

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
2-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ  
1-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

# КИСТОЗНЫЙ ФИБРОЗ У ДЕТЕЙ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2010

УДК 616-053.2-002.191-006.327 (075.8)  
ББК 57.33 я73  
К44

Рекомендовано Научно-методическим советом университета  
в качестве учебно-методического пособия 23.06.2010 г., протокол № 11

А в т о р ы: доц. В. И. Бобровничай, доц. Т. А. Пискун, доц. Д. Д. Мирутко, асс.  
Н. И. Якимович

Р е ц е н з е н т ы: зав. каф. детских инфекционных болезней Белорусской меди-  
цинской академии последиplomного образования д-р мед. наук, проф. А. А. Ключаре-  
ва; зав. каф. пропедевтики детских болезней Белорусского государственного медицин-  
ского университета канд. мед. наук, доц. В. И. Твардовский

**Кистозный фиброз у детей : клиника, диагностика, лечение, профилактика :**  
К44 учеб.-метод. пособие / В. И. Бобровничай [и др.]. – Минск : БГМУ, 2010. – 44 с.  
ISBN 978-985-528-295-3.

Излагаются вопросы эпидемиологии, патогенеза, клиники и диагностики кистозного фиброза.  
Освещены современные подходы к лечению и профилактике заболевания.  
Предназначено для студентов 4–6-го курсов педиатрического и лечебного факультетов.

УДК 616-053.2-002.191-006.327 (075.8)  
ББК 57.33 я73

---

Учебное издание

**Бобровничай** Владимир Иванович  
**Пискун** Татьяна Александровна  
**Мирутко** Дмитрий Дмитриевич  
**Якимович** Наталья Ивановна

## **КИСТОЗНЫЙ ФИБРОЗ У ДЕТЕЙ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Сукало  
Редактор О. В. Лавникович  
Компьютерная верстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 24.06.10. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Кюм Люкс».  
Печать офсетная. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,35. Тираж 36 экз. Заказ 731.

Издатель и полиграфическое исполнение:  
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».  
ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.  
ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-528-295-3

© Оформление. Белорусский государственный  
медицинский университет, 2010

## Список сокращений

КФ — кистозный фиброз

CFTR — кислофиброзный трансмембранный регулятор проводимости

АБПА — аллергический бронхопульмональный аспергиллез

ИРТ — иммунореактивный трипсин

## Введение

Кистозный фиброз (КФ), или муковисцидоз, — одно из наиболее частых наследственных заболеваний. Оно характеризуется нарушением функции экзокринных желез практически всех органов и систем, однако тяжесть заболевания и прогноз жизни пациента, как правило, обусловлены изменениями органов дыхательной и пищеварительной систем.

Данная патология является важной проблемой современной медицины, что обусловлено непрерывно прогрессирующим течением заболевания, ранней инвалидизацией пациентов, дорогостоящим лечением. Сегодня ранняя диагностика КФ в Республике Беларусь затруднена. В то же время широкое применение современных лечебно-реабилитационных программ позволяет осуществить эффективное медицинское наблюдение и улучшить продолжительность и качество жизни пациентов. В последние годы, благодаря современным технологиям лечения КФ, в популяции отмечается рост числа пациентов с КФ юношеского и зрелого возраста. В этой связи проблема КФ перестала быть чисто педиатрической, она приобретает все более выраженную социальную направленность, связанную не только с поиском новых методов лечения, но и с социальной адаптацией пациентов.

## История вопроса

Первые случаи КФ описывались еще в начале XIX в., когда жители британских островов констатировали: если ощущается соленый привкус при целовании грудного ребенка, то он обречен. Как правило, дети умирали в раннем возрасте. Как заболевание КФ был выявлен в 30-е гг. прошлого столетия, когда в 1936 г. венский педиатр Гвидо Фанкони с соавторами описал КФ поджелудочной железы в сочетании с бронхоэктазами, указав на семейный характер заболевания. В 1938 г. патологоанатом Дороти Андерсон (США), выделила КФ, всесторонне его описав, в самостоятельную нозологическую единицу под названием «кистозный фиброз поджелудочной железы». Фарбер в 1945 г. предложил другое название болезни — муковисцидоз (от лат. *mucus* — слизь, *viscus* — вязкий), указывая на роль повышения вязкости секрета экзокринных желез. Термин «муковисцидоз» в настоящее время используется, главным образом, в некоторых европейских странах, в том числе и в Республике Беларусь. В 1953 г. был открыт феномен повышенного содержания электролитов в поте у больных КФ (да

Сант-Агнесе с сотрудниками), а в 1959 г. **Гибсон и Кук (США)** предложили метод пилокарпинового теста для проведения потовой пробы. Ген КФ был изолирован в 1989 г. в результате совместных исследований двух канадских (L. C. Tsui, J. Riordan, Торонто) и одной американской (F. Collins, Мичиган) лабораторий.

### **Распространенность заболевания**

Распространенность заболевания в разных популяциях существенно варьирует. По данным ВОЗ (2007 г.), в странах Европы она колеблется от 1 : 2000 до 1 : 9100 новорожденных (табл. 1).

*Таблица 1*

#### **Частота встречаемости КФ по данным неонатального скрининга в Европе (2007)**

<b>Страна</b>	<b>Частота встречаемости на число новорожденных</b>
Западная Чехия	1: 9100
Великобритания	1: 2700–1: 2850
Италия	1: 2500–1: 5200
Австрия	1: 3500
Испания	1: 4000–1: 10 500
Франция	1: 4700
Польша	1: 5000

В Республике Беларусь частота КФ составляет 1 : 6000 новорожденных, в Африке — 1 : 7000, Азии — от 1 : 40 000 до 1 : 350 000.

Ежегодно в мире рождается более 45 000 детей с КФ. Число больных в Западной Европе — около 38 000, в США — более 35 000, Республике Беларусь — около 140. С точки зрения количества выявленных случаев, КФ может рассматриваться как малозначимая болезнь в нашей стране. Думается, это зависит от усилий, которые прилагаются для распознавания КФ. К сожалению, и сегодня отсутствие у врачей настороженности в отношении болезни ведет к тому, что она не включается в круг дифференциального диагноза. Диагностика КФ существенно ниже (более чем в 10 раз) расчетного показателя.

В настоящее время наблюдается большая вариабельность ожидаемой продолжительности жизни пациентов с КФ в разных странах, что обусловлено разными уровнями развития общества, неодинаковым пониманием проблемы, степенью организации специализированных центров. Средняя продолжительность жизни пациентов с КФ в развитых странах (США, Великобритания) составляет около 40 лет, в Латинской Америке — 10 лет. При этом лица старше 18 лет составляют в Дании 47 %, Великобритании — 41 %, Германии — 38 %, Санкт-Петербурге (РФ) — 32,1 %, Минске (Республика

Беларусь) — 45 %. Болезнь приобретает хронический характер, и, естественно, удельный вес больных КФ в популяции увеличивается.

### Генетика заболевания

Ген КФ содержит 27 экзонов, охватывает 250 000 пар нуклеотидов и расположен в середине длинного плеча 7-й хромосомы. Его белковый продукт назван кистофиброзным трансмембранным регулятором проводимости (CFTR). Около 50 % CFTR локализуется в апикальной части мембраны эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки экзокринных желез. Остальной белок CFTR сосредоточен в мембранах эндоплазматического ретикулума и аппарате Гольджи.

Белок CFTR состоит из регуляторного R-домена с большим числом сериновых остатков, являющихся мишенью для протеинкиназы А (рис. 1), которая осуществляет фосфорилирование этого белка. Кроме того, белок CFTR имеет 2 АТФ-связывающих участка (NBF1 и NBF2), а также 2 гидрофобных трансмембранных домена, каждый из которых представляет 6 витков спирали, пронизывающих клеточную мембрану. Данный белок является собственно хлорным каналом. Для активации канала необходимы цАМФ (стимулирует протеинкиназу А) и АТФ (связывается с NBF1 и NBF2).

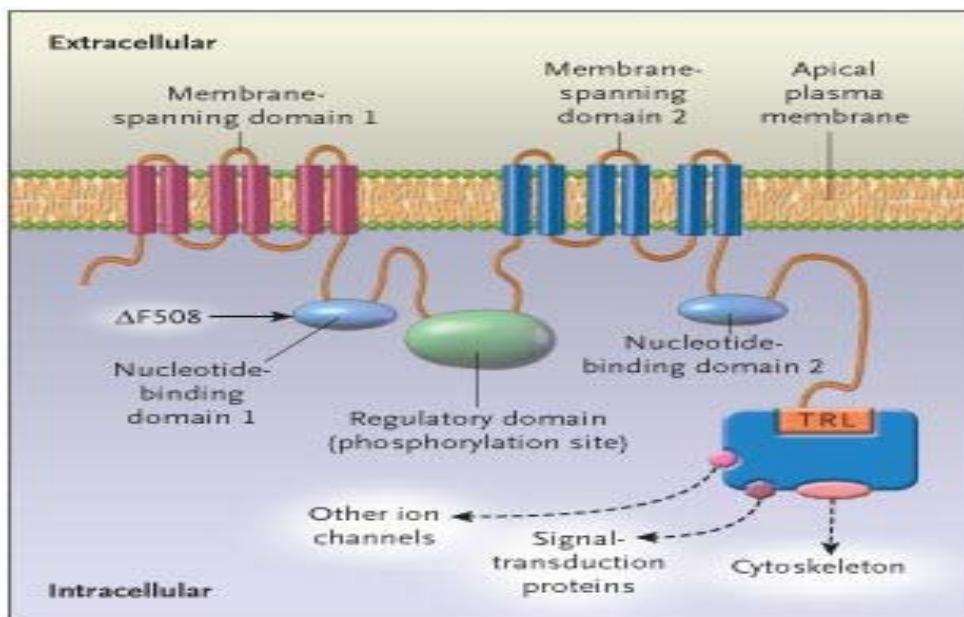


Рис. 1. Структура белка CFTR (гипотеза)

Белок CFTR, кроме активной секреции ионов хлора в просвет протоков экзокринных желез, выполняет роль переключателя, регулирующего абсорбцию ионов натрия, участвует в регуляции функции других ионных каналов в клеточной мембране. Не исключено, что трансмембранные домены CFTR на поверхности легочного эпителия являются и рецепторами синегнойной палочки.

Причиной нарушения функции белка являются многочисленные мутации в гене КФ. Каждый 25-й житель планеты является носителем дефектного гена и не заболевает только потому, что другая копия гена у него нормальная. Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ребенок рождается больным тогда, когда он наследует аномальные гены КФ от обоих родителей. При этом пациент может быть гомозиготен по какой-то мутации либо являться компаундом, когда мутации от обоих родителей различаются. Риск рождения больного ребенка составляет 25 %. При каждой последующей беременности этот показатель остается неизменным: риск «не имеет памяти».

Сегодня выделено более 1500 мутаций гена КФ. Они различаются по частоте встречаемости и распределению в разных популяциях. Во всем мире лишь небольшое количество мутаций встречается с частотой более 0,1 %, однако в ряде популяций некоторые из них могут значительно превалировать над другими. Проведенные в 1999–2000 гг. мультицентровые исследования охватили 17 стран Центральной и Восточной Европы. В результате предложен список 33 частых мутаций, характерных для этих стран. Наиболее часто встречаются мутации F508del, CFTRdele2,3(21kb), N1303K, G542X, W1282X, 3849+10kbC\*T. Одна из самых частых — F508del. Ее максимальная частота зарегистрирована в Германии (87,2 %), Дании и Великобритании (80 %), что дало возможность в некоторых из этих стран проводить по этой мутации массовый скрининг. В Республике Беларусь она встречается у 61,6 % пациентов с КФ, в РФ — у 52 %. Вместе с тем в таких странах, как Турция, Египет, Италия (юг), F508del наблюдается у 25–30 % пациентов с КФ, что делает популяционный скрининг по этой мутации малооправданным. Другие сравнительно частые мутации гена КФ могут составлять до 5 %.

Мутации в гене КФ могут иметь различные клинические последствия (развитие заболевания или связанных с CFTR нарушений), не иметь таковых либо иметь недоказанную или неопределенную клиническую значимость. Сегодня значительному числу мутаций гена КФ еще не дана функциональная характеристика, и для большинства не установлен патогенный потенциал.

