**Содержание**

1. Введение

2. Генетика

3. Патогенез

3.1 Бронхолегочная система

3.2 Инфекция

3.3 Поджелудочная железа

3.4 Тонкая кишка

3.5 Печень

3.6 Кожные покровы

3.7 Репродуктивная система

4. Клинические проявления. Возрастные особенности клинических проявлений муковисцидоза

4.1 При рождении

4.2 На первом году жизни

4.3 В дошкольном возрасте

4.4 В школьном возрасте

4.5 В подростковом и зрелом возрасте

5. Диагностика

5.1 Потовая проба

5.2 Генетическое тестирование

5.3 Неонатальная диагностика

5.4 Тесты на недостаточность функции поджелудочной железы

5.5 Исследование функции внешнего дыхания

5.6 Пренатальная диагностика

6. Терапия

6.1 Терапия бронхолегочных проявлений

6.1.1 Кинезитерапия

6.1.2 Физические упражнения

6.1.3 Муколитическая терапия

6.1.4 Ингаляционная терапия

6.1.5 Антибиотикотерапия

6.2 Терапия недостаточности поджелудочной железы

6.3 Диетотерапия

**1. Введение**

Муковисцидоз (Cystic Fibrosis) - частое моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена МВТР (муковисцидозного трансмембранного регулятора), характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем и имеющее обычно тяжелое течение и прогноз. После выделения муковисцидоза (МВ) в отдельную нозологическую категорию его относили к разряду "фатальных" или "летальных" заболеваний, так как средняя продолжительность жизни не превышала 5 лет. В наши дни, благодаря расширению знаний о МВ и разработке эффективных методов терапии, заболевание диагностируется намного раньше, а средняя продолжительность жизни больных в развитых странах увеличилась. Большую роль в улучшении помощи больным МВ внесли как организация в нашей стране специализированных Российского и региональных центров по диагностике (в том числе пренатальной), лечению и реабилитации больных муковисцидозом, так и действующие Приказы МЗ РФ по ряду льгот для инвалидов детства, больных МВ.

**2. Генетика**

Муковисцидоз наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Так как оба родителя гетерозиготны по аномальному гену МВТР и, следовательно, являются лишь его носителями, вероятность рождения ребенка с МВ равна 25% (рис.1). При каждой последующей беременности этот показатель риска остается неизменным: "риск не имеет памяти".

Рис. 1. Особенности наследования муковисцидоза

Клинические проявления МВ развиваются только у гомозигот по аномальному гену МВТР, у его носителей обычно не выявляется никаких симптомов заболевания.

Ген МВТР был изолирован в 1989г. Он содержит 27 экзонов, охватывает 250000 пар нуклеотидов и расположен в середине длинного плеча 7 хромосомы. На сегодняшний день выделено более 1000 мутаций гена, ответственных за развитие симптомов МВ. Проведенные в 1999-2000 г. мультицентровые исследования с участием отечественных ученых (Н.И.Капранов, Е.К.Гинтер, В.С.Баранов) охватили 17 стран Центральной и Восточной Европы, включая Россию. В результате этих исследований предложен список из 33 частых мутаций, характерных для этих стран. Среди них наиболее распространены в России: F508 (53,2%), CFTR dele 2,3 (21kb) (5,5%), N1303K (2,7%), 2184insA (1,8%), 2143delT (2%), W1282Х (1,8%), G542Х (2%), 3849+10kbC—>T (1,9%), R334W (0,7%), S1196Х (0,7%). Прогресс в изучении генетики МВ важен не только в перспективе генной терапии, но и возможности первичной его профилактики (предупреждения рождения больного МВ). Эффективная дородовая ДНК-диагностика МВ осуществляется в Москве, Санкт-Петербурге. Кроме того ДНК-обследование помогает в дифференциальной диагностике сложных форм МВ. Научные исследования преследуют цель изучения корреляции генотип/фенотип. В ряде работ было показано, что наиболее тяжелая и ранняя манифестация наблюдается у больных гомозигот по F508 (частота которой в среднем по России составляет 53%, а в Москве - 41%). Больные гомозиготы по отсутствию F508 - отличаются наибольшим клиническим полиморфизмом, т.е. наряду с тяжелыми формами, ранней манифестацией и ранним неблагоприятным исходом, наблюдаются относительно благоприятные формы болезни, диагностируемые в старшем детском и подростковом возрастах. Мутации гена МВТР в гомозиготном состоянии приводят к нарушению синтеза белка, формирующего хлорный канал в мембранах эпителиальных клеток, через который происходит пассивный транспорт ионов хлора. Этот белок называют муковисцидозным трансмембранным регулятором (МВТ). Мутации гена МВТР следует подразделять на классы в зависимости от типа и тяжести первичного повреждающего эффекта. Наиболее частой в России является мутация F508, второй по частоте - CFTR dele 2,3 (21kb). Частота 6 мутаций (N1303K, G542Х, W1282X, 3849+10kbC—>T, 2143 delT, 2184insA) более 1%. Обнаружение 17 исследованных мутаций составляет около 75% всех МВ аллелей больных МВ России.

