 25. Бронхоэктазы. 27. Фиброз. 29. Рот. 31. Микроб. 33. Экзом. 35. Сибс. 36. Секвенирование. 37. Диета. 38. ЛОР. 39. Ферменты. 40. Хрипы. 44. Проводимость. 47. Таргет. 48. Стома. 49. Одышка. 50. Кровотечение. 51. Жир.

По вертикали: 1. Кислород. 2. Инсулин. 4. Эвакуатор. 7. Ателектаз. 9. Эластаза. 12. Жилет. 15. Рентгенография. 17. Кистозный. 21. Цирроз. 22. Гной. 24. ИМТ (индекс массы тела). 26. Флора. 28. Скрининг. 30. Томография. 32. Кинезитерапия. 34. Мокрота. 41. Мышцы. 42. Дренаж. 43. Рост. 45. Вес. 46. Тест.

Ответы к ситуационным задачам

Ответы к ситуационной задаче № 1

1. Потовая проба на специальном потовом анализаторе, определение частых мутаций гена муковисцидоза, панкреатическая эластаза-1 в кале, функция внешнего дыхания, УЗИ брюшной полости с доплерографией сосудов печени, Эхо-КГ, микробиологическое исследование мокроты, КТ ППН.

Далее в процессе обследования были получены следующие результаты:

- потовая проба на специальном потовом анализаторе: электролиты пота 124 ммоль/л (норма до 80);
- ДНК-диагностика: установлен генотип «гомозигота по мутации F508del»;
- панкреатическая эластаза-1 в кале 69 мкг/г (норма 200–500 и более);
- ФВД: ФЖЕЛ 69%, ОФВ1 70%, пиковая скорость выдоха (ПСВ) 68%;
- УЗИ брюшной полости: поджелудочная железа нормальных размеров, эхогенность повышена, неоднородная, кисты в области головки железы. Печень увеличена: левая доля 79 мм, правая доля 107 мм (+0,5 см), контур ровный. Гиперэхогенна, диффузная мелкоочаговая эхогенная неоднородность, воротная вена 8,7 мм (увеличена). Печеночные вены: кровоток линейный;
- Эхо-КГ: давление в легочной артерии 43 мм рт.ст. (норма до 30);
- микробиологическое исследование мокроты: рост *P. aeruginosa*;
- КТ ППН: признаки двустороннего хронического полипозного риносинусита.

Таким образом, диагноз: «Муковисцидоз» был полностью подтвержден.

2. Да, так как методы и количественные результаты неизвестны, а ребенок имеет выраженную гипотрофию. Кроме того, на фоне базисной терапии муковисцидоза в течение 6 месяцев прибавки в весе не наблюдалось.

При проведении дополнительного обследования было выявлено:

- IgG и IgA к глиадину и тканевой трансглутаминазе — положительные;
- тощая кишка: гипотрофия слизистой оболочки тощей кишки. Толщина слизистой оболочки уменьшена и составляет около 450 мкм. Полная атрофия кишечных ворсинок. Поверхность слизистой оболочки сглажена, ямочного типа;
- при назначении строгой безглютеновой диеты и базисной терапии по муковисцидозу состояние ребенка с положительной динамикой: стала прибавлять в весе, самочувствие улучшилось.

Таким образом, было диагностировано коморбидное состояние (второй диагноз) — целиакия, назначена строгая безглютеновая диета, на фоне которой в совокупности с комплексным лечением муковисцидоза ребенок начал прибавлять в весе.

3. Необходима комплексная терапия муковисцидоза исходя из полученных результатов анализов:

- панкреатин из расчета 500–1000 ЕД на 1 кг на прием пищи, питание 5–6 раз в день, суточную калорийность увеличить на 150% от возрастной нормы. Увеличение дозы панкреатина (минимикросферы) под контролем копрологии (каждые 2–3 дня);
- антибактериальная терапия (так как по данным микробиологического исследования мокроты выявлен рост *P. aeruginosa*) — ингаляционно и внутривенно;
- дорназа альфа, гипертонический раствор NaCl (7%) для разжижения и вывода вязкой мокроты;
- кинезитерапия (дыхательная гимнастика и дренаж) по индивидуальной программе;
- таргетная терапия, так как генотип представлен гомозиготой по мутации *F508del*, препаратом лумакафтор + ивакафтор или элексакафтор+тезакафтор+ивакафтор и ивакафтор.

4. Клинический диагноз: «Муковисцидоз (кистозный фиброз) (E84.8) [генотип: F508del/F508del], легочно-кишечная форма, тяжелое течение. Хронический бронхит, пневмофиброз S2 правого легкого, распространенные двусторонние бронхоэктазы. Дыхательная недостаточность — 0. Хронический полипозный риносинусит. Хроническая панкреатическая недостаточность, тяжелая степень. Целиакия. Белково-энергетическая недостаточность».

Ответы к ситуационной задаче № 2

1. В начале обследования провести потовую пробу на специальном потовом анализаторе, при положительном результате — определение частых мутаций в гене муковисцидоза, панкреатической эластазы-1 в кале, микробиологическое исследование мокроты.

В процессе обследования были получены следующие результаты:

- потовая проба на специальном потовом анализаторе: электролиты пота 94 ммоль/л (норма до 80);
- ДНК-диагностика: генотип F508del/R334W;
- панкреатическая эластаза-1 в кале >500 мкг/г (норма 200–500 и более);
- микробиологическое исследование мокроты: рост *P. aeruginosa* и *S. aureus*.

Таким образом, выставлен диагноз: «Муковисцидоз [генотип: F508del/R334W], легочная форма, течение средней тяжести».

2. При постановке диагноза: «Муковисцидоз» необходимости в резекции части легкого нет, достаточно адекватной комплексной консервативной терапии основного заболевания.

3. При нормальном весе и нормальной функции поджелудочной железы нет необходимости в приеме ферментов. Однако для динамического контроля необходимо проведение 1 раз в год анализа кала на панкреатическую эластазу-1 и копрограммы 1 раз в 3 месяца или при появлении полифекалии и нарушении стула.

Ответы к ситуационной задаче № 3

1. Несмотря на отрицательный результат неонатального скрининга, необходимо повторное обследование на муковисцидоз в связи с ярко выраженной симптоматикой. Результаты неонатального скрининга бывают ложноотрицательными.