В зависимости от типа и тяжести первичного повреждающего эффекта мутации гена КФ подразделяют на 6 классов (рис. 2):

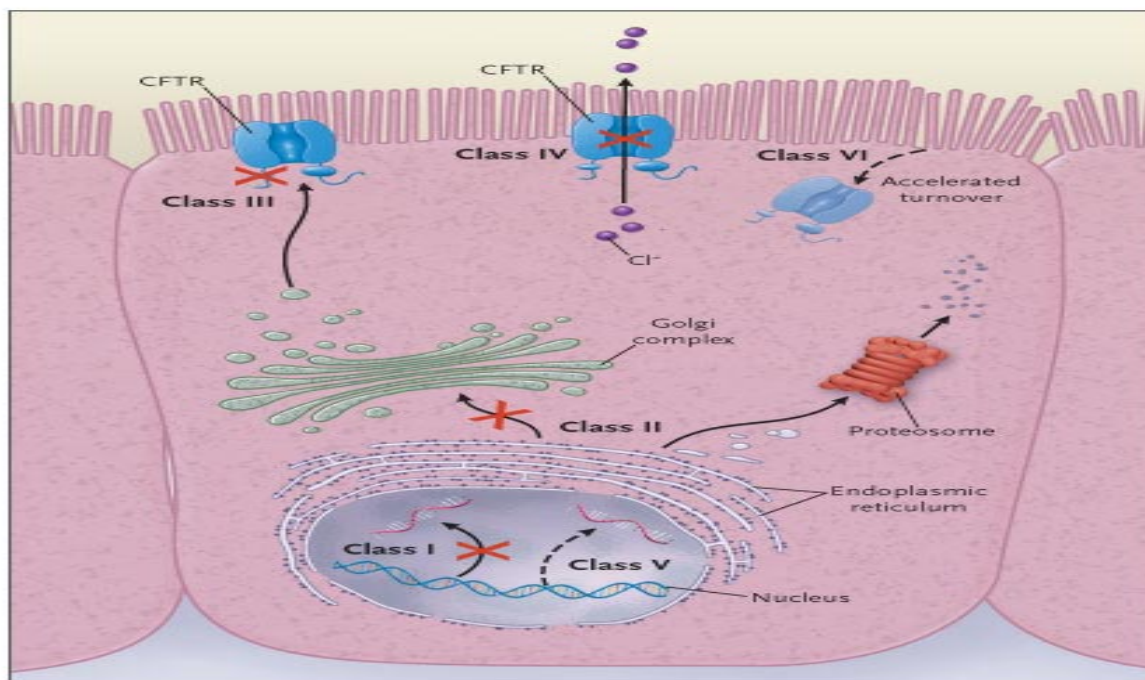


Рис. 2. Классы мутаций в гене КФ (по Kerem, Tsui, 1992; Welsh and Smith, 1993, 1996; Witt, 2003)

**Класс 1:** блок синтеза белка CFTR (G542X, W1282X, R553X, 621+1C-T, 2143delT, 1677delTA).

**Класс 2:** нарушение процессинга или транспорта белка CFTR (F508del, N1303K, 1507 del, S549I, S549R). Нарушено созревание белка, т. е. его гликозилирование, фосфорилирование, а также нормальная миграция из эндоплазматического ретикулума в мембрану эпителиальных клеток.

**Класс 3:** нарушение регуляции белка CFTR (G551D, G1244E, S1255P). Белковый продукт гена КФ нормально производится и встраивается в клеточную мембрану, однако регуляция его функции с помощью АТФ нарушена, что приводит к закрытию хлорных каналов.

**Класс 4:** снижение проводимости ионов хлора (R334W, R347P, R117H). Несмотря на почти нормальную локализацию CFTR в мембране и вполне адекватные процессы регуляции, мутации этого класса приводят к тому, что проводимость ионов хлора значительно снижается.

**Класс 5:** снижение уровня нормальных РНК или молекул белка (3849+10 kbC \*T, A455E, 1VS8(5T), 1811+1,6kbA \*G).

**Класс 6:** изменение свойств регуляции других ионных каналов (G551D). Мутации оказывают различное воздействие на способность трансмембранного регуляторного белка КФ регулировать другие хлорные каналы.

Наибольшее число мутаций сосредоточено в области АТФ-связывающих доменов 9–12 и 19–24 (1–3-й классы). Мутаций, затрагивающих трансмембранные части CFTR, обнаружено сравнительно мало.

Изучение соответствия генотипа фенотипу пациента показало, что мутации 1–2-го классов обычно являются причиной тяжелых клинических форм болезни. Мутации 3–6-го классов являются мягкими мутациями, т. к. вызывают функциональную неполноценность белка CFTR в связи с нарушениями транспорта электролитов и изменяют регуляцию других ионных каналов. У пациентов с мутациями 1–3-го классов более вероятно недостаточность поджелудочной железы, тогда как с мутациями гена 4–6-го классов высока вероятность сохранения функции поджелудочной железы на достаточном уровне. Взаимосвязи между какой-либо конкретной мутацией гена и развитием мекониевого илеуса, синдрома интестинальной обструкции, поражения печени и связанного с КФ сахарного диабета не существует. Вместе с тем эти клинические проявления практически никогда не встречаются при мутациях, при которых функция поджелудочной железы сохранена на высоком уровне.

Далеко не всегда обнаруживается четкая корреляция между проявлением легочной патологии и какими-либо мутациями в гене КФ. **Поэтому генотип не рекомендуется использовать в качестве прогностического показателя.** Помимо огромного разнообразия мутаций в гене, респираторные проявления зависят от функции других генов — так называемых генов-модификаторов. К ним относятся: гены класса 2 гистосовместимости (HLA-class 2), гены системы детоксикации ксенобиотиков, ген маннозосвязывающего лектина (MBL), ген фактора некроза опухолей (TNF), ген синтазы оксида азота 1-го типа (nitric oxid synthase type 1), гены сурфактантассоциированных белков А и Д (surfactant-associated proteins A and D), ген трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  (TGF  $\beta 1$ ), ген  $\alpha 1$ -антитрипсина (AT- $\alpha 1$ ), гены  $\beta$ -дефензинов ( $\beta$ -defensins).

### **Морфологическая характеристика и патогенез**

Мутации гена КФ ведут к синтезу патологического белка, не способного выполнять активно роль хлорного канала. Ионы хлора накапливаются внутри клеток, изменяют электрический потенциал в просвете выводных протоков, что содействует повышенному уходу из просвета внутрь клетки ионов натрия, которые выполняют роль своеобразного насоса. Это ведет к повышенному «всасыванию» перичеллюлярного водного компонента. Следствием являются: сгущение секретов экзокринных желез, затруднение их эвакуации и вторичные прогрессирующие изменения (функциональная недостаточность и фиброз) пораженных органов, прежде всего легких, поджелудочной железы, печени, кишечника.



**Бронхолегочная система.** Железы слизистой дыхательных путей вырабатывают большое количество чрезмерно вязкой слизи, которая тормозит движение ресничек эпителия. Это ведет к мукоцилиарной недостаточности, застою секрета и обтурации бронхов, создает условия для роста патогенной флоры (рис. 3).



*Рис. 3.* Макропрепарат. Секрет в просвете бронхов у пациента с КФ (А. А. Черняев, НИИ пульмонологии ФМКА РФ)

Предполагается, что дефектный белок, кодируемый геном КФ, изменяет состав гликоконъюгатов на поверхности эпителиальной клетки в дыхательных путях, что благоприятствует адгезии ряда микробов, особенно синегнойной палочки. Присоединению и в последующем колонизации микроорганизмов также способствует измененная осмолярность в просвете бронхов.

В стенках дыхательных путей развивается воспаление различной тяжести. В мокроте обнаруживают провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- $\alpha$ ). Бактериальное инфицирование ведет к повышению интенсивности синтеза ИЛ-8 эпителиальными клетками и макрофагами, являющегося хемоаттрактантом для нейтрофилов. Причиной высоких концентраций ИЛ-8 в дыхательных путях может быть и первичный дефект белка CFTR. В результате хемотаксиса в просвете бронхов накапливается большое количество нейтрофилов, увеличивается количество гнойной мокроты, а разрушаемая нейтрофильная ДНК способствует увеличению ее вязкости. Наряду с этим активированные нейтрофилы высвобождают свободные радикалы и ряд протеаз, которые могут повреждать окружающие ткани. Среди протеолитических ферментов ведущую роль в патогенезе заболевания играет эластаза. Она снижает частоту биения ресничек, усугубляя нарушение мукоцилиарного клиренса. Кроме того, нейтрофильная эластаза ингибирует действие антипротеаз, разрушает эпителий и струк-

турные элементы каркаса бронхов, что способствует формированию бронхоэктазий. Эти изменения, предрасполагая к дальнейшему развитию инфекций, замыкают «порочный круг». Измененная структура респираторного эпителия, повышенная вязкость бронхиального секрета, нарушенная осмолярность в просвете бронхов, сниженный местный иммунитет приводят к тому, что, впервые появившись, инфекционный процесс приобретает затяжной, рецидивирующий и, в конечном итоге, хронический характер. Прогрессирование легочного процесса приводит к развитию таких осложнений, как ретенционные кисты, субплевральные буллы, пневмоторакс, хроническое легочное сердце с легочной гипертензией. Следует отметить, что слизистые железы носоглотки также выделяют вязкий секрет с развитием хронических синуситов и полипов.

Инфекционный процесс в легких при КФ имеет ряд особенностей, в том числе эндобронхиальное распространение и характерную бактериальную флору. Вначале воспаление в легких обуславливается острой стафилококковой инфекцией, нередко в сочетании с пневмококковой и/или гемофильной. Золотистый стафилококк сегодня не считается клинически значимым, однако появление резистентных к метициллину и ванкомицину штаммов в последнее время выглядит особенно угрожающим.

По мере прогрессирования заболевания доминирующим микроорганизмом становится синегнойная палочка. Эта инфекция стала эндемичной для пациентов с КФ во всех странах мира. По эпидемиологическим данным Организации кистофиброза США, основанным на обследовании около 20 000 пациентов с КФ, синегнойной палочкой инфицированы 29,8 % детей в возрастной группе 2–5 лет и 81,3 % взрослых в возрастной группе 26–30 лет. Сходные показатели получены в европейских странах.

Начальная колонизация синегнойной палочки происходит, как правило, в зимний период. Она передается пациентам с КФ при непосредственном контакте с другими больными или через зараженные средовые резервуары. Синегнойная инфекция без адекватной терапии относительно быстро приобретает хронический характер и становится ведущим фактором, определяющим прогрессирование болезни. Ее хроническому течению содействует ряд факторов, например уникальная приспособленность синегнойной палочки к условиям среды легких, поражаемых КФ, ее большая способность развития резистентности к антибиотикам. Она может трансформироваться в мукоидные (слизистые) формы, которые окружены слизистой капсулой (алгинатом), защищающей их от действия антибиотиков и факторов иммунной защиты. У большинства пациентов с КФ, у которых выделяется мокрота с мукоидными штаммами синегнойной инфекции, значительно ускоряется развитие осложнений и наблюдается неблагоприятный исход.

Диагноз «хроническая синегнойная инфекция» правомочен, если микроорганизм регулярно высевается минимум 6 месяцев, что подтверждено минимум 3 позитивными культурами с интервалом между ними минимум месяц. У пациентов, у которых не выделяется мокрота и не обнаруживаются бактериальные культуры, хроническая инфекция может диагностироваться на основании позитивной реакции антител по данным минимум 2 исследований.

С 80-х гг. прошлого столетия в качестве патогенов при КФ выделяют комплекс *V. serasia*. Он представляет собой группу как минимум из 9 тесно связанных друг с другом бактериальных видов. Они проявляют большую устойчивость к антибиотикам, обладают высокой вирулентностью и контагиозностью. Инфекция, вызванная *V. serasia*-комплексом, может протекать в виде хронического асимптоматического носительства либо прогрессировать в течение многих месяцев с лихорадкой, потерей массы тела или быстро, обычно фатально, у пациентов средней тяжести. Но как правило, она вызывает прогрессирующую легочную патологию и значительно уменьшает медиану выживаемости пациентов.

У 1–15 % больных КФ развивается аллергический бронхопульмональный аспергиллез (АБПА) в результате сенсибилизации к аллергенам *Aspergillus fumigatus*, находящимся в окружающей среде. АБПА проявляется триадой патоморфологических признаков: эозинофильной легочной инфильтрацией, мукоидной закупоркой бронхов, неказеозным гранулематозом стенки бронхов и перибронхиальной ткани, ведущей у части больных к развитию бронхоэктазии. Последняя при АБПА имеет центральную локализацию, что является патогномичным признаком болезни. Инвазивный аспергиллез или аспергиллома встречаются редко.

Респираторные вирусные инфекции при КФ могут протекать тяжелее, чем без данного заболевания. Получены определенные доказательства того, что вирусы гриппа, аденовирусы, риновирусы, паравирусы, риносинцитиальный вирус повышают уязвимость легких пациентов с КФ к бактериальным инфекциям.

**Поджелудочная железа.** Стгущение секрета поджелудочной железы приводит к обструкции ее внутريدольковых и междольковых протоков, ацинусов. Панкреатические ферменты, которые продолжают вырабатываться в ацинусах в обычном количестве, накапливаются с формированием кист, вызывают аутолиз ткани железы и не достигают двенадцатиперстной кишки. Нарушается полостное пищеварение. Ацинарная паренхима подвергается атрофии и постепенно замещается соединительной тканью. Изменения чаще всего распространяются на всю железу, но иногда преимущественно поражаются отдельные части: головка, тело или хвост.