**3. Патогенез**

Термин "муковисцидоз" введен в связи с тем, что секрет экзокринных желез становится особенно вязким, что объясняет большинство патологических процессов, лежащих в основе патогенеза заболевания.

**3.1 Бронхолегочная система**

Железы слизистой, выстилающей респираторные пути, вырабатывают большое количество вязкого секрета, который, скапливаясь в просвете бронхов, приводит к полной обтурации мелких бронхиол. В результате инфицирования неподвижной и вязкой слизи патогенной микрофлорой развивается гнойное воспаление. Соответственно слизистый секрет замещается гнойным. Вследствие нарушения естественного пассажа мокроты, который осуществляется движениями реснитчатого эпителия ("цилиарного эскалатора"), нарастает обструкция, что ведет к интенсификации инфекционного процесса и формированию порочного круга: обструкция-инфекция-воспаление.

В стенках бронхов выявляются признаки воспаления различной степени тяжести. Клеточные структуры, обеспечивающие прочность бронхиальной стенки, разрушаются, что приводит к формированию бронхиолоэктазов и бронхоэктазов. Поскольку процесс полной облитерации мелких бронхов происходит достаточно быстро, задержка воздуха в респираторных путях происходит уже на ранних стадиях заболевания. Прогрессирующая обструкция бронхов и задержка воздуха может сопровождаться образованием ателектазов и эмфиземы.

По мере нарастания тяжести заболевания выявляются распространенные бронхоэктатические изменения и признаки разрушения паренхимы легких, нарастает гипоксемия, развивается легочная гипертензия и легочное сердце. Соответственно, продолжительность жизни больного муковисцидозом определяется в первую очередь состоянием бронхолегочной системы.

**3.2 Инфекция**

В условиях мукостаза и бронхиальной обструкции у детей с МВ уже в течение первого года жизни или позднее, часто на фоне вирусной инфекции, снижающей эффективность локальных механизмов противомикробной защиты, в нижние отделы респираторного тракта проникает большое количество различных патогенных микроорганизмов.

Наиболее распространенными являются палочка инфлюэнции (Haemophilius influenzae), золотистый стафилококк (Staphylococcus aureus) и синегнойная палочка (Pseudomonas aeruginosa). Как правило, в первую очередь респираторные пути инфицируются St. aureus, а затем часто присоединяется P. aeruginosa. Если возбудитель (P. aeruginosa или St. aureus и др.) регулярно более 6 месяцев высевается из бронхиального секрета, применяется термин хронической синегнойной или стафилококковой инфекции. Развитие хронической синегнойной инфекции нижних дыхательных путей обычно сопровождается нарастанием респираторной симптоматики и прогрессивным ухудшением функции легких. При этом P.aeruginosa может трансформироваться в мукоидные (слизистые) формы. Мукоидные формы P. aeruginosa окружены слизистой капсулой (алгинатом), защищающей их от действия антибиотиков, антител и других факторов иммунной защиты. При хронической синегнойной инфекции санация бронхиального дерева от P. aeruginosa практически невозможна. В последнее время возросла роль Burkholderia cepacia и обсуждается роль Stenotrophomonas maltophilia. Инфекция, обусловленная Burkholderia cepacia, вызывает большую озабоченность из-за ее мультирезистентности к антибиотикам и трансмиссивности некоторых ее штаммов.