2. Потовая проба на специальном потовом анализаторе, определение частых мутаций в гене муковисцидоза, панкреатическая эластаза-1 в кале, микробиологическое исследование мокроты.

В процессе обследования были получены следующие результаты:

- потовая проба на специальном потовом анализаторе: 70 ммоль/л, повторная проба: 81 ммоль/л (норма до 59, пограничные результаты — 60–79);
- ДНК-диагностика: генотип: L138ins/W1282R;
- панкреатическая эластаза-1 в кале >500 мкг/г (норма 200–500 и более);
- микробиологическое исследование мокроты: рост *P. aeruginosa* (два штамма: мукоидный и немучоидный).

На основании данных анамнеза и полученных результатов обследования выставлен диагноз: «Муковисцидоз, легочно-кишечная форма, среднетяжелое течение. Генотип: [L138ins/W1282R]».

3. Необходимо назначение комплексного лечения:

- диета высококалорийная;
- муколитическая терапия (дорназа альфа);
- антибактериальная терапия;
- кинезитерапия и лечебная физкультура;
- витаминотерапия (жирорастворимые).

- таргетная терапия препаратом элексакафтор+тезакафтор+ивакафтор и ивакафтор.

Ответы к ситуационной задаче № 4

1. Несмотря на дважды положительный результат потового теста, надо признать, что клинические проявления не совсем характерны для муковисцидоза. Поэтому, в соответствии с диагностическими критериями, утвержденными клиническими рекомендациями и национальным консенсусом, необходимо проведение дополнительных исследований для уточнения диагноза.

2. Генетическое исследование на муковисцидоз (секвенирование гена), панкреатическая эластаза-1 в кале, повторная потовая проба с тщательной подготовкой (очищение кожи).

Далее в процессе обследования получены следующие результаты:

- анализ кала на панкреатическую эластазу-1: >500 мкг/г;
- повторная потовая проба на специальном потовом анализаторе: 18 ммоль/л;
- секвенирование гена *CFTR*: мутаций не найдено.

Таким образом, данных за муковисцидоз нет. Диагноз был исключен.

3. Показаний для назначения панкреатических ферментов для пациента нет: на фоне приема ферментов развились кишечная непроходимость, высокий уровень панкреатической эластазы-1, что свидетельствует об отсутствии панкреатической недостаточности.

Ответы к ситуационной задаче № 5

1. Несмотря на отрицательные и сомнительные результаты потового теста, необходимо повторное обследование на муковисцидоз в связи с ярко выраженной клинической симптоматикой. Результаты потового теста бывают ложноотрицательными.

2. Секвенирование гена муковисцидоза, повторная потовая проба.

В возрасте 6 месяцев получены результаты секвенирования гена *CFTR*, установлен генотип: delF508/*CFTR*dup1-11. Таким образом, диагноз муковисцидоза полностью подтвержден.

Диагноз: «Муковисцидоз [генотип: delF508/*CFTR*dup1-11], легочно-кишечная форма, среднетяжелое течение. Хронический бронхит. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени».

3. Необходимо назначение комплексного лечения:

- диета и панкреатические ферменты (заместительная терапия недостаточности функции поджелудочной железы);
- муколитическая терапия (дорназа альфа);
- антибактериальная терапия;
- кинезитерапия и лечебная физкультура;
- витаминотерапия (жирорастворимые);
- таргетная терапия препаратом элексакафтор+тезакафтор+ивакафтор и ивакафтор.

Ответы к ситуационной задаче № 6

1. Несмотря на отрицательные результаты потового теста, необходимо повторное обследование на муковисцидоз в связи с ярко выраженной клинической симптоматикой (частые ОРВИ, бронхиты, пневмонии, бронхоэктазы, полипозный полисинусит, плохая прибавка в весе). Результаты потового теста бывают ложноотрицательными.

2. Генетический анализ на муковисцидоз, повторная потовая проба, анализ кала на панкреатическую эластазу-1, анализ мокроты на микрофлору.

В возрасте 7 лет повтор потовой пробы на специальном потовом анализаторе, проводится трижды: 54, 52 и 72 ммоль/л. Уровень панкреатической эластазы-1 кала — >200 мкг/г. Мазок из зева на флору: *S. aureus*. Генетическое обследование: гомозигота по мутации 3849+10kbC>T/3849+10kbC>T.

Таким образом, выставлен диагноз: «Муковисцидоз [генотип: 3849+10kbC>T/3849+10kbC>T], преимущественно легочная форма, среднетяжелое течение. Хронический бронхит. Мешотчатые бронхоэктазы нижней доли левого легкого. Субсегментарные ателектазы S4, 5, 10. Пневмофиброз базальной доли правого легкого. Состояние после видеоторакоскопической анатомической резекции нижней доли левого легкого. Хронический полипозный пансинусит. Состояние после эндоскопической полисинусотомии».

3. Необходимости в оперативном лечении бронхоэктазов при муковисцидозе нет. Требуется комплексное постоянное базисное лечение муковисцидоза. Вопрос об оперативном лечении полипозного риносинусита необходимо решать оториноларингологу совместно со специалистом по муковисцидозу на фоне постоянного комплексного лечения муковисцидоза.

Ответы к ситуационной задаче № 7

1. Необходимо проводить дифференциальную диагностику с муковисцидозом, иммунодефицитными состояниями и врожденными пороками развития легких.

2. Генетический анализ на муковисцидоз, потовая проба, анализ кала на панкреатическую эластазу-1, анализ мокроты на микрофлору, спирометрия: ФВД, КТ ОГК и КТ ППН.