После рождения макроскопически поджелудочная железа часто не изменена. Микроскопически отмечают множественные кисты различных

размеров. Вокруг кист, внутри и между долек разрастается рыхлая и грубоволокнистая соединительная ткань с очаговым скоплением лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток. На более отдаленных стадиях этого процесса поджелудочная железа представляет собой скопление кист и фиброзной ткани. Отсюда другое название заболевания — кистофиброз.

Некоторые мутации гена КФ связаны с медленным развитием описанного выше патологического процесса и наличием сравнительно сохранной функции поджелудочной железы в течение многих лет. В старшем возрасте примерно у пятой части больных развивается инсулинозависимый сахарный диабет.

**Тонкая кишка.** Гиперпродукция слизи, повышенное количество бокаловидных клеток, переполненных ею, очаговая атрофия слизистой оболочки, отек подслизистого слоя с формированием фиброза — все это приводит к снижению выработки ферментов тонкой кишки и играет определенную роль в патогенезе заболевания.

Дегидратация интестинального секрета вследствие нарушения транспорта хлора, натрия и воды, высокая концентрация белка в кишечном содержимом приводят примерно у 20 % новорожденных с КФ к мекониальному илеусу. В старшем возрасте густое кишечное содержимое может быть причиной острой, подострой или хронической обструкции дистальных отделов тонкой или проксимальных отделов толстой кишок («эквиваленты мекониального илеуса») или синдром дистальной интестинальной обструкции). Интестинальная обструкция у пациентов этой категории может быть обусловлена инвагинацией тонкой кишки. Выпадения прямой кишки также могут быть клиническим проявлением КФ.

**Печень.** Изменения со стороны гепатобилиарной системы в той или иной степени развиваются почти у всех пациентов с КФ. Гистологическая картина печени полиморфна и варьируется от жировой дистрофии гепатоцитов у новорожденных до формирования мультилобулярного цирроза у 5–10 % старших детей. Обнаруживаются желчные стазы в междольковых протоках и ретенционное кистозное расширение последних. Свообразным проявлением КФ является увеличение количества желчных капилляров преимущественно под капсулой печени. В желчном пузыре определяются множественные подслизистые кисты, сглаженность слизистой оболочки, обтурация просвета стекловидной слизью.

**Репродуктивная система.** Изменения в мочеполовой системе почти у всех лиц мужского пола с КФ характеризуются обструкцией выводящих протоков плотным секретом и могут возникать во внутриутробном периоде. У пациентов имеет место атрофия, фиброз или врожденное отсутствие семявыносящего канала, тела и хвоста придатка яичка, семенных пузырьков. В этой связи большинство мужчин страдают азооспермией и не могут

иметь потомство. У женщин КФ сопровождается снижением фертильности, однако многие сохраняют детородную функцию.

Гломерулярные изменения в почках обычно носят вторичный характер и являются результатом сахарного диабета и артериальной гипертензии.

**Кожные покровы.** В секрете потовых желез у пациентов с КФ концентрация натрия и хлора превышает нормальный показатель примерно в 5 раз. В условиях жаркого климата или лихорадки чрезмерная потеря соли при потении приводит к электролитным расстройствам, метаболическому алкалозу.

### Клиническая картина

КФ характеризуется широким спектром клинических проявлений. Обусловленные заболеванием нарушения в пораженных органах разнообразны как по степени тяжести, так и по скорости прогрессирования. Болезнь проявляется при рождении, чаще на первом году жизни, иногда в зрелом возрасте.

В неонатальном периоде КФ проявляется признаками мекониевого илеуса и в ряде случаев перитонитом, связанным с перфорацией стенки кишки. На рентгенограмме определяется вздутие петель кишки при отсутствии уровня жидкости, а контрастная клизма выявляет микроколон. Причиной интестинальной обструкции могут быть разные заболевания, но в 80 % случаев это КФ. В данном периоде первым клиническим признаком КФ может быть и длительная желтуха.

В грудном возрасте типичными проявлениями КФ являются респираторные симптомы и/или симптомы со стороны пищеварительной системы и/или задержка физического развития.

Респираторные симптомы в виде одышки, бронхореи, покашливания, постепенно усиливающегося до частого, малопродуктивного, принимающего коклюшеподобный характер кашля иногда отмечаются с рождения. Они могут быть рецидивирующими или постоянными. Бронхолегочная патология протекает в виде затяжных обструктивных бронхитов, бронхиолитов, реже пневмоний. Последние, как правило, двусторонние, они могут осложняться деструкцией. Заболевания рефрактерны к терапии, рецидивируют, у части детей — с высевом синегнойной палочки.

Основными симптомами кишечного синдрома являются: частый, неоформленный, замазкообразный, обильный, *жирный, зловонный* стул и метеоризм. Каловые массы с трудом смываются с пеленок и горшка. Симптомы появляются нередко при переходе с грудного на смешанное или искусственное вскармливание ребенка и обусловлены панкреатической недостаточностью и дисфункцией желез тонкого кишечника. Ректальный пролапс отмечается примерно у 15 % пациентов. Предрасполагающим фактором выпадения прямой кишки является кашель у детей с запорами, гипотрофией, ослабленным мышечным тонусом.

Рецидивирующие респираторные нарушения и расстройство пищеварения закономерно приводят к гипотрофии. Отмечается истончение подкожной жировой клетчатки, задержка в росте при нормальном или даже повышенном аппетите у большинства пациентов.

Как правило, у детей с КФ нарушения стула и отставание в физическом развитии сочетаются с респираторными симптомами. При этом один из них может выступать в качестве ведущего.

В дошкольном, школьном или зрелом возрасте признаки болезни становятся особенно выраженными. В легких формируются: вторичный хронический бронхит, бронхоэктазы, пневмосклероз, буллы. Постепенно нарастают симптомы гипоксии: одышка в покое, цианоз, гипоксия. Развиваются симптомы легочного сердца, легочной и сердечной недостаточности. Появляются деформации пальцев в виде барабанных палочек, ногтей в виде часовых стекол. Хронические синуситы развиваются практически у всех пациентов. У детей часто формируются полипы в носу, рецидивирующие после оперативного лечения. В печени прогрессирует фиброз с развитием у части пациентов цирроза печени, портальной гипертензии и гиперспленизма. Пациенты отстают в физическом развитии.

Следствием «агрессивной» антибактериальной терапии может быть инфицирование пациентов с КФ *A. fumigatus*. Взаимодействие аспергилл с организмом ребенка может быть в виде сапрофитного роста, инвазивного и аллергического аспергиллезов. При этом на протяжении болезни у одного пациента могут быть разные типы взаимодействия или их сочетания. Поэтому клинические проявления аспергиллеза пестрые, а диагностика заболевания трудная. Был достигнут консенсус по клиническим и лабораторным критериям диагностики АБПА при КФ (12–13 июня 2001 г., Bethesda, Maryland) и принят как полный (классический), так и минимальный набор диагностических критериев диагностики АБПА, который включает критерии 1 и 3, повышение уровня IgE общих более чем 500 IU/ml при наличии у больного критерия 4 или 5.

Критериями диагностики АБПА у больных КФ (классический набор диагностических критериев) (Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference, 2003) являются:

1. Острые и подострые клинические расстройства (кашель, одышка, снижение толерантности к физической нагрузке, бронхоспазм, усиливающийся при физической нагрузке, ухудшение показателей функции внешнего дыхания, увеличение количества мокроты), которые нельзя связать с другой этиологией респираторного процесса.

2. Повышение уровня IgE общих более 1000 IU/ml (2400 ng/ml) у больных, не получающих системные кортикостероиды (при применении кортикостероидов определение уровня IgE общих рекомендуется повторить после их отмены).

3. Положительный кожный тест с аллергеном *A. fumigatus*, если больной не получает антигистаминные препараты (папула > 3 мм в диаметре с эритемой), или повышенный уровень IgE специфических к *A. fumigatus*.

4. Наличие в сыворотке крови больного преципитирующих антител к *A. fumigatus* или повышенный уровень IgG-антител к *A. fumigatus*.

5. Появление новых или недавних изменений на рентгенограмме (инфильтратов, мукоидных пробок) или КТ грудной полости (бронхоэктазов), которые не удается ликвидировать на фоне антибактериальной и кинезитерапии.

О наступлении инвазивной болезни аспергиллеза может свидетельствовать ухудшение симптомов и увеличение затененных участков на рентгеновских снимках, иногда с образованием каверн, кровохарканием и плевральными болями. У истощенных иммуносупрессивных (включая стероиды) пациентов или при нейтропении может также развиваться грибковый метастаз.

В ряде случаев в дошкольном, школьном или зрелом возрасте клинические проявления КФ развиваются впервые, что может быть связано с мягкими мутациями в гене КФ и относительной сохранностью функций органов. Так, в дошкольном возрасте могут развиваться такие симптомы, как прогрессирующие изменения стула, задержка физического развития, выпадения прямой кишки.

К **типичным фенотипическим проявлениями КФ**, которые были суммированы консенсусом специалистов в США, относятся:

1. Хронические бронхолегочные заболевания:
  - хроническая колонизация или инфекция *Staphylococcus aureus*, нетипируемая *Haemophilus influenzae*, мукоидная и немучоидная формы *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*;
  - хронический кашель и отделение мокроты;
  - персистирующие рентгенологические изменения в легких (бронхоэктазы, ателектазы, инфильтрация, гиперинфляция);
  - обструкция дыхательных путей, проявляющаяся «свистом» и «эмфиземой»;
  - полипы носа, патология гайморовых пазух, выявляемая рентгенологически или на КТ;
  - симптом часовых стекол и барабанных палочек.
2. Заболевания желудочно-кишечного тракта и нарушения питания:
  - кишечные: мекониальный илеус, синдром дистальной интестинальной обструкции, выпадение прямой кишки;
  - панкреатические: недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы, рецидивирующий панкреатит;
  - хроническая патология печени с клиническими или гистологическими признаками очагового билиарного или мультилобулярного цирроза;

– нарушения питания: дистрофия (белково-калорийная недостаточность), гипопротеинемия и отек, вторичные нарушения из-за дефицита жирорастворимых витаминов (А, Д, Е и К).

3. Синдром потери соли: острая солевая потеря с коллапсом, хроническим метаболическим алкалозом.

4. Урогенитальная патология: обструктивная азооспермия у мужчин как следствие двустороннего отсутствия семявыносящих каналов.

КФ может быть атипичным, когда имеются лишь его изолированные признаки. Он имеет, как правило, более благоприятный прогноз в аспекте тяжести заболевания и смертности, чем типичный КФ. Атипичный КФ может выявляться у пациентов с легким поражением одного органа.

**Атипичными клиническими проявлениями КФ** в соответствии с возрастными группами являются:

1) *в антенатальном периоде:*

– дилатация тонких кишок и кальцификация брюшины как антенатальные признаки мекониального илеуса (могут быть выявлены в качестве первоначального признака КФ при ультрасонографическом исследовании);

2) *грудном возрасте:*

– соленый вкус кожи;  
– быстрое сморщивание в воде кожи ладонной поверхности фаланг пальцев;

– симптом часовых стекол и барабанных палочек;

– бронхообструктивный синдром;

– гипотрофия без стеатореи;

– длительная холестатическая желтуха;

– псевдосиндром Бартера с гипонатриемией, гипокалиемией и метаболическим алкалозом;

– признаки дефицита витамина Е (гемолитическая анемия, отеки);

– признаки дефицита витамина А (выбухание родничка, парез лицевого нерва);

– геморрагические расстройства вследствие дефицита витамина К (более вероятны при грудном вскармливании);

3) *преддошкольном и младшем школьном возрасте:*

– астма;

– полипоз носа;

– рецидивирующие синуситы;

– выпадение прямой кишки;

– дистальный интестинальный обструктивный синдром;

4) *старшем школьном возрасте:*

– нарушение толерантности к глюкозе;

– увеличение печени;



– портальная гипертензия со спленомегалией, асцитом и расширением вен пищевода;

5) *подростковом и зрелом возрасте:*

– бесплодие у мужчин, врожденная двусторонняя атрезия семявыносящих протоков;

– тепловой удар.

При КФ иногда может быть обызвествление бронхиальной слизи, поджелудочной железы, перикардит, артропатия, кровоизлияния в мозг и гемиплегия, связанные с гиповитаминозом К, паротит, амилоидоз, эктопия яичек, их перекрут, гинекомастия, массивный стеатоз печени, выпадение шейки матки, пневматоз кишечника.

Исходы КФ различны. Они существенно различаются даже среди тех пациентов, которые обладают сходным генотипом КФ и получают одинаковое лечение.