**3.3 Поджелудочная железа**

Сгущение секрета поджелудочной железы плода часто приводит к обструкции ее протоков еще до рождения ребенка. В результате, панкреатические ферменты, которые продолжают вырабатываться в ацинусах в обычном количестве, не достигают двенадцатиперстной кишки. Накопление активных ферментов приводит к аутолизису ткани поджелудочной железы. На более отдаленных стадиях этого процесса, часто уже на первом месяце жизни, тело поджелудочной железы представляет собой скопление кист и фиброзной ткани — отсюда другое название заболевания: "кистофиброз". Неминуемым следствием разрушения поджелудочной железы становится нарушение переваривания и всасывания в желудочно-кишечном тракте, прежде всего жиров и белков. При отсутствии соответствующего лечения эти процессы приводят к задержке физического развития ребенка. Некоторые мутации гена МВ (IY и Y класса) связаны с медленным развитием описанного выше хронического панкреатита и наличием сравнительно сохранной функции поджелудочной железы в течение многих лет.

**3.4 Тонкая кишка**

Примерно у 20% новорожденных, страдающих МВ, нарушения транспорта натрия, хлора и воды в тонкой кишке сопровождаются развитием мекониального илеуса, развивающегося в результате закупорки дистальных отделов тонкой кишки густым и вязким меконием. При этом в ряде случаев развивается атрезия тонкой кишки. Стенка чрезмерно расширенной кишки может разрываться еще до рождения ребенка, что приводит к мекониальному перитониту. За редким исключением наличие мекониального илеуса свидетельствует о муковисцидозе.

"Синдром дистальной интестинальной обструкции" (СДИО) или "эквивалент мекониального илеуса" - термин, используемый для обозначения острой, подострой или хронической обструкции дистальных отделов тонкой и проксимальных отделов толстой кишок клейким секретом слизистой и каловыми массами. СДИО является клиническим признаком муковисцидоза у детей и взрослых. Другой причиной интестинальной обструкции у детей, больных муковисцидозом, может служить инвагинация тонкой кишки.

**3.5 Печень**

В редких случаях в качестве клинического признака муковисцидоза выступает длительная неонатальная желтуха, связанная с "синдромом сгущения желчи". Фиброз печени, развивающийся в той или иной степени почти у всех больных МВ, в 5-10% наблюдений прогрессирует до тяжелого заболевания печени с билиарным циррозом и портальной гипертензией.

**3.6 Кожные покровы**

Секрет потовых желез у больных муковисцидозом характеризуется повышенными концентрациями натрия и хлора: содержание соли превышает нормальный показатель примерно в 5 раз. Такая аномалия функции потовых желез выявляется уже при рождении и сохраняется на протяжении всей жизни пациента. Измерение концентрации соли лежит в основе потовой пробы-основного лабораторного теста для диагностики МВ. В условиях жаркого климата чрезмерная потеря соли через кожные покровы приводит к электролитным расстройствам, метаболическому алкалозу и подверженности тепловому удару.

**3.7 Репродуктивная система**

Почти у всех больных муковисцидозом мужского пола (97%) развивается азооспермия, связанная с врожденным отсутствием, атрофией или обструкцией семенного канатика.

Соответственно большинство мужчин, больных муковисцидозом, не способно иметь потомство. Указанные аномалии встречаются и у части лиц мужского пола из числа носителей гена муковисцидоза.