Пациентка госпитализирована в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России для уточнения диагноза. При госпитализации, осмотре и обследовании выявлено:

- периорбитальный цианоз; носовое дыхание затруднено; голос «гнусавый»; дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах справа, хрипы не выслушиваются; малопродуктивный влажный кашель; мокрота светло-желтая, трудноотделяемая; одышка в покое с втяжением яремной ямки; перкуторно: притупление в средних и нижних отделах легких справа. SpO₂ 97%. ЧДД 22 в минуту;

- панкреатическая эластаза-1 в кале <50 мкг/г;
 - микробиологическое исследование мокроты: *P. aeruginosa* *mus*;
 - ФВД: ФЖЕЛ 80%, ОФВ1 70%, МОС75 (максимальная объемная скорость при выдохе 75%) 29%;
 - потовый тест на специальном потовом анализаторе дважды: 112 и 108 ммоль/л;
 - генетическое исследование на муковисцидоз: F508del/2184insA;
 - КТ ОГК и КТ ППН: хронический бронхит, двусторонние цилиндрические бронхоэктазы, мукостаз; хронический риносинусит с ремоделированием медиальных стенок верхнечелюстных пазух.
- Таким образом, полностью подтвержден диагноз: «Муковисцидоз».

3. Необходимо назначение комплексного лечения:

- диета и панкреатические ферменты (заместительная терапия недостаточности функции поджелудочной железы);
- муколитическая терапия (в том числе дорназа альфа и маннитол);
- антибактериальная терапия;
- кинезитерапия и лечебная физкультура;
- витаминотерапия (жирорастворимые);
- таргетная терапия препаратом элексакафтор+тезакафтор+ивакафтор и ивакафтор.

Ответы к ситуационной задаче № 8

1. Несмотря на отрицательный результат потового теста, необходимо повторное обследование на муковисцидоз в связи с симптоматикой (частые ОРВИ, бронхиты, увеличение печени, изменения в поджелудочной железе). Результаты потового теста бывают ложноотрицательными.

2. Повторная потовая проба на специальном потовом анализаторе или классическим методом по Гибсону–Куку, генетический анализ на муковисцидоз, анализ кала на панкреатическую эластазу-1, анализ мокроты на микрофлору, КТ ОГК и КТ ППН.

Получены результаты исследований:

- КТ ОГК: признаки двусторонних бронхитических изменений; бронхиолоэктазы S2, 4 правого легкого и S9 левого легкого;
- микробиологическое исследование аспирата из трахеи: *S. aureus*;
- панкреатическая эластаза-1 в кале <50 ед.;
- потовый тест по методу Гибсона и Кука дважды: хлориды пота — 148 и 156 ммоль/л (при достаточной навеске более 150 мг);
- генетическое исследование на определение наиболее частых мутаций гена муковисцидоза: генотип F508del/W1282R.

Таким образом, полностью подтвержден диагноз: «Муковисцидоз».

3. Необходимо назначение комплексного лечения:

- диета и панкреатические ферменты (заместительная терапия недостаточности функции поджелудочной железы);
- урсодезоксихолиевая кислота;
- муколитическая терапия (в том числе дорназа альфа, маннитол);

- антибактериальная терапия;
- кинезитерапия и лечебная физкультура;
- витаминотерапия (жирорастворимые);
- таргетная терапия препаратом элексакафтор+тезакафтор+ивакафтор и ивакафтор.

Ответы к ситуационной задаче № 9

1. Необходимо проводить дифференциальную диагностику с туберкулезом, муковисцидозом, иммунодефицитными состояниями и врожденными пороками развития легких.

2. Диаскинтест, люминесцентная микроскопия смывов верхних дыхательных путей, анализ смывов верхних дыхательных путей методом ПЦР, генетический анализ на муковисцидоз, потовая проба, анализ кала на панкреатическую эластазу-1, анализ мокроты на микрофлору.

Получены результаты исследований:

- диаскинтест: результат отрицательный;
- люминесцентная микроскопия смывов верхних дыхательных путей, анализ смывов верхних дыхательных путей методом ПЦР — отрицательные;
- консультация фтизиатра: специфический процесс исключен;
- микробиологическое исследование мокроты: *S. aureus*;
- панкреатическая эластаза-1 в кале <50 ед.;
- потовая проба на специальном потовом анализаторе: проводимость пота 122 и 125 ммоль/л;
- определение мутаций гена муковисцидоза *CFTR*: F508del/S1196X. Таким образом, полностью подтвержден диагноз: «Муковисцидоз».

3. Необходимо назначение комплексного лечения:

- диета и панкреатические ферменты (заместительная терапия недостаточности функции поджелудочной железы);
- муколитическая терапия (в том числе дорназа альфа, маннитол);
- антибактериальная терапия;
- кинезитерапия и лечебная физкультура;
- витаминотерапия (жирорастворимые).
- таргетная терапия препаратом элексакафтор+тезакафтор+ивакафтор и ивакафтор.

Ответы к ситуационной задаче № 10

1. Назначить потовый тест, анализ на уровень панкреатической эластазы-1 кала, при положительных результатах следует отправить пациентку в профильный муковисцидозный центр для дальнейшего обследования.

2. Иммунодефицитное состояние; бронхиальная астма; цирроз печени.

3. Информация о том, что ребенок рожден с мекониальным илеусом.

СПЕЦИАЛИСТЫ ФГАУ «НМИЦ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНЗДРАВА РОССИИ, ПРИНИМАЮЩИЕ УЧАСТИЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Симонова Ольга Игоревна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории редких и наследственных болезней, заведующая пульмонологическим отделением ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова Сеченовского Университета, руководитель кабинета муковисцидоза ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения города Москвы.

Черневич Вера Петровна, младший научный сотрудник лаборатории редких и наследственных болезней.

Горина Юлия Викторовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории редких и наследственных болезней, врач-пульмонолог пульмонологического отделения.

Игнатова Анна Сергеевна, врач-педиатр/пульмонолог пульмонологического отделения.

Лябина Надежда Вадимовна, врач-педиатр пульмонологического отделения.

Симонов Максим Викторович, врач-педиатр пульмонологического отделения.

Буркина Нина Игоревна, врач-педиатр/пульмонолог пульмонологического отделения.

Красюкова Анастасия Александровна, врач-педиатр пульмонологического отделения.

Быстрова Серафима Георгиевна, врач-педиатр пульмонологического отделения.

Соколов Ина, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка, врач-педиатр.

Лазарева Анна Валерьевна, доктор медицинских наук, врач-бактериолог, заведующая лабораторией молекулярной микробиологии.

Кустова Ольга Владимировна, врач-рентгенолог отделения рентгеновской компьютерной томографии.

Мустафин Ринат Ислямович, врач-рентгенолог отделения рентгеновской компьютерной томографии.