### **Признаки острого бронхолегочного процесса или обострения хронического у детей с КФ**

Заключение об остром бронхолегочном процессе или обострении хронического у больных КФ можно сделать при наличии хотя бы 3 из перечисленных ниже признаков:

– повышение температуры тела до 38 °С и выше в течение более 4 часов в сутки;

– появление или усиление кашля;

– увеличение интенсивности продуцирования мокроты и/или ухудшение ее характеристик;

– появление более учащенного и/или затрудненного дыхания (увеличение частоты дыхания на 25–30 % от индивидуальной нормы при подсчете через 1 час после засыпания);

– замедление или остановка в увеличении массы тела у новорожденных и детей раннего возраста;

– потеря на 1 кг и более либо  $\geq 5$  % обычной массы тела, что обусловлено ухудшением аппетита;

– ухудшение аускультативной и рентгенологической картины в легких;

– уменьшение толерантности к физическим нагрузкам;

– гематологические признаки бактериальной инфекции (ускоренная СОЭ, лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы крови влево);

– снижение  $ОФВ_1$  на 10 % и более по сравнению с величиной последнего измерения, проводившегося в предшествующие 3 месяца;

– ухудшение сатурации гемоглобина на 10 % и более по сравнению с предшествующим значением (за последние 3 месяца).

Если за последние 3 месяца клинико-лабораторный контроль не проводился, состояние респираторной системы оценивается на основании анамнеза, а также субъективной оценки пациента.

### Классификация

В «Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем» (МКБ) X пересмотра (ВОЗ) КФ отнесен к классу IV — «болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» и включает подрубрики: E84.0 — КФ с легочными появлениями, E84.1 — с кишечными проявлениями, E84.8 — с другими проявлениями, E84.9 — неуточненный.

Рабочая группа, организованная ВОЗ, Международной ассоциацией кистофиброза, Европейской тематической сетью по проблемам кистофиброза, представила проект новой классификации КФ в МКБ XI пересмотра:

- классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью (PI);
- классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы (PS);
- атипичный муковисцидоз;
- изолированная обструктивная азооспермия;
- хронический панкреатит<sup>1</sup>;
- аллергический бронхолегочный аспергиллез (ABPA)<sup>1</sup>;
- диссеминированные бронхоэктазы<sup>1</sup>;
- диффузный панбронхиолит<sup>1</sup>;
- склерозирующий холангит;
- неонатальная гипертрипсиногенемия.

В настоящее время в клинической классификации выделяют:

#### А. Формы заболевания:

- 1) смешанная с поражением желудочно-кишечного тракта и бронхолегочной системы (75–80 %);
- 2) преимущественно легочная (15–20 %);
- 3) преимущественно кишечная (5 %);
- 4) печеночная с явлениями цирроза, портальной гипертензией и асцитом;
- 5) изолированная электролитная (псевдосиндром Бартера);
- 6) мекониевая непроходимость (5–10 %);
- 7) неонатальная гипертрипсиногенемия;
- 8) атипичные и стертые.

#### Б. Тяжесть состояния (по шкале Швахмана–Брасфильда):

- 1) хорошее (71–100 баллов);
- 2) удовлетворительное (56–70 баллов);

---

<sup>1</sup> По крайней мере одна из мутаций идентифицирована.

3) средней тяжести (41–55 баллов);

4) тяжелой степени (менее 40 баллов).

В. Генетический диагноз (тип мутации).

Г. Клинические проявления.

Д. Осложнения:

– со стороны легких (абсцессы, ателектазы, пневмотораксы, пиопневмотораксы, кровохаркание, кровотечение, легочная недостаточность);

– со стороны сердечно-сосудистой системы (легочное сердце, легочная гипертензия, сердечная недостаточность);

– со стороны желудочно-кишечного тракта (поражение слюнных желез, нарушения моторики ЖКТ (гастроэзофагеальный рефлюкс, синдром дистальной интестинальной обструкции, хронические запоры), поражение желудка и двенадцатиперстной кишки, аппендицит, мекониевый илеус, инвагинация, инфекционные энтероколиты (*Giardia lamblia*, *Clostridium difficile*), кровотечение, выпадение прямой кишки, фиброзирующая колонопатия, онкологические заболевания ЖКТ);

– со стороны печени (внепеченочная обструкция желчного протока, холелитиаз, желтуха, цирроз, гепатоспленомегалия, портальная гипертензия, гиперспленизм, варикозное расширение вен пищевода, асцит, печеночная недостаточность, энцефалопатия);

– со стороны поджелудочной железы (панкреатит, сахарный диабет);

– задержка физического развития.

**Пример формулировки диагноза:** КФ, смешанная форма, тяжелой степени тяжести (F508del/F508del). Вторичный хронический бронхит, обострение. Множественные бронхоэктазы (мешотчатые в S1-6 справа, цилиндрические S4-8 слева). Хроническая синегнойная инфекция. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы.

Осложнения: хроническое легочное сердце, легочная гипертензия 1-й степени; легочно-сердечная недостаточность 2; выпадение прямой кишки.

## Диагностика

Диагностика КФ базируется:

– на характерных фенотипических проявлениях КФ;

– положительном потовом тесте;

– большой разности назальных потенциалов;

– результатах генетического исследования.

К фенотипическим проявлениями, позволяющим врачу заподозрить КФ у пациентов разных возрастных групп и направить на дополнительное обследование, относятся:

### 1. У детей грудного возраста:

– рецидивирующие респираторные симптомы, такие как кашель, одышка;

– затяжной, рецидивирующий бронхит;

– затяжная, повторная (особенно абсцедирующая) пневмония;

- неоформленный, обильный, жирный и зловонный стул;
- хроническая диарея;
- выпадения прямой кишки;
- затяжная неонатальная желтуха;
- отставание в физическом развитии;
- соленый вкус кожи;
- тепловой удар или дегидратация при жаркой погоде;
- гипoeлектролитемия;
- смерть детей на первом году жизни в данных семейного анамнеза или наличие sibсов со сходными клиническими проявлениями;
- гипопроотеинемия, отеки.

## **2. У детей дошкольного возраста:**

- стойкий кашель с гнойной мокротой или без нее;
- диагностически неясная рецидивирующая или хроническая одышка;
- отставание в весе и росте;
- выпадения прямой кишки;
- инвагинация;
- хроническая диарея;
- симптом барабанных палочек;
- кристаллы соли на коже;
- гипотоническая дегидратация;
- гипoeлектролитемия и метаболический алкалоз;
- гепатомегалия или диагностически неясное нарушение функции печени.

## **3. У детей школьного возраста:**

- хронические респираторные симптомы неясной этиологии;
- синегнойная палочка в мокроте;
- хронический синусит;
- назальный полипоз;
- бронхоэктазы;
- симптом барабанных палочек;
- выпадения прямой кишки;
- хроническая диарея;
- синдром дистальной интестинальной обструкции;
- панкреатит;
- сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами;
- гепатомегалия;
- заболевания печени неясной этиологии.

## **4. У подростков и взрослых:**

- гнойное заболевание легких неясной этиологии;
- симптом барабанных палочек;

- синдром дистальной интестинальной обструкции;
- панкреатит;
- сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами;
- признаки цирроза печени и портальной гипертензии;
- отставание в росте;
- задержка полового развития;
- стерильность с азооспермией у лиц мужского пола;
- снижение фертильности у лиц женского пола.

**Потовый тест.** Классический метод Гиббсона–Кука (пилокарпиновый ионофорез и определение концентрации натрия и хлора в поте) до настоящего времени остается «золотым» стандартом прижизненной диагностики КФ.

Для исключения ошибки в результатах тестирования должен осуществлять только подготовленный медицинский персонал, имеющий опыт проведения таких анализов (не менее 3 в неделю). Исследовать электролиты потовой жидкости целесообразно не ранее 7 дней после рождения при массе ребенка не менее 3 кг, при клинически стабильном состоянии пациента, отсутствии у него признаков обострения, экзикоза, отеков, а также стероидной и кислородной терапии не менее 1 месяца. Интерпретировать результат рекомендуется, когда навеска пота превышает 100 мг и исследование проведено как минимум дважды. Результаты оценивают с учетом возраста пациента.

*Нормальный уровень электролитов < 40 ммоль/л.* У здоровых новорожденных в первые дни жизни уровень электролитов может находиться на верхней границе нормы или быть повышенным. Концентрация натрия у здоровых детей и детей с КФ увеличивается к 12 годам и затем значительно не изменяется. Концентрация хлора у здоровых детей с возрастом повышается, а у больных КФ изменяется незначительно. У 5–10 % здоровых подростков и взрослых содержание хлоридов и натрия в потовой жидкости может быть выше 60 ммоль/л. **Диагностическим критерием КФ** является содержание обоих ионов в потовой жидкости выше 60 ммоль/л у детей и выше 70 ммоль/л у подростков и взрослых. При этом разница между показателями хлора и натрия не должна превышать 10 ммоль/л.

*Сомнительным* считают результат 35–60 ммоль/л, который является предпосылкой для проведения повторных исследований и молекулярно-генетического тестирования. При оценке сомнительных результатов потовых тестов необходимо учитывать следующее: у здоровых лиц концентрация ионов натрия обычно выше, чем концентрация ионов хлора; у пациентов с КФ концентрация ионов хлора выше, чем концентрация ионов натрия; сумма концентрации ионов натрия и хлора у здоровых детей обычно меньше 140 ммоль/л, а у пациентов с КФ — больше этого показателя; концентрации натрия или хлора выше 150 ммоль/л являются недостоверными.

В настоящее время для скрининга КФ используются экспресс-методы проведения потового теста с применением потовых анализаторов («Sweat-Chek», «Nanoduct»). Их работа основана на измерении проводимости ионов (калий, натрий, хлор, бикарбонат, аммоний и др.), присутствующих в поте. Так как определяется проводимость совокупности всех ионов, полученный результат превышает истинную концентрацию хлоридов примерно на 15–20 ммоль/л. В этой связи в качестве позитивных для КФ рассматриваются результаты выше 80 ммоль/л, пограничных — 60–80 ммоль/л, нормальных — меньше 60 ммоль/л. Показатели выше 179 ммоль/л должны быть подвергнуты сомнению. Продолжительность потовой пробы на анализаторе «Nanoduct» составляет около 10 минут, требуется всего 3 мкл пота, поэтому эта модель может использоваться у пациентов любого возраста, включая новорожденных.

Пограничные показатели электролитов в поте (ложноположительный тест) могут встречаться при ряде состояний. Это тяжелые расстройства питания, адреногенитальный синдром, несахарный диабет, псевдогипоальдостеронизм, синдром Кляйнфельтера, нефроз, синдром Мориака, гипотиреоз, мукополисахаридоз, эктодермальная дисплазия, семейный холестаза, фукозидоз, целиакия, гипогаммаглобулинемия, гипопаратиреоидизм, ВИЧ-инфекция. Как правило, эти заболевания имеют характерную клинику и редко встречаются.

Ложноотрицательные результаты могут быть обусловлены техническими ошибками, а также наблюдаться у новорожденных, у пациентов с гипонатриемией, безбелковыми отеками, гипопроотеинемией и у тех, кто принимает некоторые лекарственные препараты (антибиотик клоксациллин).

У 1 % пациентов КФ протекает с нормальными показателями электролитов пота, и диагноз подтверждается ДНК-анализом.

При невозможности сбора даже небольших количеств потовой жидкости, требующейся для экспресс-методов, а также при получении сомнительных результатов теста показано **измерение разности назальных потенциалов**. Данный метод исследования является одним из наиболее чувствительных тестов. В нашей стране он не выполняется. Метод представляет собой измерение разности электрических потенциалов между относительным электродом в контакте с предплечьем и измеряющим электродом на поверхности слизистой дна нижнего носового хода, где концентрация реснитчатых клеток наибольшая. Фиксируется максимальная разница потенциалов. Тест положительный при показателях от –40 до –90 мВ.

Требования к проведению теста следующие: отсутствие ОРВИ, полипов, травм носовой полости на момент проведения исследования. Должен учитываться максимальный стабильно регистрируемый показатель обеих половин носа. Применяется у детей старше 6–7 лет.

**Генетическое тестирование.** Из-за огромного числа мутаций и исключительной редкости большинства целесообразно при стандартном обследовании искать только некоторые из них, чаще 5–22 наиболее распространенные в регионе мутации. Поэтому невозможность обнаружить мутацию еще не исключает диагноза. По показаниям можно провести расширенное обследование.

ДНК-анализ проводится:

1) больным, у которых диагностирован КФ по анализу пота (облегчает скрининг остальных членов семьи и позволяет пренатальную диагностику будущих беременностей);

2) родным братьям и сестрам пациента с КФ;

3) пациентам, у которых получены сомнительные результаты потового теста.

*Основываясь на сегодняшних знаниях, анализ генотипа не следует использовать для прогноза у конкретного пациента.*

**Тесты, выявляющие экзокринную недостаточность поджелудочной железы.** Оценку внешнесекреторной функции поджелудочной железы проводят:

1. По копрологическому исследованию. При экзокринной недостаточности железы обнаруживают стеаторею нейтральным жиром, в более тяжелых случаях — сочетание стеатореи с креатореей.

2. Липидограмме кала с определением триглицеридов методом тонкослойной хроматографии.