У пациентов женского пола МВ сопровождается снижением фертильности: повышенная вязкость отделяемого цервикального канала матки затрудняет миграцию сперматозоидов. Однако многие женщины, страдающие МВ, сохраняют детородную функцию.

**4. Клинические проявления. Возрастные особенности клинических проявлений муковисцидоза**

У большинства пациентов первые симптомы МВ выявляются уже на первом году жизни, хотя известны случаи более позднего, вплоть до зрелого возраста, развития заболевания. Симптоматика МВ в значительной степени зависит от типа мутации (или мутаций). Наиболее распространенной является мутация F508, которая в большинстве случаев связана с появлением первых клинических признаков МВ в раннем возрасте и развитием панкреатической недостаточности.

Муковисцидоз относится к полиорганным заболеваниям: по мере увеличения средней продолжительности жизни больных МВ все чаще регистрируются такие поздние проявления и осложнения, как сахарный диабет и тяжелая печеночная патология, которые ранее из-за небольшой продолжительности жизни больных считались нетипичными для МВ.

У одних пациентов, несмотря на своевременную диагностику и адекватную терапию, поражение бронхолегочной системы быстро прогрессирует, другие обнаруживают более благоприятную динамику и доживают до взрослого возраста. Однако точная прогностическая оценка исхода МВ невозможна даже в тех случаях, когда точно установлен тип мутации. По-видимому, решающая роль в отношении прогноза заболевания принадлежит другим генетическим и медико-социальным факторам. К числу последних можно отнести качество проводимой терапии, питание, образ жизни, соблюдение предписанного режима лечения и фактор случая — вирусные, бактериальные и грибковые инфекции.

Возрастные особенности клинических проявлений муковисцидоза

**4.1 При рождении**

В неонатальном периоде МВ проявляется признаками интестинальной обструкции (мекониальный илеус) и, в ряде случаев, перитонитом, связанным с перфорацией кишечной стенки.

На рентгенограмме определяются характерные пузырьки и вздутие петель кишки при отсутствии уровня жидкости, а контрастная клизма выявляет микроколон. До 70-80% детей с мекониальным илеусом больны МВ.

Каждому новорожденному с мекониальным илеусом необходимо проводить потовую пробу и другие диагностические мероприятия для исключения муковисцидоза.

Длительная желтуха в неонатальном периоде, выявляющаяся у 50% больных с мекониальным илеусом, также может быть первым клиническим признаком муковисцидоза.

**4.2 На первом году жизни**

В типичных случаях у грудного ребенка, больного муковисцидозом, отмечается стойкий сухой кашель, обильный, зловонный, жирный стул, задержка физического развития; в некоторых случаях преобладают симптомы со стороны респираторной системы или желудочно-кишечного тракта.

Классический больной муковисцидозом - ребенок с отставанием в физическом развитии, с частым, обильным, зловонным, маслянистым стулом, содержащим непереваренные остатки пищи. Каловые массы с трудом смываются с горшка, пеленок, могут быть видимые примеси жира. Отмечается задержка в росте со снижением количества подкожной жировой клетчатки и мышечной массы при нормальном или даже повышенном аппетите.

Однако такая типичная клиническая картина с выраженными признаками мальабсорбции и стеатореи отмечается не у всех пациентов: в некоторых случаях единственным симптомом заболевания может быть отставание в физическом развитии. Недостаточность функции поджелудочной железы у больных МВ может развиваться в любом возрасте, но в большинстве случаев (90%) она формируется уже на первом году жизни и неуклонно прогрессирует, а типичные проявления мальабсорбции могут обнаруживаться намного позднее. Для пациентов, не получающих соответствующего лечения, характерен вторичный дефицит жирорастворимых витаминов А, Д, Е и К.

У детей, больных МВ, часто отмечается кашель, сначала сухой и редкий, а в дальнейшем прогрессирующий до хронического, резкого, частого и мало продуктивного; приступы кашля могут провоцировать рвоту. В некоторых случаях кашель при МВ напоминает кашель больных коклюшем. Появление кашля может инициироваться инфекцией верхних дыхательных путей.