Воробьева Лидия Евгеньевна, врач-рентгенолог отделения рентгеновской компьютерной томографии.

Дворяковский Игорь Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, врач отделения ультразвуковой диагностики.

Лохматов Максим Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением эндоскопии.

Мещеряков Кирилл Леонидович, кандидат медицинских наук, и.о. заведующего отделением восстановительного лечения детей с болезнями ЛОР-органов и челюстно-лицевой области, и.о. заведующего оториноларингологическим отделением с хирургической группой заболеваний головы и шеи, врач-оториноларинголог.

Терешина Людмила Анатольевна, медицинская сестра по массажу отделения лечебной физкультуры.

Цезарик Владислава Александровна, врач по лечебной физкультуре отделения лечебной физкультуры.

Петрова Наталья Валерьевна, кандидат медицинских наук, врач-фармаколог, заведующая отделением клинической фармакологии.

Гордеев Леонид Сергеевич, врач-фармаколог отделения клинической фармакологии.

Анай-оол Чингис Георгиевич, врач-фармаколог отделения клинической фармакологии.

Широкова Ирина Васильевна, кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог консультативно-диагностического отделения.

Фролова Елена Борисовна, врач-эндокринолог консультативно-диагностического отделения.

Пушков Александр Алексеевич, ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской геномики.

Савостьянов Кирилл Викторович, доктор биологических наук, начальник Медико-генетического центра, заведующий лабораторией медицинской генетики.

Ахмедова Элина Эльдаровна, врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики.

Бостанов Даулет Юнусович, врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики.

Свиридова Татьяна Васильевна, кандидат психологических наук, заведующая лабораторией специальной психологии и коррекционного обучения.

Герасимова Александра Михайловна, научный сотрудник лаборатории специальной психологии и коррекционного обучения.

Чернявская Анастасия Александровна, врач-педиатр приемно-диагностического отделения.

Хазыкова Джиргал Викторовна, врач отделения ультразвуковой диагностики.

Основной список литературы

1. Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)». Взрослые. Дети. 2021-2022-2023 (24.09.2021). Утверждены Минздравом РФ. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/11/1113_kr21E84MZ.pdf?ysclid=lvh2mmhrn7123783737
2. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2021 год / под ред. С.А. Красовского, М.А. Стариновой, А.Ю. Воронковой, и др. Санкт-Петербург: Благотворительный фонд «Острова», 2023. 81 с.
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 6 августа 2021 г. N 835н «Об утверждении стандарта медицинской помощи детям при кистозном фиброзе (муковисцидозе) (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)». Режим доступа: <https://base.garant.ru/402701237/?ysclid=lvh2oc6phg415340406>
4. Национальный консенсус (2-е издание) «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» 2018 / под ред. Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капранова. Москва: ООО «Компания БОРГЕС», 2018. 356 с.
5. Муковисцидоз. Издание 2-е, переработанное и дополненное / под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой. Москва: ИД «Мед-практика-М», 2021. 680 с.
6. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза РФ. Москва: «Издательство «Триада», 2015. 36 с.

Дополнительный список литературы

1. Абрамов Д.Д., Кадочникова В.В., Якимова Е.Г., и др. Высокая частота носительства в российской популяции мутаций гена CFTR, ассоциированных с муковисцидозом, и мутаций гена PАН, ассоциированных с фенилкетонурией // Вестник РГМУ. 2015;(4):32–35.
2. Горинова Ю.В. Остеопения при хронических болезнях легких у детей: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.09. Место защиты: Науч. центр здоровья детей РАМН. Москва, 2005. 20 с.
3. Горинова Ю.В., Савостьянов К.В., Пушков А.А., и др. Генотип-фенотипические корреляции течения кистозного фиброза у российских детей. Первое описание одиннадцати новых мутаций // Вопросы современной педиатрии. 2018;17(1):61–69. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1856
4. Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)». Взрослые. Дети. 2021-2022-2023 (24.09.2021). Утверждены Минздравом РФ. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/11/1113_kr21E84MZ.pdf?ysclid=lvh2mmhrn7123783737

5. Кондратьева Е.И., Шерман В. Д., Амелина Е.Л., и др. Клинико-генетическая характеристика и исходы мекониевого илеуса при муковисцидозе // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016,61(6):77–81. doi: 10.21508/1027-4065-2016-6-77-81
6. Кондратьева Е.И., Орлов А.В., Максимычева Т.Ю., и др. Возможности оптимизации ферментной терапии при муковисцидозе // Педиатрия. 2018;97(6):116–124.
7. Красовский С.А. Остеопороз у взрослых больных муковисцидозом: Автореф. дис... канд. мед.наук: 14.01.25. Место защиты: Науч.-исслед. ин-т пульмонологии МЗ РФ. Москва, 2012. 26 с.
8. Лябина Н.В., Симонова О.И., Широкова И.В., и др. Особенности углеводного обмена у детей с муковисцидозом: история 30 лет // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;(3):93–106. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-93-106
9. Муковисцидоз. Издание 2-е, переработанное и дополненное / под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой. Москва: ИД «Мед-практика-М», 2021. 680 с.
10. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» / под редакцией Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капранова. Москва, 2016. 205 с. Режим доступа: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf
11. Петрова Н.В., Кондратьева Е.И., Поляков А.В., и др. Особенности спектра патогенных генетических вариантов гена CFTR у больных муковисцидозом из Российской Федерации // Сибирское медицинское обозрение. 2019;(2):47–59. doi: 10.20333/2500136-2019-2-47-59
12. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Москва: б. и., 2019. С. 70–71.
13. Репина С.А., Красовский С.А., Шмарина Г.В, и др. Состояние репродуктивной системы и алгоритм решения вопроса деторождения у мужчин с муковисцидозом // Альманах клинической медицины. 2019а;47(1):26–37. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-001
14. Симонова О.И., Горинова Ю.В., Васильева Е.М., и др. Значение потового теста в современной диагностике муковисцидоза: многолетний собственный опыт // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2014;93(4):74–79.
15. Симонова О.И., Горинова Ю.В., Высоколова О.В., и др. Ингаляции маннитола для детей с муковисцидозом: эффективность и безопасность // Медицинский совет. 2022;16(18):56–63. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-18-56-63
16. Согласованные рекомендации Американского фонда кистозного фиброза (муковисцидоза) и Европейского общества кистозного фиброза по лечению микобактериоза у пациентов с кистозным фиброзом (редактор перевода Н.Ю. Каширская). Санкт-Петербург: Благотворительный фонд «Острова», 2017. 32 с.
17. Толстова В.Д., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Массовый скрининг на муковисцидоз в России // Фарматека. 2008;(1):1–5.