3. Определению эластазы-1 в кале с использованием моноклональных антител к панкреатической эластазе. Это наиболее информативный на сегодня метод, объективно отражающий степень недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы. Эластаза-1 является одним из ее протеолитических ферментов. В норме концентрация эластазы-1 в соке поджелудочной железы составляет 170–360 мкг/мл. При прохождении через пищеварительный тракт она не изменяет своей структуры, поэтому ее концентрация в стуле является истинным отражением экзокринной функции поджелудочной железы. На уровень эластазы-1 не оказывает влияния проводимая заместительная терапия панкреатическими ферментами. Исходя из уровня эластазы-1 в кале, выделяют легкую степень панкреатической недостаточности (уровень эластазы-1 в кале — 100–200 мкг/г) и тяжелую (ниже 100 мкг/г). Результаты исследования считают достоверными после двухнедельного возраста.

**Скрининг.** Популяционный скрининг КФ проводится для выявления как пациентов с КФ, так и здоровых носителей. Он может быть осуществлен:

– в рамках первичной медицинской помощи через систему поликлиник;

- при вступлении в брак (позволит верифицировать пары риска);
- среди беременных (если тест окажется положительным у беременной, то его можно провести и партнеру);
- среди новорожденных;
- в рамках семьи (обследуют братьев, сестер, тетю, дядей больных КФ).

Конечной целью скрининга носителей мутации КФ является редукция числа новорожденных с КФ на популяционном уровне. Неонатальный скрининг способствует раннему назначению стандартной терапии, что улучшит состояние пациентов на более поздних этапах жизни. Кроме того, он инициирует проведение раннего медико-генетического консультирования. Это может повлиять на репродуктивное поведение супругов и их родственников с сохраненными детородными функциями.

Скрининг КФ как национальная программа уже внедряется во многих развитых странах. Схема программы скрининга новорожденных в РФ заключается в том, что на 1-м этапе на 3–4-й день жизни у доношенного ребенка (7–8-й у недоношенного) определяется содержание иммунореактивного трипсина (ИРТ) в высушенной капле крови. При положительном результате (более 70 нг/мл) осуществляется повторный тест на 21–28-й день (2-й этап). При положительном повторном результате (более 40 нг/мл) проводится потовая проба (3-й этап). В случае положительного результата этой пробы (более 60 ммоль/л по Гиббсону–Куку или более 80 ммоль/л при определении проводимости пота на аппарате «Nanoduct») диагноз КФ считается подтвержденным.

В случае 2 положительных анализов крови на ИРТ и получения пограничных результатов потовой пробы показана ДНК-диагностика (4-й этап). Если при ее проведении обнаружена хотя бы одна мутация гена КФ, то выставляют диагноз КФ. Если потовая проба отрицательна, но обнаружена одна мутация гена, то ребенок является носителем мутации гена. Если у него появляются клинические проявления заболевания, то ребенка следует направить в центр КФ.

## **Лечение**

Для обеспечения специализированной медицинской помощи детям с КФ приказом министра здравоохранения РБ от 08.08.2006 г. № 631 «Об утверждении Положения о республиканском медицинском центре и перечня республиканских специализированных медицинских центров» был создан Республиканский центр детской пульмонологии и муковисцидоза. Его клинической базой является пульмонологическое отделение и городской амбулаторный пульмонологический кабинет УЗ «3-я ДГКБ г. Минска». Лечение и диспансерное наблюдение осуществляется согласно «Клиническому протоколу диагностики, лечения и реабилитации больных кистозным фиброзом (му-



ковисцидозом)» (приказ МЗ Республики Беларусь от 25.02.2008 г. № 142), разработанному на основе европейских консенсусов по муковисцидозу.

Лечение пациентов с КФ комплексное и направлено:

- на поддержание хорошего нутритивного статуса;
- уменьшение обструкции дыхательных путей;
- контроль инфекции дыхательных путей;
- лечение осложнений;
- психоэмоциональную адаптацию.

**Диетотерапия.** Рекомендуется высококалорийная диета с большим содержанием жиров (35–45 % всей энергетической потребности), белков (15 %) и углеводов (45–50%). Количество калорий в рационе больных КФ должно составлять на 20–50 % больше, чем здоровых детей того же возраста. В повседневной практике можно пользоваться следующими ориентирами: 1–2 года — 200 ккал, 3–5 лет — 400 ккал, 6–11 лет — 600 ккал, старше 12 лет — 800 ккал в сутки.

Диета рекомендуется индивидуально, исходя из потребностей каждого ребенка. Для детей до 1 года показано кормление грудью только в течение первых 4–6 месяцев. При невозможности или недостаточности грудного вскармливания возможно использование адаптированных смесей на основе коровьего молока. Диета детей старшего возраста предусматривает употребление доступных продуктов, имеющихся в каждом доме. Возможно обогащение рациона маслом, жирными молоком, сливками, сметаной. Можно готовить домашние молочные коктейли, поскольку они вкуснее, дешевле и усваиваются лучше, чем пищевые добавки. Пациентам, испытывающим периодические абдоминальные боли, показано увеличение содержания растительных волокон до 30 г с дополнительным приемом воды. Это может способствовать редукции абдоминальных симптомов.

В ряде случаев необходимы специализированные лечебные продукты. В лечебных смесях белковый компонент представлен либо цельным молочным белком, либо его гидролизатом. Лечебные смеси на основе гидролизатов белка особенно показаны детям после частичной резекции кишечника, а также тем, у которых имеется непереносимость обычных продуктов питания (например, аллергия к коровьему молоку). Жировой компонент в лечебных смесях формируют растительными жирами и главным образом (на 60–70 %) среднецепочечными триглицеридами. Последние не нуждаются в эмульгировании и гидролизе панкреатической липазой, легко всасываются в кровеносные сосуды, минуя лимфатическую систему, и являются легкодоступным источником энергии. Смеси, содержащие среднецепочечные триглицериды, должны использоваться при неконтролируемой стеаторее или холестазае. Алгоритм выбора лечебного питания у больных КФ различного возраста представлен в табл. 2.

*Таблица 5*

**Алгоритм выбора лечебного питания у больных КФ различного возраста  
(Н. Ю. Каширская, Т. Э. Рославцева, Т. Э. Боровик, 2006)**

<b>Группа</b>	<b>Название продукта</b>	<b>Применение</b>
Смеси на основе цельных белков молока	Детские молочные смеси с повышенной квотой белка и калорийностью, с включением СЦГ: Пре Нутрилак (Нутрилак, Россия), Пре-Нан (Нестле, Швейцария), Хумана ЛП+СЦТ (Хумана, Германия)	Замена грудного молока у детей первого года жизни, дополнительное питание для более старших больных КФ
	Смеси для энтерального питания для детей от 1 года до 3 лет: Нутриэн Юниор (Нутритек, Россия), Нутризон Педиатрик (Нутриция, Голландия), Клинутрен Юниор (Нестле, Швейцария)	Энтеральное и дополнительное питание для детей от 1 года до 3 лет, ночная гипералиментация
	Смеси для энтерального питания для детей старше 3 лет и взрослых: Нутриэн Стандарт, Нутриэн Иммуно (Нутритек, Россия), Нутризон (Нутриция, Голландия), Клинутрен (Нестле, Швейцария), МДмилк Клинипит (Летре де Краон, Франция), Берламин Модуляр (Берлин-Хеми, Германия), Изокал (Мид Джонсон, США)	Энтеральное дополнительное питание для детей старше 3 лет, ночная гипералиментация
Смеси на основе гидролизата белка	Хумана-О ГА (Хумана, Германия), Нутрилон-Пепти СТЦ (Нутриция, Голландия), Прегестимил (Мид Джонсон, США), Альфаре (Нестле, Швейцария)	Замена грудного молока и дополнительное питание у детей с выраженной нутритивной недостаточностью и синдромом мальабсорбции, энтеральное питание для более старших больных КФ
	Нутриэн Элементаль (Нутритек, Россия), Пептамен Юниор (Нестле, Швейцария)	Энтеральное и дополнительное питание для детей старше 1 года, ночная гипералиментация
Молочные коктейли	Нутришейк, Нутридринк (Нутриция, Голландия)	Дополнительное высококалорийное питание для детей старше 3 лет (принимается между приемами основной пищи)
Полимеры глюкозы (порошки)	Поликал (Нутриция, Голландия), Модукал (Мид Джонсон, США)	Добавление в смеси или блюда для увеличения калоража за счет углеводного компонента у детей грудного и раннего возраста

*Окончание табл. 2*

<b>Группа</b>	<b>Название продукта</b>	<b>Применение</b>
Насыщенные фруктовые соки	Fortijuice (Нутриция, Голландия)	Дополнительный источник углеводов, витаминов для детей старше 1 года
Масла, содер-	МСТ-модуль Берламин Модуляр (Бер-	Дополнительный источник

жащие среднецепочечные триглицериды	лин-ХемиАГ, Германия), МСТ oil (Мид Джонсон, США)	калорий за счет среднецепочечных триглицеридов (добавляется в смеси и блюда при невозможности компенсировать стеаторею)
-------------------------------------	---	---

Вместе с тем не следует назначать без особой необходимости коммерческие пищевые добавки. Этому есть причины: они могут подавлять аппетит у пациента при его возвращении к обычному рациону и имеют высокую стоимость.

Диетологические рекомендации по ведению больных КФ в зависимости от их физического статуса представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Диетологические рекомендации по ведению пациентов с КФ в зависимости от их физического статуса (M. Sinaasappel et al., 2002)**

Рекомендации	Возраст		
	младше 2 лет	2–18 лет	старше 18 лет
Нормальное питание; профилактическое консультирование	МРИ = 90–110%	МРИ = 90–110 %	ИМТ = 18,5–25 кг/м <sup>2</sup>
Решение вопроса о назначении специальных смесей	Любое снижение темпов увеличения массы тела	МРИ = 85–89 %, или потеря в весе в последние 4–6 месяцев, или плато веса более 6 месяцев	ИМТ < 18,5 кг/м <sup>2</sup> или 5%-ная потеря в весе за период до 2 месяцев
Агрессивное питание: через назогастральный зонд и гастростому; парентеральное питание	Невозможность улучшить нутритивный статус на фоне дополнительного энтерального питания	МРИ < 85 % или снижение веса ниже 2-го перцентиля на фоне дополнительного энтерального питания	ИМТ < 18,5 кг/м <sup>2</sup> или снижение массы тела > 5 % за период до 2 месяцев

**Терапия экзокринной недостаточности поджелудочной железы.** Синдром мальабсорбции у пациентов с КФ успешно лечится панкреатическими ферментами в форме микросфер или микротаблеток, покрытых рН-чувствительной оболочкой и помещенных в желатиновые капсулы (Креон, Панцитрат, Панкреаза). рН-чувствительная оболочка растворяется только в щелочной среде двенадцатиперстной кишки, что предотвращает разрушение ферментов в кислой среде желудка. Обычно стартовая доза ферментов составляет 3000–5000 ЕД липазы на 1 кг массы тела в сутки, затем дозу необходимо подбирать индивидуально и корректировать в зависимости от количества потребляемых жиров.

Детям грудного возраста рекомендуется около 2500–3300 ЕД микросферических панкреатических ферментов на 120 мл молока (молочной смеси), что примерно равно 400–800 ЕД липазы на г жира в питании. Детям старше 1 года необходимо 2000–6000 ЕД/кг в сутки, что равноценно

500–4000 ЕД липазы на г жира в съедаемой пище, а также назначается 500–1000 ЕД/кг на основной прием пищи и 250–500 ЕД/кг на дополнительный прием пищи.

Дозы выше 3000 ЕД/кг в еду или 10 000 ЕД/кг в сутки говорят о необходимости дополнительного обследования ЖКТ у больного КФ.

Дозы выше 6000 ЕД/кг в еду или 18 000–20 000 ЕД/кг в сутки угрожаемы по развитию крайне редкого, но грозного осложнения — стриктуры толстого кишечника.

Об оптимальности дозы судят по нормализации частоты стула, хорошей прибавке в весе и росте, отсутствию увеличения живота, исчезновению в кале жира. Важно помнить, что панкреатическая недостаточность никогда не поддается полной коррекции, поэтому стеаторея у этой категории пациентов, как правило, превышает нормативный показатель. Необходимо стремиться к тому, чтобы доза липазы была ниже 10 000 ЕД/кг в сутки.

Врач должен контролировать правильность приема пациентом ферментов. Их следует принимать в каждый прием пищи или при употреблении добавок, содержащих жиры. Капсулы необходимо проглатывать целиком. Детям раннего возраста извлеченные из капсулы микросферы нельзя раздавливать, смешивать со всей пищей. Их рекомендуется смешать с небольшим количеством еды или воды и незамедлительно принять из ложки одним глотком. Мультиэнзимы лучше принимать в начале (половину дозы) и в середине кормления (вторую половину).

При недостаточном эффекте обычных доз ферментов (3000 ЕД/кг в еду или 10 000 ЕД/кг в сутки) следует исключить лактазную недостаточность, целиакию, холестаза, паразитарные заболевания, кишечные инфекции. Отсутствие эффекта может быть связано с повышенной кислотностью среды двенадцатиперстной кишки. Это диктует необходимость длительного применения ингибиторов секреции желудочного сока. Это антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов (ранитидин — 8 мг/кг в сутки в 2 приема внутрь, суточная доза — до 150 мг; фамотидин — 4 мг/кг в сутки в 2 приема внутрь, суточная доза — до 80 мг) или ингибиторы протонной помпы (омепразол — 1 мг/кг в сутки в один прием внутрь, суточная доза — до 20 мг).

**Заместительная витаминотерапия.** Всем пациентам с панкреатической недостаточностью должны назначаться жирорастворимые витамины (А, Е, Д, К). Их необходимо принимать одновременно с пищей, требующей приема панкреатических ферментов. Витамин Е обязательно должны получать все больные КФ. Витамин В<sub>12</sub> назначается пациентам, которым произведена резекция участка кишки. В табл. 4 приводятся дозы, позволяющие достичь нормальных плазменных концентраций витаминов без токсических эффектов.

*Таблица 4*

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

Витамины	Больные муковисцидозом, которым показаны витамины	Дозы
А	Все с панкреатической недостаточностью	4000–10 000 МЕ* в сутки
Д	Все с панкреатической недостаточностью	400–2000 МЕ** в сутки, в зависимости от концентрации в сыворотке
Е	0–6 месяцев	25 МЕ*** в сутки
	6–12 месяцев	50 МЕ*** в сутки
	1–4 года	100 МЕ*** в сутки
	4–10 лет	100–200 МЕ*** в сутки
	> 10 лет	200–400 МЕ*** в сутки
К	Все с панкреатической недостаточностью при патологии печени	От 1 мг в сутки до 10 мг в неделю; 10 мг в сутки
Бета-каротин	Все с панкреатической недостаточностью	0,5–1 мг/кг в сутки, максимум 50 мг в сутки
В <sub>12</sub>	Больные, у которых тест Шиллинга < 45 % после резекции подвздошной	100 мкг в/м в месяц

\*Витамин А : МЕ x 0,3 = мкг; \*\*витамин Д : МЕ / 40 = мкг; \*\*\*витамин Е : МЕ / 1,49 = мг.

**Заместительная терапия минералами и микроэлементами.** Заместительная терапия натрием и хлоридами требуется при физических нагрузках в условиях жаркого климата, при лихорадке, полифекалии, детям, находящимся на грудном вскармливании в условиях высокой температуры окружающей среды или повышенной потери воды вследствие гипертермии, усиленного потоотделения или тахипное. Минимальные потребности указаны в табл. 5.

Таблица 5

**Минимальные суточные потребности в натрии, хлоре и калии, мг  
(M. Sinaasappel et al., 2002)**

Возраст	Натрий	Хлор	Калий
Младше 1 года	120–200	180–300	500–700
Старше 1 года	225–500	350–750	1000–2000

Все пациенты с КФ нуждаются в пероральном приеме кальция при его дефиците в питании.

При длительном лечении аминогликозидами и гипотрофии может потребоваться дополнительное введение магния.

При задержке роста и тяжелой стеаторее показана заместительная терапия цинком. При дефиците в организме железа проводится ферротерапия.

**Терапия поражения печени.** Пациентам с гепатомегалией, синдромом холестаза, фиброзом или циррозом печени назначается урсодеоксихолевая кислота в дозе 20–30 мг/кг в сутки 1 раз в день (перед сном) внутрь. Она способна вытеснять токсичные липофильные желчные кисло-

ты из внутривенной циркуляции, оказывать цитопротективный и иммуномодулирующий эффект, благоприятно влиять на уровни печеночных ферментов. Препарат обладает выраженным антиоксидантным эффектом, холеретическим и мембраностабилизирующим действием.

**Лечение бронхолегочных проявлений. Кинезитерапия** включает в себя различные методы дыхательной гимнастики и дренажа бронхиального дерева, гигиену верхних дыхательных путей, общую лечебную физкультуру, ингаляционную терапию, физическую и спортивную активность пациента. Индивидуально подобранные компоненты и дозирование (длительность и число сеансов терапии в сутки) варьируются в зависимости от клинического статуса пациентов, их возраста, образа жизни и персональных предпочтений в отношении качества терапии и комплаентности к ней. При обострении лечение может быть более интенсивным и расширенным в сравнении с базисной поддерживающей кинезитерапией. Важно подчеркнуть, что кинезитерапия обеспечивает эффективность медикаментозного лечения и не требует дополнительных финансовых вложений, что очень важно как для семьи, так и общества в целом. Ключевое значение приобретает непрерывное обучение пациента и членов его семьи.

*Правила проведения кинезитерапии:*

1. Участие носового дыхания. Перед занятием следует освободить верхние дыхательные пути от слизи, восстановить носовое дыхание: промыть нос раствором морской соли с помощью «назального душа», тщательно высморкаться (ежедневно 1–2 раза в сутки). Если имеется отек слизистой носа, то перед занятием необходимо инстилировать в носовые ходы сосудосуживающие препараты.

2. Дробное, по одному глотку, питье 100–200 мл воды в течение занятия. Не рекомендуются соки, чай, кофе, молоко. **Несоблюдение водного режима является самой частой практической ошибкой.**

3. Соблюдение правильной последовательности этапов по подготовке и проведению занятия кинезитерапии и правильный медикаментозный режим: ингаляция бронхолитика (беродуал или сальбутамол) за 3–5 минут до начала кинезитерапии для снятия имеющегося бронхоспазма или профилактики бронхоспазма, индуцированного физической нагрузкой → ингаляция муколитика (физиологический или гипертонический раствор натрия хлорида, амброксол, ацетилцистеин,) для разжижения мокроты и более легкой эвакуации ее во время занятия (8–10 минут) → непосредственное проведение комплекса дыхательных упражнений с максимальным удалением мокроты из дыхательных путей → ингаляция раствора антибиотика (назначается по показаниям) → ингаляция кортикостероида через 30 минут (назначается по показаниям).

К наиболее эффективным методам кинезитерапии относятся упражнения «сантиметр», флаттер-терапия, РЕР-терапия, дренажные положения

тела, аутогенный дренаж, активный цикл дыхания, клопфмассаж, хаффинг, занятия на гимнастических мячах и мини-батуте, тренировочные упражнения, ингаляционная респираторная техника, дыхательные игры, упражнения на расслабление и коррекцию грудной клетки, подвижные игры.

Пациенты с КФ могут активно заниматься спортом. Но ряд его видов (коньки, тяжелая атлетика, футбол, хоккей, бокс, прыжки в воду, регби, дзюдо, баскетбол, мотоспорт) запрещен в связи с опасностью повышенной травматизации, следствием которой является длительный период ограничения физической активности, что крайне неблагоприятно сказывается на дренажной функции легких. Для больных КФ рекомендуются такие виды спорта, как плавание, бег, езда на велосипеде, лыжи, бадминтон, большой и малый теннис, верховая езда, ушу, йога, волейбол, гольф, туризм.

**Муколитическая терапия.** Применение муколитиков направлено на разжижение бронхиального секрета и поддержание эффективного очищения бронхиального дерева от мокроты. Применяются:

- N-ацетилцистеин в дозе 30 мг/кг в сутки в 2–3 приема внутрь или 2–5%-ный раствор — 8–10 мл на ингаляцию 2 раза в сутки. Ацетилцистеин не только обладает муколитическим действием, но и является антиоксидантом;

- амброксол гидрохлорид — 1–2 мг/кг в сутки в 2–3 приема внутрь, 3–5 мг/кг в сутки внутривенно, 1–2 мл раствора на ингаляцию 2 раза в сутки (детям до 6 лет); 2 мл раствора на ингаляцию 2 раза в сутки (детям старше 6 лет);

- изотонический раствор натрия хлорида (0,9%-ный) — по 2–3 мл на одну ингаляцию 2 раза в день;

- гипертонический раствор натрия хлорида (4%-ный) — по 2–3 мл на одну ингаляцию 2 раза в день (перед назначением необходимо проверить ребенка на предмет бронхоспазма); Дорназа альфа — 2,5 мг (1 ампула) на ингаляцию 1 раз в сутки через день.

**Бронхолитическая терапия.** Для снятия имеющегося бронхоспазма или профилактики бронхоспазма, индуцированного физической нагрузкой, применяются бронходилататоры (сальбутамол или беродуал) с помощью дозированных аэрозольных ингаляторов или небулайзеров. При сохранении бронхиальной обструкции на фоне применения средних доз ингаляционных стероидов могут быть назначены пролонгированные  $\beta_2$ -агонисты (сальметерол) по схеме лечения бронхиальной астмы.

**Антибактериальная терапия.** Применение антибактериальных средств остается одним из основных составляющих лечения больных КФ, в связи с чем особое значение имеет рациональная антибактериальная терапия, основные принципы которой сводятся к следующему:

1. Проводится бактериологическое исследование мокроты с применением антибиотикограммы до начала антибактериальной терапии.

2. При отсутствии данных бактериологического исследования лечение начинают с назначения антибиотиков, эффективных по отношению к микроорганизмам, наиболее часто выделяемым у пациента.

3. Антибактериальная терапия назначается независимо от наличия или отсутствия клинических симптомов обострения, если из нижних дыхательных путей высеиваются золотистый стафилококк, гемофильная или синегнойная палочки в диагностическом титре (в мокроте —  $10^6$ , бронхосмыве —  $10^4$ ).

4. При высеивании флоры (кроме синегнойной палочки) не в диагностическом титре антибактериальная терапия проводится только при наличии клинических симптомов обострения бронхолегочного процесса.

5. При выборе антибактериального средства исходят из данных антибиотикограммы, выбирая лекарственное средство, наиболее эффективное (максимальная чувствительность), доступное, менее дорогостоящее, а также не использовавшееся в недавнем прошлом.

6. Из-за ускорения метаболизма лекарственных средств в печени и увеличения почечного клиренса больному КФ требуются большие дозы антибиотиков при курсе не менее 14 дней.

7. Выбор оптимального пути введения антибиотика зависит от его биоусвояемости, особенностей инфекционного процесса, возраста пациента. Из парентеральных путей лучше всего приемлем внутривенный, как менее травматичный и более эффективный.

8. Ингаляционная антибактериальная терапия может использоваться как дополнение к системному введению антибиотиков, а ингаляции аминогликозидов — как альтернатива внутривенному назначению.

При ОРВИ наряду с противовирусными препаратами обязательно назначаются антибиотики с профилактической целью. Лечение начинают с лекарственных средств, эффективных по отношению к микроорганизмам, наиболее часто выделяемым у пациента.

*H. influenzae* чувствительна к амоксициллину, еще более — к защищенным пенициллинам, в частности к аугментину, а также к цефалоспорином 2–3-го поколений. Показанием для цефиксима является выделение *H. influenzae* в монокультуре, т. к. он не имеет антистафилококковой активности. Приемлемой альтернативой может быть макролид (кларитромицин, азитромицин). Препараты вводятся перорально или парентерально в зависимости от тяжести процесса. Курс лечения — 10–14 дней. При отсутствии эффекта от первого курса антибиотиков назначается второй с внутривенным введением.

*Staphylococcus aureus*. Антибактериальная терапия отличается рядом особенностей:



1. Она не назначается в начальной асимптоматической фазе колонизации инфекции (когда *S. aureus* выделяется не в диагностическом титре на фоне отсутствия клинических симптомов).

2. Продолжительность лечения при острой стафилококковой инфекции или обострении хронической — не менее 14 дней.

3. Чаще применяются антистафилококковые оральные антибиотики (флуклоксациллин, оксациллин, аугментин, цефалоспорины 1–2-го поколений, азитромицин, фузидин клиндамицин и даже рифампицин).

4. При тяжелой степени тяжести применяются внутривенно 1–2 препарата:

- цефалоспорины I поколения + аминогликозиды;
- полусинтетические пенициллины + аминогликозиды;
- рифампицин + клиндамицин;
- рифампицин + котримоксазол;
- тиенам (как резервный антибиотик).

5. При инфицировании метициллинрезистентным стафилококком препаратами выбора становятся: ванкомицин либо его комбинация с аминогликозидами, рифампицином или тейкопланином; линезолид, фузидин в комбинации с рифампицином. Тейкопланин — это особенно дорогое лекарственное средство, зато не токсичное.

6. Лечение хронической инфекции проводится в том случае, когда колонизация *S. aureus* сопровождается прогрессирующими клиническими проявлениями. Для подавления постоянно текущего инфекционного процесса средней тяжести рекомендуется поддерживающая терапия: циклы антибиотиков per os по 14 дней каждые 2 месяца. Препаратами выбора являются флуклоксациллин, оксациллин, аугментин. Вместе с тем для длительной профилактики **не следует использовать цефалоспорины, т. к. они ускоряют колонизацию синегнойной инфекции.** При тяжелой степени хронической бронхиальной инфекции терапия проводится с применением антистафилококковых препаратов внутривенно курсами по 14 дней каждые 3 месяца в плановом порядке.