18. Чучалин А.Г., Биличенко Т.И., Осипова Г.Л., и др. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению. Клинические рекомендации // Пульмонология. 2015;(2):1–19.
19. Alessandri F, Strisciuglio C, Borrazzo C, et al. Antibiotic prophylaxis for percutaneous endoscopic gastrostomy in children: a randomised controlled trial // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72(3):366–371. doi: 10.1097/MPG.0000000000002981
20. Alves C, Della-Manna T, Albuquerque CT. Cystic fibrosis-related diabetes: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment // *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(7):835–843. doi: 10.1515/jpem-2019-0484
21. Audag N, Dubus JC, Combret Y. [Respiratory physiotherapy in pediatric practice] // *Rev Mal Respir.* 2022;39(6):547–560. doi: 10.1016/j.rmr.2022.05.001
22. Baatallah N, Bitam S, Martin N, et al. Cis variants identified in F508del complex alleles modulate CFTR channel rescue by small molecules // *Hum Mutat.* 2018;39(4):506–514. doi: 10.1002/humu.23389
23. Beer H, Southern KW, Swift AC. Topical nasal steroids for treating nasal polyposis in people with cystic fibrosis // *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(6):CD008253. doi: 10.1002/14651858.CD008253.pub4
24. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective // *Lancet Respir Med.* 2020;8(1):65–124. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6
25. Benden C. Lung transplantation as standard of care for advanced cystic fibrosis lung disease // *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(6):561–562. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.022
26. Bienvenu T, Lopez M, Girodon E. Molecular diagnosis and genetic counseling of cystic fibrosis and related disorders: new challenges // *Genes (Basel).* 2020;11(6):619. doi: 10.3390/genes11060619
27. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders // *J Cyst Fibros.* 2011;10(2):86–102.
28. Brechu M. Cystic fibrosis, growing and living better through sport // *Rev Infirm.* 2020;69(257):29–30. doi: 10.1016/j.revinf.2019.12.013
29. Burke MS, Ragi JM, Karamanoukian HL, et al. New strategies in the non-operative management of meconium ileus // *J Pediatr Surg.* 2002;37:760–764.
30. Burnett DM, Barry AN, Mermis JD. Physical activity level and perception of exercise in cystic fibrosis // *Respir Care.* 2020;65(4):500–506. doi: 10.4187/respcare.07193
31. Calvo-Lerma J, Martinez-Jimenez CP, LázaroRamos JP, et al. Innovative approach for self-management and social welfare of children with cystic fibrosis in Europe: development, validation and implementation of an mHealth tool (MyCyFAPP) // *BMJ Open.* 2017;7:e014931. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014931
32. Calvo-Lerma JJ, Asseiceira HI, Claes I, et al. Nutritional status, nutrient intake and use of enzyme supplements in paediatric patients with Cystic Fibrosis; a European multicentre study with reference to current guidelines // *J Cyst Fibros.* 2017;16(4):510–518. doi: 10.1016/j.jcf.2017.03.005

33. Calvo-Lerma J, Fornés-Ferrer V, Heredia A, Andrés J. In vitro digestion of lipids in real foods: influence of lipid organization within the food matrix and interactions with nonlipid components // *J Food Sci.* 2018;83(10):2629–2637.
34. Care of Children with Cystic Fibrosis Royal Brompton Hospital, 2020. The 8th edition, Stuart B. Mushlin, Harry L. Greene, II MD Decision Making in Medicine: An Algorithmic Approach, 3 edition Elsevier Health Sciences, 2009. 768 p.
35. Carter JM, Johnson BT, Patel A, et al. Lund-mackay staging system in cystic fibrosis: a prognostic factor for revision surgery? // *Ochsner J.* 2014;14:184–187.
36. Casale M, Vella P, Moffa A, et al. Hyaluronic acid and upper airway inflammation in pediatric population: a systematic review // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;85:22–26.
37. Cascio F, Gazia F, D'Alcontres FS, et al. The centripetal endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis: a preliminary study // *Am J Otolaryngol.* 2023;44(4):103912. doi: 10.1016/j.amjoto.2023.103912
38. Castellani C, Duff AJ, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision // *J Cyst Fibros.* 2018;17(2):153–178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006
39. Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD) // *Thorax.* 2017;72(Suppl 2):ii1–ii64. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210927
40. Chen Q, Shen Y, Zheng J. A review of cystic fibrosis: basic and clinical aspects // *Animal Model Exp Med.* 2021;4(3):220–232. doi: 10.1002/ame2.12180
41. Choong E, Sauty A, Koutsokera A, et al. Therapeutic drug monitoring of ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor, and elexacaftor in cystic fibrosis: where are we now? // *Pharmaceutics.* 2022;14(8):1674. doi: 10.3390/pharmaceutics14081674
42. Colombo C, Alicandro G, Oliver M, et al.; CF UDCA study group. Ursodeoxycholic acid and liver disease associated with cystic fibrosis: a multicenter cohort study // *J Cyst Fibros.* 2022;21(2):220–226. doi: 10.1016/j.jcf.2021.03.014
43. Connett GJ. Lumacaftor-ivacaftor in the treatment of cystic fibrosis: design, development and place in therapy // *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:2405–2412. doi: 10.2147/DDDT.S153719
44. Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn // *Lancet.* 1979;1(8114):472–474.
45. Dadgostar A, Nassiri S, Quon BS, et al. Effect of endoscopic sinus surgery on clinical outcomes in DeltaF508 cystic fibrosis patients // *Clin Otolaryngol.* 2021;46(5):941–947. doi: 10.1111/coa.13751
46. Davis CS, Faino AV, Onchiri F, et al. Systemic corticosteroids in the management of pediatric cystic fibrosis pulmonary exacerbations // *Ann Am Thorac Soc.* 2023;20(1):75–82. doi: 10.1513/AnnalsATS.202203-201OC
47. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: disease with a new face // *Acta Paediatr.* 2020;109(5):893–899. doi: 10.1111/apa.15155167
48. Debray D, Narkewicz MR, Bodewes FA, et al. Cystic fibrosis: related liver disease: research challenges and future perspectives // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65:443–448. doi: 10.1097/MPG.0000000000001676
49. Dekkers JF, Berkers G, Kruisselbrink E, et al. Characterizing responses to CFTR-modulating drugs using rectal organoids derived

from subjects with cystic fibrosis // *Sci Transl Med.* 2016;8(344):344ra384. doi: 10.1126/SCITRANSLMED.AAD8278

50. Dekkers JF, van der Ent CK, Beekman JM. Novel opportunities for CFTR-targeting drug development using organoids // *Rare Dis.* 2013;1:e27112. doi: 10.4161/rdis.27112

51. Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management // *Eur Respir J.* 2016;47:45–68. doi: 10.1183/13993003.00583-2015

52. Dickinson KM, Collaco JM. Cystic fibrosis // *Pediatr Rev.* 2021;42(2):55–67. doi: 10.1542/pir.2019-0212

53. Ding S, Zhong C. Exercise and cystic fibrosis // *Adv Exp Med Biol.* 2020;1228:381–391. doi: 10.1007/978-981-15-1792-1_26

54. Dohna M, Renz DM, Stehling F, et al. Coil embolisation for massive haemoptysis in cystic fibrosis // *BMJ Open Respir Res.* 2021;8(1):e000985. doi: 10.1136/bmjresp-2021-000985

55. Don Hayes Jr, Wilson KC, Krivchenia K, et al.; American Thoracic Society Assembly on Pediatrics. Home oxygen therapy for children. An official American thoracic society clinical practice guideline // *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(3):e5–e23. doi: 10.1164/rccm.201812-2276ST

56. Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS; Consensus Study Group. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies // *J Cyst Fibros.* 2012;11(6):461–479. doi: 10.1016/j.jcf.2012.10.004

57. Elphick HE, Southern KW Antifungal therapies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis // *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11:CD002204. doi: 10.1002/14651858.CD002204.pub4

58. Faraji-Goodarzi M. Pseudo-Bartter syndrome in children with cystic fibrosis // *Clin Case Rep.* 2019;7(6):1123–1126. doi: 10.1002/ccr3.2180

59. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al.; Cystic Fibrosis Foundation. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: cystic fibrosis foundation consensus report // *J Pediatr.* 2008;153(2):4–14. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.05.005

60. Floto RA, Olivier KN, Saiman L, et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis // *Thorax.* 2015;71(Suppl 1):i1–i22. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207360

61. Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations // *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:802–808. doi: 10.1164/rccm.200812-1845PP

62. Franco LP, Moreira Camargos PA, Maria Gonçalves Becker HM, Eustáquio Santos RE. Nasal endoscopic evaluation of children and adolescents with cystic fibrosis // *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75(6):806–813. doi: 10.1016/s1808-8694(15)30541-3

63. Garazzino S, Altieri E, Silvestro E, et al. Ceftolozane/tazobactam for treating children with exacerbations of cystic fibrosis due to *Pseudomonas aeruginosa*: a review of available data // *Front Pediatr.* 2020;8:173. doi: 10.3389/fped.2020.00173

64. Gbian DL, Omri A. Current and novel therapeutic strategies for the management of cystic fibrosis // *Expert Opin Drug Deliv.* 2021;18(5):535–552. doi: 10.1080/17425247.2021.1874343
65. Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections // *J Clin Densitom.* 2014;17(2):219–224. doi: 10.1016/j.jocd.2014.01.007
66. Goss CH, Mayer-Hamblett N, Kronmal RA, et al. Laboratory parameter profiles among patients with cystic fibrosis // *J Cyst Fibros.* 2007;6(2):117–232. doi: 10.1016/j.jcf.2006.05.012
67. Green DM, McDougal KE, Blackman SM, et al. Mutations that permit residual CFTR function delay acquisition of multiple respiratory pathogens in CF patients // *Respir Res.* 2010;11:140. doi: 10.1186/1465-9921-11-140
68. Gursli S, Quittner A, Jahnsen RB, et al. Airway clearance physiotherapy and health-related quality of life in cystic fibrosis // *PLoS One.* 2022;17(10):e0276310. doi: 10.1371/journal.pone.0276310
69. Hamed DH, Soliman MS, Emam OS, El-Attar MM. Turk is there a role of viral infection in cystic fibrosis exacerbation in children? // *J Pediatr.* 2022;64(3):549–557. doi: 10.24953/turkjped.2020.1926
70. Hamilos DL. Nasal and sinus problems in cystic fibrosis patients. In: C. Bachert, A. Bourdin, P. Chanez, eds. *The nose and sinuses in respiratory disorders (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2017. P. 48–66. doi: 10.1183/2312508X.10009616
71. Hardinge M, Annandale J, Bourne S, et al.; British Thoracic Society Home Oxygen Guideline Development Group. British Thoracic Society Standards of Care Committee British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults // *Thorax.* 2015;70(Suppl 1):i1–43. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-206865
72. Hider A, Nasr SZ. Addressing nutritional failure in a cystic fibrosis patient using nutritional and psychological intervention // *Clin Nutr ESPEN.* 2020;40:336–339. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.08.006
73. Jain R, Kazmerski TM, Zuckerwise LC, et al. Pregnancy in cystic fibrosis: review of the literature and expert recommendations // *J Cyst Fibros.* 2022;21(3):387–395. doi: 10.1016/j.jcf.2021.07.019
74. Chmiel JF, Aksamit TR, Chotirmall SH, et al. Antibiotic management of lung infections in cystic fibrosis. I. The microbiome, methicillin-resistant staphylococcus aureus, gram-negative bacteria, and multiple infections // *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(7):1120–1129. doi: 10.1513/AnnalsATS.201402-050AS
75. Ji KS, Frank-Ito D, Abi Hachem R, et al. Endoscopic sinus surgery for cystic fibrosis: variables influencing sinonasal and pulmonary outcomes // *Am J Rhinol Allergy.* 2022;36(3):307–312. doi: 10.1177/19458924211059606
76. Kamal N, Surana P, Koh C. Liver disease in patients with cystic fibrosis // *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(3):146–151. doi: 10.1097/MOG.0000000000000432
77. Kang SH, Dalcin PT, Piltcher OB, Migliavacca RO. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment // *J Bras Pneumol.* 2015;41(1):65–76. doi: 10.1590/S1806-37132015000100009