*P. aeruginosa*. Добиться элиминации этого возбудителя очень сложно, но в ряде случаев возможно. Антибактериальная терапия строится на общих принципах, изложенных выше, но имеет ряд особенностей.

**Первые высевы микроорганизма** (стадия интермиттирующей колонизации). Показаны следующие мероприятия:

1. Профилактическое назначение антибактериальных средств даже при низких титрах возбудителя в мокроте, независимо от того, есть у больного симптомы обострения бронхолегочного процесса или нет.

2. При умеренном и тяжелом обострении бронхолегочного процесса — внутривенный путь введения двух антибиотиков в высоких дозах в течение не менее 14 дней (наиболее эффективен).

Применяются сочетания противосинегнойных антибиотиков — карбопенициллинов (тиментин, тикарциллин), уреидопенициллинов (азлоциллин), цефалоспоринов 3-го поколения (цефтазидим, цефепим, цефоперазон) — с аминогликозидами (гентамицин, тобрамицин, амикацин). Можно сочетать полимиксины с аминогликозидами или котримоксазолом. Цефепим по эффективности сопоставим с цефтазидимом и существенно ниже по стоимости, чем меронем. Азтреонам может быть альтернативой аминогликозидам. Приоритет отдается комбинации цефтазидима с амикацином.

При отсутствии клинических признаков обострения безотлагательно назначаются пероральные препараты фторхинолонового ряда (ципрофлоксацин) и ингаляции колестиметата натрия или аминогликозидов 2 раза в день в возрастной дозировке на 3 недели (табл. 6).

Таблица 6

**Схема антибактериальной терапии для профилактики развития хронической колонизации *P. aeruginosa***

Частота высева <i>P. aeruginosa</i>	Ингаляции колестилина	Ципрофлоксацин per os, мг/кг в сутки	Продолжительность курса, недели
1-й высев	1 млн ЕД 2 раза в день	25–50	3
2-й высев	2 млн ЕД 3 раза в день	25–50	3
3-й высев за 6 месяцев	2 млн ЕД 3 раза в день	25–50	12
Отсутствие высева в течение нескольких месяцев у больных, ранее получавших внутривенно курсы противосинегнойной терапии	2 млн ЕД 3 раза в день	25–50	3

По окончании курса антибактериального лечения осуществляется бактериологический контроль мокроты. В случае повторного высева синегнойной палочки показан второй курс лечения ципрофлоксацином в прежней дозе в сочетании с ингаляцией колестилина (2 млн ЕД 3 раза в день) в течение 3 недель с контролем мокроты по окончании лечения. При недостаточной эффективности ингаляционной и пероральной терапии показана незамедлительная внутривенная антибиотикотерапия на протяжении 2 недель или пероральные препараты фторхинолонового ряда с учетом чувствительности + ингаляции колестиметата натрия или аминогликозидов в течение 12 недель.

Если синегнойная палочка исчезает после первого, второго или третьего курса антибактериальной терапии, в дальнейшем проводится мониторинг больного и его микрофлоры каждые 3 месяца. При этом каждый эпизод выделения *P. aeruginosa* трактуется как начальная стадия псевдомонадной инфекции, и лечение проводится по вышеописанной схеме. Ранняя «агрессивная» антибактериальная терапия, проводимая всякий раз, ко-

гда в мокроте выявляется синегнойная палочка, позволяет значительно снизить частоту хронизации инфекции у больных КФ.

Выделение из мокроты возбудителя в 3 последовательно выполненных бактериологических исследованиях свидетельствует о хронизации синегнойной инфекции и указывает на необходимость перехода на поддерживающую (супрессивную) схему антибактериального лечения.

Хроническая колонизация *P. aeruginosa* дыхательных путей. При отсутствии признаков обострения заболевания легких проводится поддерживающее антибактериальное лечение: либо 3–4 курса внутривенной терапии в год (по 2–3 недели каждые 3 месяца) двумя антибиотиками, либо лечение адекватными дозами аэрозольного колистина ежедневно, либо ингаляция тобрамицина в дозе 80–160 мг 2 раза в сутки 28-дневными курсами с 28-дневными интервалами.

Основной режим **антибактериального лечения, применяемого при хронической синегнойной инфекции**, предусматривает 2-недельный курс внутривенной терапии каждые 3 месяца всем детям с КФ при наличии у них хронической колонизации синегнойной палочки.

Применяемые антибиотики (выбираются по данным антибиотикограммы высеваемой у больного микрофлоры) следующие:

- тобрамицин — 10–12 мг/кг в сутки (до достижения в сыворотке крови концентрации 1–2 мкг/мл) + цефтазидим — 150–200 мг/кг в сутки внутривенно, или + цефепим — 150 мг/кг в сутки внутривенно, или + меропенем — 60–120 мг/кг в сутки внутривенно, или + другой антибиотик, активный против синегнойной палочки;

- колистин — 2–4 млн ЕД в сутки или другой антибиотик в ингаляциях постоянно всем детям с хронической колонизацией синегнойной палочки.

При клинической нестабильности показано увеличение продолжительности курсов внутривенно антибиотикотерапии до 3 недель и/или сокращение интервалов между курсами и/или прием ципрофлоксацина/офлоксацина — 20–40 мг/кг в сутки внутрь между курсами внутривенной антибактериальной терапии.

Учитывая высокую стоимость лечения хронической синегнойной инфекции, в некоторых центрах начинают проведение профилактических курсов антибиотикотерапии при прогрессирующем падении показателей функции внешнего дыхания.

При обострении используются комбинации 2–3 групп антибиотиков: аминогликозиды + пенициллины с антипсевдомонадной активностью или цефалоспорины 3-го поколения либо пептидные антибиотики + фторхинолоны при необходимости. Карбапенемы и монобактамы обычно исполь-

зуются как резерв. Доказательств эффективности небулизированных антибиотиков в терапии обострений не получено.

*Burkholderia cepacia*. При острых проявлениях заболевания лечение антибиотиками проводится в течение 14 дней, по возможности с учетом антибиотикограммы. Препараты назначают внутривенно и в виде ингаляций. При тяжелом обострении бронхолегочного процесса рекомендуется комбинация из 2 или 3 антибиотиков (например, фторхинолоны + цефалоспориновые антибиотики 3–4-го поколений, или карбапенемы, или хлорамфеникол + цефтазидим). Цефтазидим, меропенем, имипенем, ципрофлоксацин применяются в дозах, рекомендованных для синегнойной инфекции.

В случае нетяжелого обострения рекомендуются: оральные прием хлорамфеникола (25 мг/кг 4 раза в день), ко-тримоксазола, доксициклина (100–200 мг) 1 раз в день для детей старше 12 лет, ингаляции цефтазидима.

*Антибактериальная аэрозольтерапия*. Антибиотики в аэрозолях можно применять как дополнение к системной антибактериальной терапии либо как альтернативу внутривенному введению. Препараты и их дозы представлены в табл. 7.

Таблица 7

**Антибиотики, применяемые ингаляционно**

Препарат	Разовая доза	Число ингаляций в день
Колистин	До 1 года — 500 тыс. ЕД; 1–10 лет — 1 млн ЕД; старше 10 лет — 2 млн ЕД	2
Гентамицин, тобрамицин	До 5 лет — 40 мг; 5–10 лет — 80 мг; старше 10 лет — 160 мг	2
Тикарциллин	1000 мг	2
Цефтазидим	1000–2000 мг (для пациентов с <i>P. cepacia</i> )	2

Эффективность аэрозольтерапии в большей степени зависит от используемого ингалятора. Предпочтительнее применять небулайзер с компрессором, чем ультразвуковой ингалятор, поскольку, во-первых, с помощью первого достигается лучшая дисперсия ингалируемого вещества, благодаря чему оно проникает в нижние дыхательные пути; во-вторых, ультразвуковой ингалятор нагревает антибиотик, что может изменить свойства последнего и сказаться негативно на результатах лечения.

При проведении ингаляционной терапии необходимо придерживаться следующих правил:

1. Независимо от ингалируемого препарата, его концентрация в солевом растворе 0,25–0,5 Н должна быть примерно 100 мг/мл. Тобрамицин — 150 мг (2 мл препарата + 2 мл физраствора = 4 мл), тобрамицин — 300 мг (4 мл + 2 мл физраствора = 6 мл), нетилмицин — 300 мг (3 мл + 3 мл физраствора = 6 мл), гентамицин — 160 мг (4 мл + 2 мл физраствора

= 6 мл), гентамицин — 320 мг (8 мл + 2 мл физраствора = 10 мл), колистин (2 млн ЕД) — 160 мг (2 мл дистиллированной воды + 2 мл физраствора = 4 мл), цефтазидим — 1000 мг (4 мл дистиллированной воды + 3 мл физраствора = 7 мл).

Ингаляции антибиотиков должны проводиться только после тщательного очищения дыхательных путей от мокроты.

2. Бронхоспастический эффект, который может быть вызван аэрозолем антибиотиков, оценивается путем спирометрии до ингаляции, а также на ее 5-й, 10-й и 15-й минутах. Тест проводится в начале курса аэрозоль-терапии, а затем — по показаниям.

3. При наличии признаков гиперреактивности бронхов больному необходимо за 5 минут до ингаляции принять бронхолитик короткого действия (беродуал, салбутамол, фенотерол).

4. Пациент должен сидеть прямо, расправив плечи и опустив лопатки вниз.

5. Мундштук следует помещать между зубами на язык, чтобы последний не блокировал поток воздуха.

6. На счет «1–3» делается спокойный глубокий вдох через рот, после чего дыхание задерживается на 4–6 секунд, затем на счет «4–9» делается спокойный выдох через нос или рот.

7. Ингаляции проводятся до еды 2–3 раза в день.

*Внутривенная антибактериальная терапия пациентов с КФ.* При лечении больных КФ основными путями введения антибиотиков являются парентеральные. Из них более приемлем внутривенный путь введения, поскольку он, по сравнению с внутримышечным, имеет ряд преимуществ:

- менее травматичен при наличии периферического или центрального катетера;
- быстрее дает терапевтический эффект;
- в случае нарушения микроциркуляции при токсикозах, обезвоживании и других осложнениях антибиотик не кумулируется в месте инъекции, что возможно при внутримышечном введении.

Вместе с тем следует помнить, что при внутривенном введении антибиотиков существует опасность возникновения тромбозов и гиперволемии, поэтому необходимо точно рассчитывать концентрацию вводимого препарата в растворе и скорость инфузии (табл. 8).

Таблица 8

**Разведение антибиотиков для внутривенного введения  
(периферическая вена)**

Антибиотик	Концентрация препарата, мг/мл	Длительность инфузии, мин
Тикарциллин, мезлоциллин	50	15–30
Нафциллин	40	15–30
Цефуроксим, цефтриаксон	50	15–30

Амикацин	5	30
Гентамицин, тобрамицин	40	30
Ванкомицин	5	60–120
Рифампицин	3	> 60
Клиндамицин	18	15–30
Триметоприм	1	60
Имипенем	5	30–60
Хлорамфеникол	50	30
Ципрофлоксацин	2	60
Амфотерицин В	0,1	120–240

**Противовоспалительная терапия.** С целью снижения процессов воспаления применяются стероиды системного и местного действия, нестероидные противовоспалительные средства, макролиды. Показаниями к применению кортикостероидов внутрь являются: некупируемый бронхолегочный процесс при сохраняющемся бронхообструктивном синдроме у детей первых месяцев жизни, острые инфекции с выраженным бронхообструктивным синдромом при невозможности купировать его другими способами ( $StO_2$  меньше 90 %), легочный аспергиллез с отчетливыми аллергическими проявлениями, необратимая с прогрессивным течением бронхиальная обструкция на фоне хронической бактериальной инфекции, прогрессирующая гипотрофия (некупируемая ферментами при достаточном калораже), активность процесса в паренхиме печени у больных циррозом печени.

Предпочтение отдается преднизолону. При выраженной бронхиальной обструкции доза преднизолона — 2 мг/кг, которая должна снижаться, как только наступает улучшение. Дозовый режим при аллергическом аспергиллезе будет описан ниже. Можно также использовать дексаметазон. Он особенно показан тем, у кого выявлены побочные эффекты при приеме преднизолона (5 мг преднизолона = 0,75 мг дексаметазона).

Ингаляционные стероиды показаны при обратимой бронхиальной обструкции, которая требует регулярного применения бронхолитиков, для уменьшения воспаления и образования мокроты, назальных полипов. Стероиды и бронхолитики используются по такой же схеме, как для лечения бронхиальной астмы. Желательно применять будезонид или флутиказон в виде сухого порошка, а не дозированного аэрозольного ингалятора.

Пациентам с КФ при наличии у них хронической синегнойной инфекции с противовоспалительной и иммуномодулирующей целью назначаются длительные курсы макролидов в субтерапевтических дозах. Азитромицин применяется в дозе 250 мг детям с массой тела до 40 кг, 500 мг — более 40 кг каждый 3-й день 1 раз в день внутрь; кларитромицин — по 250 мг в сутки в один прием через день.