78. Kapnadak SG, Dimango E, Hadjiliadis D, et al. Cystic fibrosis foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease // *J Cyst Fibros*. 2020;19(3):344–354. doi: 0.1016/j.jcf.2020.02.015
79. Kiefer A, Bogdan C, Melichar VO. Successful eradication of newly acquired MRSA in six of seven patients with cystic fibrosis applying a short-term local and systemic antibiotic scheme // *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):20. doi: 10.1186/s12890-018-0588-6
80. Landsverk ML, Douglas GV, Tang S, et al. Diagnostic approaches to apparent homozygosity // *Genet Med*. 2012;14(10):877–882. doi: 10.1038/gim.2012.58
81. Lee S, Fernandez J, Mirjalili SA, Kirkpatrick J. Pediatric paranasal sinuses-development, growth, pathology, & functional endoscopic sinus surgery // *Clin Anat*. 2022;35(6):745–761. doi: 10.1002/ca.23888
82. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: shedding light on precision medicine for cystic fibrosis // *Front Pharmacol*. 2016;7:275. doi: 10.3389/fphar.2016.00275
83. Lowery AS, Gallant JN, Woodworth BA, et al. Chronic rhino-sinusitis treatment in children with cystic fibrosis: a cross-sectional survey of pediatric pulmonologists and otolaryngologists // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;124:139–142. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.05.034
84. Mantoo MR, Kabra M, Kabra SK. Cystic fibrosis presenting as pseudo-Bartter syndrome: an important diagnosis that is missed // *Indian J Pediatr*. 2020;87(9):726–732. doi: 10.1007/s12098-020-03342-8
85. Mariotti Zani E, Grandinetti R, Cunico D, et al. Nutritional care in children with cystic fibrosis // *Nutrients*. 2023;15(3):479. doi: 10.3390/nu15030479
86. Jennings MT, Boyle MP, Weaver D, et al. Dasenbrook eradication strategy for persistent methicillin-resistant infection in individuals with cystic fibrosis—the PMEP trial: study protocol for a randomized controlled trial // *Trials*. 2014;15:223. doi: 10.1186/1745-6215-15-223
87. McIlwaine MP, Lee Son NM, Richmond ML. Physiotherapy and cystic fibrosis: what is the evidence base? // *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20(6):613–617. doi: 10.1097/MCP.0000000000000110
88. McKinzie CJ, Chen L, Ehlert K, et al. Off-label use of intravenous antimicrobials for inhalation in patients with cystic fibrosis // *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(Suppl 3):S27–S45. doi: 10.1002/ppul.24511
89. Middleton PG, Wagenaar M, Matson AG, et al. Australian standards of care for cystic fibrosis-related diabetes // *Respirology*. 2014;19:185–192. doi: 10.1111/resp.12227
90. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA. Cystic fibrosis pulmonary guidelines // *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):680–689. doi: 10.1164/rccm.201207-1160oe
91. Moheet A, Moran A. New concepts in the pathogenesis of cystic fibrosis-related diabetes // *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(6):1503–1509. doi: 10.1210/clinem/dgac020
92. Monroe EJ, Pierce DB, Ingraham CR, et al. An interventionalist's guide to hemoptysis in cystic fibrosis // *Radiographics*. 2018;38(2):624–641. doi: 10.1148/rg.2018170122

93. Mora Vallellano J, Delgado Pecellín C, Delgado Pecellín I, et al. Evaluation of bone metabolism in children with cystic fibrosis // *Bone*. 2021;147:115929. doi: 10.1016/j.bone.2021.115929
94. Moran A, Pillay K, Becker DJ, Acerini CL; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents // *Pediatr Diabetes*. 2014;15(Suppl 20):65–76. doi: 10.1111/pedi.12178
95. Nazareth D, Walshaw M. A review of renal disease in cystic fibrosis // *J Cyst Fibros*. 2013;12(4):309–317. doi: 10.1016/j.jcf.2013.03.005
96. Nichols DP, Paynter AC, Heltshe SL, et al.; PROMISE Study group. Clinical effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: a clinical trial // *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(5):529–539. doi: 10.1164/rccm.202108-1986OC
97. Chaaban MR, Kejner A, Rowe SM, Woodworth BA. Cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: a comprehensive review // *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(5):387–395. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3919
98. Okafor S, Kelly KM, Halderman AA. Management of sinusitis in the cystic fibrosis patient // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020;40(2):371–383. doi: 10.1016/j.iac.2019.12.008
99. Ong T, Bell S, Britto MT, et al. Transforming the nutrition care model for infants with cystic fibrosis: a qualitative study of clinicians' perspectives // *Pediatr Pulmonol*. 2023;58(5):1380–1390. doi: 10.1002/ppul.26330
100. Pastro LD, Lemos M, Fernandes FL, et al. Longitudinal study of lung function in pregnant women: influence of parity and smoking // *Clinics (Sao Paulo)*. 2017;72(10):595–599. doi: 10.6061/clinics/2017(10)02
101. Patterson TF. Practice Guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America // *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):e1–e60. doi: 10.1093/cid/ciw326
102. Perveen S, Chaudhry MR, Al Babbain S, et al. How clinically efficient is lumacaftor/ivacaftor for cystic fibrosis patients? // *An Updated Literature Review*. 2020;12(12):e12251. doi: 10.7759/cureus.12251
103. Pilewski JM. Update on lung transplantation for cystic fibrosis // *Clin Chest Med*. 2022;43(4):821–840. doi: 10.1016/j.ccm.2022.07.002
104. Pfyffer JX. Zitierend aus dem wörterbuch der schweizerdeutschen sprache/ band 7. 1848. P. 899.
105. Prentice BJ, Jaffe A, Hameed S, et al. Cystic fibrosis-related diabetes and lung disease: an update // *Eur Respir Rev*. 2021;30(159):200293. doi: 10.1183/16000617.0293-2020
106. Regan KH, Bhatt J. Eradication therapy for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4(4):CD009876. doi: 10.1002/14651858.CD009876.pub4
107. Renaud-Picard B, Tissot A, Burgel PR, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis and bronchiectasis // *Rev Mal Respir*. 2023;40(Suppl 1):e33–e41. doi: 10.1016/j.rmr.2022.12.011
108. Sue R, Nazneen A, Sherri B, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College

- of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology // *Genet Med*. 2015;17(5):405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30
- 109.** Rock MJ, Mishler EH, Farrell PM, et al. Newborn screening for cystic fibrosis is complicated by age-related decline in immunoreactive trypsinogen levels // *Pediatrics*. 1990;85(6):1001–1007.
- 110.** Rochholz EL. The child will soon die whose brow tastes salty when kisses almanac of children's songs and games from Switzerland. Leipzig, J.J. Weber; 1857.
- 111.** Roselli E, Pierattini V, Galici V, et al. Effectiveness of enteral nutrition by percutaneous endoscopic gastrostomy in malnourished patients with cystic fibrosis: does the gender gap play a role? // *Nutr Clin Pract*. 2021;36(4):907–908. doi: 10.1002/ncp.10684
- 112.** Rowntree RK, Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations // *Ann Hum Genet*. 2003;67(Pt 5):471–485. doi: 10.1046/j.1469-1809.2003.00028.x
- 113.** Scott J, Jones AM, Piper Hanley K, Athwal VS. Review article: epidemiology, pathogenesis and management of liver disease in adults with cystic fibrosis // *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55(4):389–400. doi: 10.1111/apt.16749
- 114.** Sellers ZM. Pancreatic complications in children with cystic fibrosis // *Curr Opin Pediatr*. 2020;32(5):661–667. doi: 10.1097/MOP.0000000000000934
- 115.** Semasinghe Bandaralage SP, Tay G, Hay K, et al. Outcomes of artery embolisation for cystic fibrosis patients with haemoptysis: a 20-year experience at a major Australian tertiary centre // *Intern Med J*. 2021;51(9):1526–1529. doi: 10.1111/imj.15483
- 116.** Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabedian M, et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines // *J Cyst Fibros*. 2011;10(2):S16–23. doi: 10.1016/S1569-1993(11)60004-0
- 117.** Shape JM, Sala MA. Nutrition management in adults with cystic fibrosis // *Nutr Clin Pract*. 2022;37(2):256–264. doi: 10.1002/ncp.10842
- 118.** Sharma N, Cutting GR. The genetics and genomics of cystic fibrosis // *J Cyst Fibros*. 2020;19(Suppl 1):S5–S9. doi: 10.1016/j.jcf.2019.11.003
- 119.** Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis // *Lancet*. 2021;397(10290):2195–2211. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32542-3
- 120.** Shteinberg M, Taylor-Cousar JL, Durieu I, Cohen-Cymbberknoh M. Fertility and pregnancy in cystic fibrosis // *Chest*. 2021;160(6):2051–2060. doi: 10.1016/j.chest.2021.07.024
- 121.** Smith S, Edwards CT. Long-acting inhaled bronchodilators for cystic fibrosis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD012102. doi: 10.1002/14651858.CD012102.pub2
- 122.** Somaraju UR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD008227. doi: 10.1002/14651858.CD008227.pub2
- 123.** Staufer K. Current treatment options for cystic fibrosis-related liver disease // *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8586. doi: 10.3390/ijms21228586
- 124.** Sutharsan S, McKone EF, Downey DG, et al.; VX18-445-109 Study Group. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week,

multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial // *Lancet Respir Med*. 2022;10(3):267–277. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00454-9

125. The Human Gene Mutation Database; www.hgmd.cf.ac.uk

126. Travert G, Heeley M, Heeley A. History of newborn screening for cystic fibrosis: the early years // *Int J Neonatal Screen*. 2020;6(1):8. doi: 10.3390/ijns6010008

127. Turcios NL. Cystic fibrosis lung disease: an overview // *Respir Care*. 2020;65(2):233–251. doi: 10.4187/respcare.06697

128. Turck D, Braegger CP, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis // *Clin Nutr*. 2016;35(3):557–577. doi: 10.1016/j.clnu.2016.03.004

129. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagliet S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline // *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(Suppl 1):e1–e38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002

130. Vonk AM, van Mourik P, Ramalho AS, et al. Protocol for application, standardization and validation of the forskolin-induced swelling assay in cystic fibrosis human colon organoids // *STAR Protoc*. 2020;1(1):100019. doi: 10.1016/J.XPRO.2020.10001

131. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9:CD001506. doi: 10.1002/14651858.CD001506.pub4

132. Wasuwanich P, Karnsakul W. Minerva cystic fibrosis-associated liver disease in children // *Pediatr*. 2020;72(5):440–447. doi: 10.23736/S0026-4946.20.05895-8

133. Weinstock MS, Shaffer AD, Stapleton AL. Predictors of sinonasal disease onset, progression, and severity in pediatric cystic fibrosis patients // *Am J Otolaryngol*. 2021;42(5):103016. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103016

134. Yeung JC, Machuca TN, Chaparro C, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis // *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(6):553–560. doi: 10.1016/j.healun.2020.02.010

135. Zobell JT, Epps KL, Young DC, et al. Utilization of antibiotics for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis // *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(6):552–559. doi: 10.1002/ppul.23132

**Федеральное государственное автономное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

**МУКОВИСЦИДОЗ У ДЕТЕЙ:
100 ВОПРОСОВ И ОТВЕТОВ**

**Под редакцией
Симоновой О.И., Черневич В.П., Гориновой Ю.В.**

Выпускающий редактор У.Г. Пугачева
Литературный редактор М.Н. Шошина
Верстка Е.В. Зиновьева

Подписано в печать 06.11.2024.
Формат 70x100/16. Усл. печ. л. 7,06.
Тираж 500 экз. Заказ 240107.

Отпечатано ООО «ДЕЛОВАЯ ПОЛИГРАФИЯ»
117588, г. Москва, Литовский бульвар, 34-8.