Применение макролидов обусловлено рядом их свойств. Они оказывают иммуностропное действие, антиоксидантный эффект, прямой противо-

воспалительный эффект, снижают интенсивность процесса продуцирования провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , ИЛ-8, подавляют внутрилегочный выброс нейтрофилов и их хемотаксическую активность, ослабляют процесс образования иммунокомплексов на поверхности эпителиальных клеток в дыхательных путях, где в качестве антигена выступает биофильм, образующий защиту микроколоний. Макролиды ингибируют процесс продуцирования факторов вирулентности *P. aeruginosa* (экзотоксины А, эластазы, протеазы, фосфолипазы С), затрудняют адгезию синегнойной палочки к слизистой бронхов, снижают в эксперименте активность обмена веществ между фенотипами мукоидных и немучкоидных штаммов синегнойной палочки. Кроме этого, макролиды усиливают действие фторхинолонов (в частности, ципрофлоксацина и левофлоксацина) на синегнойную палочку, что, скорее всего, связано с их антиальгинатным действием; улучшают реологию мокроты, снижая на 80 % ее вязкость, и тем самым стимулируют мукоцилиарный клиренс.

**Аллергический бронхопульмональный аспергиллез.** Терапия АБПА направлена на снятие явлений аллергического воспаления и гиперчувствительности, уменьшение антигенного воздействия.

Применяются системные глюкокортикостероиды. Преднизолон назначается в остром периоде в дозе 2 мг/кг в сутки в течение 1–2 недель с последующим (в течение 1–2 недель) уменьшением дозы до 1 мг/кг в сутки, а затем постепенным (в течение 2–3 месяцев) снижением дозы, переходом на альтернирующий курс и, по возможности, его отменой.

Признаками ремиссии АБПА являются: ликвидация клинических симптомов АБПА, восстановление показателей функции внешнего дыхания до уровня, предшествовавшего его развитию, разрешение рентгенологических изменений и уменьшение уровня IgE общих более чем на 35 % в течение 2 месяцев с их стабилизацией в период отмены кортикостероидов.

При недостаточном клиническом или серологическом ответе на применение стероидов можно назначать итраконазол (5 мг/кг максимально 200 мг 2 раза в день). Курс может составлять 3–6 месяцев.

При рецидивирующем течении АБПА с целью прямого воздействия на причинно-значимый аллерген могут применяться ингаляции амфотерицина (20 мг амфотерицина для инъекций **разводится (!) в 20 мл воды для инъекций**, а не физиологического раствора, по 4 мл водного раствора амфотерицина ингалируют 2–4 раза в день).

**Синдром дистальной интестинальной обструкции.** При легкой и средней тяжести назначается лактулоза в дозе 5–20 мл/кг в сутки на 2 приема внутрь или ацетилцистеин — 200–600 мг 3 раза в день внутрь. Лечение тяжелой степени тяжести проводится только в условиях стационара под хирургическим наблюдением. Назначается ацетилцистеин — 20–

50 мл 20%-ного раствора + 50 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида в клизме 2 раза в день и регидратационная терапия (по показаниям).

**Хроническое легочное сердце.** Показано лечение основного заболевания и (по показаниям) длительная оксигенотерапия, нифедипин, верапамил, каптоприл, эналаприл, спиронолактон, дигоксин (режим дозирования — в зависимости от возраста и состояния больного).

## Литература

1. *Antibiotic therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis : a European consensus / G. Doring [et al.] // Eur. Respir. J. 2000. Vol. 16. № 4. P. 749–767.*
2. *Бобровничий, В. И. Антибактериальная терапия у больных муковисцидозом : метод. рекомендации / В. И. Бобровничий. Минск : БГМУ, 2003. 38 с.*
3. *Doring, G. Early therapy and preventive maintenance of defeat of lungs at Cystic fibrosis : a European consensus / G. Doring, N. Hoiby // J. Cystic fibrosis. 2004. Vol. 3. № 2, P. 67–91.*
4. *Муковисцидоз : современные достижения и актуальные проблемы : метод. рекомендации / Н. И. Капранов [и др.]. Минск : Доктор Дизайн, 2008. 144 с.*
5. *Nutrition of patients with Cystic fibrosis : a European consensus / M. Sinaasappel [et al.] // J. Cystic fibrosis. 2002. Vol. 1. P. 51–75.*
6. *Standards of care for patients with cystic fibrosis : a European consensus / E. Kerem [et al.] // J. Cystic fibrosis. 2005. Vol. 4. P. 7–26.*
7. *Use and interpretation of the analysis of mutations at Cystic fibrosis in clinical practice / C. Castellani [et al.] // J. Cystic fibrosis. 2008. Vol. 7. № 7. P. 179–186.*



## Антибиотики, форма их выпуска (для применения внутрь) и доза

Международные и фирменные названия	Форма выпуска	Доза		Показания (возбудитель)
		суточная, мг/кг	максимальная суточная, г	
Амоксициллин (оспамокс, флемоксин-солутаб, упсамокс)	Капсулы 0,25; 0,5; таблетки 0,125; 0,25; суспензия 0,125; 0,25/5 мл	50–100	3	H. pneum., St. aureus, H. infl.
Амоксициллин/clavulan (аугментин, амоксиклав)	Таблетки 0,25; 0,5; суспензия 0,125; 0,25/5 мл	50–100	3	St. aureus, H. infl.
Оксациллин	Таблетки 0,25; 0,5	100	8	St. aureus
Flucloxacillin	Таблетки 0,25; 0,5	100	4	St. aureus
Cefaclor (цеклор, веруеф, альфацет, цек, цефтор)	Капсулы 0,5; 0,25; суспензия 0,125; 0,25/5 мл; пакетик 0,125; 0,25; 0,375	50	2	St. aureus, H. infl.
Cefuroxim (зиннат, зинацеф, кетоцеф, акетин)	Таблетки 0,125; 0,25; 0,5; суспензия 0,125/5 мл	20–30	2	St. aureus, H. infl.
Ceftibuten (цедекс)	Капсулы 0,4; суспензия 0,09/5 мл	15	0,4	—
Cefixim (цефепан)	Таблетки 0,2; 0,4; суспензия 0,1/5 мл	10–15	0,4	H. infl.
Clindamycin (далацин)	Капсулы 0,15	20–40	2,4	St. aureus
Офлоксацин (таривид, заноцин, офло, офлоксин)	Таблетки 0,2; 0,3; 0,4	20–30	0,8	P. aerug., St. aureus, H. infl.
Ciprofloxacin (ципробай, ципролет, ципринол)	Таблетки 0,1; 0,25; 0,5; 0,75	25–30	2	—
Рифлоксацин (абактал, пелокс-400, пefлацин)	Таблетки 0,4	15–20	1,2	—
Lomefloxacin (лемфлокс)	Таблетки 0,4	10–20	0,8	—
Co-trimoxazole (бисептол, бактрим, берлоцид, grosептол, ориприм)	Таблетки 0,12; 0,24; 0,48; суспензия 0,24/5 мл	100 по сульфаметоксазолу	3	St. aureus, H. infl.
Chloramphenicol (левомицетин)	Таблетки 0,5; капсулы 0,25; суспензия 0,15/5 мл	50–100	4	B. cepacia, H. infl.
Doxicycline (юнидокс солутаб, вибрамицин, бассад, довицин, медомицин)	Таблетки 0,1; 0,2; капсулы 0,5; 0,1; суспензия 0,025/5 мл	5	2	B. cepacia, H. infl.
Rifampicin (бенемидин, римактан, рифамор, рифарен)	Капсулы 0,1; 0,15; 0,3	15–20	2	H. infl., St. aureus, B. cepacia,

Международные и фирменные названия	Форма выпуска	Доза		Показания (возбудитель)
		суточная, мг/кг	максимальная суточная, г	
Fusidin	Таблетки 0,25; 0,5	40–60	3	St. aureus, H. infl.
Azithromycin (сумалек, сумамед, сумамокс)	Таблетки 0,125; 0,25; 0,5; капсулы 0,25; порошок для приготовления суспензии 0,1/5, 0,2/5 мл	10	0,5	St. aureus, H. infl.
Clarithromycin (кларид, фромилид)	Таблетки 0,25; 0,5	15	1	St. aureus, H. infl.
<b>Парентерально</b>				
Oxacillin	Флаконы 0,25; 0,5	100–150	8	H. pneum., St. aureus
Cloxacillin	Флаконы 0,25; 0,5	100–200	3	H. infl., St. aureus
Ampicillin/sulbactam (уназин)	Флаконы 0,5; 1,0; 2,0	100	8	St. aureus, H. infl.
Amoxicillin/clavulanat (аугментин, амоксиклав)	Флаконы 0,5; 1,0	100	3	St. aureus, H. infl.
Ticarcillin/clavulan (тиментин)	Флаконы 3,0+0,1; 3,0+0,2	400	30	P. aerug., B. cepacia, St. aureus, H. infl.
Piperacillin/tazobactam (тазоцин)	Флаконы 3,0+0,375	300–400	20	—
Mezlocillin	Флаконы 0,5; 1,0	300	20	—
Azlocillin (секуропен)	Флаконы 2,0; 5,0	300	20	—
Amicacin (амикин, амикозит)	Флаконы 0,1; 0,25; 0,5	15–25	2	P. aerug., St. aureus, H. infl.
Gentamicin (гарамицин)	Флаконы 0,04; 0,08; 0,16	8–12	1,2	—
Netilmycin (нетромицин)	Флаконы 0,025; 0,1	10–15	1,2	—
Tobramycin (небицин, бруламицин)	Флаконы 0,02; 0,04; 0,08; 1,2	10–20	2	—
Cefasolin (кефзол, цефамезин, тотациф)	Флаконы 0,25; 0,5; 1,0; 10,0	100	4	St. aureus
Cefuroxime (зиннат, кетоцеф, аксетин)	Флаконы 0,75; 1,5; 2,0	50–100	6	H. infl., St. aureus
Cefamandol (мандол)	Флаконы 0,5; 1,0; 2,0	100–150	12	—
Cefoxitin	Флаконы 1,0; 2,0	100–200	12	H. infl.
Cefotaxime (клафоран, клафотаксим)	Флаконы 0,5; 1,0; 2,0	200	8	St. aureus, H. infl.
Ceftriaxone (лонгациф, роцефин)	Флаконы 0,25; 0,5; 1,0; 2,0	80–100	4	St. aureus, P. aerug., H. infl.

Международные и фирменные названия	Форма выпуска	Доза		Показания (возбудитель)
		суточная, мг/кг	максимальная суточная, г	
Cefoperazone (цефобид, медоцеф, дардум)	Флаконы 0,5; 1,0; 2,0	100	8	St. aureus, P. aerug., H. infl.
Ceftasidim (тазицеф, фортум, кефадим)	Флаконы 0,5; 1,0; 2,0	150–300	12	P. aerug., B. cepacia, St. aureus, H. infl.
Тиенам (Imipenem + cilastin)	Флаконы 0,5 + 0,5; 0,75 + 0,75	80–100	4	P. aerug., B. cepacia, St. aureus, H. infl.
Меропенем (меронем)	Флаконы 0,5; 1,0	70–100	6	P. aerug., B. cepacia, St. aureus, H. infl.
Aztreonam (азактам)	Флаконы 0,5; 1,0	150–200	8	P. aerug., H. infl.
Pefloxacin	Флаконы 0,4	20–40	1,2	P. aerug., H. infl.
Ciprofloxacin (ципробай, ципролет, цифран)	Флаконы 0,2; 0,4	8–16	0,8	P. aerug., St. aureus, H. infl.
Ofloxacin	Флаконы 0,2	20–30	0,8	—
Vancomycin (ванкоцин, эдицин)	Флаконы 0,5	40–60	2	St. aureus
Колистин (полимиксин Е, колимицин)	Флаконы 0,15	5	640	P. aerug., H. infl.
Clindamicin (Далацин С)	Флаконы 0,3; 0,6	40–60	4,8	St. aureus
Rifampicin (бенемидин)	Флаконы 0,6	20	0,6	St. aureus, H. infl.
Doxycyclin (вибрамицин)	Флаконы 0,1; 0,2	4	0,2	B. cepacia, St. aureus, H. infl.
Chloramphenicol (левамицетин)	Флаконы 1,0	40–60	4	B. cepacia, H. infl.
Lincomycin (линкоцин)	Флаконы 0,3; 0,6	40–60	4	St. aureus
Co-trimoxazol	Флаконы 0,960	100	3,6	B. cepacia, St. aureus, H. infl.
Fusidin	Флаконы 0,25; 0,5	20–30	2	St. aureus, P. aerug.

## Оглавление

Список сокращений.....	3
Введение .....	3
История вопроса .....	3
Распространенность заболевания .....	4
Генетика заболевания.....	5
Морфологическая характеристика и патогенез.....	8
Клиническая картина.....	13
Признаки острого бронхолегочного процесса или обострения хронического у детей с КФ.....	17
Классификация.....	18
Диагностика.....	19
Лечение .....	24
Литература.....	40
Приложение.....	41