При тщательном обследовании у детей, больных МВ, обнаруживается учащенное дыхание, увеличение переднезаднего размера грудной клетки и слабо выраженное, но стойкое втяжение нижних межреберных мышц. В анамнезе ряда больных имеются данные о различных симптомах со стороны бронхолегочной системы, напоминающих проявления рецидивирующих инфекций дыхательных путей, но длящихся дольше, чем у детей, не страдающих МВ, и постепенно приобретающих хроническое течение. Аускультативные патологические признаки могут вообще не выявляться, или присутствовать в виде сухих и влажных мелко- и крупнопузырчатых хрипов. На рентгенограмме органов грудной полости - уплотнение стенок бронхов, различной степени уплотнение и гиперинфляция легочной ткани. Могут развиваться ателектазы в сегментах и долях легких, причем поражение правой верхней доли относится к диагностическим признакам муковисцидоза. У большинства детей грудного возраста, больных МВ, респираторные симптомы сочетаются с отставанием в физическом развитии и нарушениями стула. При этом один из трех перечисленных синдромов может выступать в качестве ведущего. Кроме того, родители больного ребенка могут заметить или сообщить только об одном или двух из этих проявлений.

**4.3 В дошкольном возрасте**

Хотя у большинства больных симптомы МВ появляются уже на первом году жизни, в ряде случаев первые признаки заболевания развиваются позднее - в дошкольном возрасте.

В ряде случаев, в дошкольном возрасте могут развиваться такие проявления МВ, как тяжелая недостаточность питания, нарастающие изменения стула и выпадение прямой кишки.

Выпадение прямой кишки (ректальный пролапс) встречается достаточно часто, поэтому требует особой настороженности врача в отношении диагноза МВ. При отсутствии соответствующего лечения выпадение прямой кишки отмечается у 25% больных, как правило, в возрасте 1-2 лет. У детей старше 5 лет ректальный пролапс встречается значительно реже. К факторам, предрасполагающим к выпадению прямой кишки, относятся приступы кашля у детей с измененным стулом, недостаточностью питания, ослабленным мышечным тонусом, вздутием кишечника и эпизодическими запорами. Эффективным средством терапии больных с ректальным пролапсом являются ферменты поджелудочной железы.

**4.4 В школьном возрасте**

Лишь в очень редких случаях диагноз МВ не устанавливается до достижения больными школьного возраста, что может быть связано с "мягкими" мутациями и относительной "сохранностью" функции поджелудочной железы. При этом обычно выявляются признаки недостаточности питания, нарушения стула, персистирующие респираторные симптомы, изменения на рентгенограмме и влажные хрипы в легких. Каждому ребенку с "астмой", сопровождающейся изменениями на рентгенограмме и признаками инфекции, должна быть проведена потовая проба.

У некоторых пациентов школьного возраста развиваются тяжелые инфекции дыхательных путей с клинической картиной, напоминающей бронхопневмонию. Такие состояния могут стать началом развития стойких респираторных нарушений.

К числу симптомов МВ в школьном возрасте относятся рецидивирующие кишечные колики, пальпируемые каловые массы и напряжение в правом нижнем квадранте живота, рвота, запоры, а также уровни жидкости при обзорной рентгенографии брюшной полости. Основной причиной указанной симптоматики являются фекальные массы, смешанные с густым клейким секретом слизистой, которые накапливаются в форме комков в просвете кишечника, преимущественно в области слепой кишки и дистальных отделах тонкого кишечника. Такие состояния называют эквивалентами мекониального илеуса или, что более адекватно клинической картине, синдромом дистальной интестинальной обструкции (СДИО).

Реже абдоминальные боли выступают в качестве проявлений рецидивирующего панкреатита у детей с сохранной функцией поджелудочной железы.

**4.5 В подростковом и зрелом возрасте**

Случаи манифестации МВ в подростковом и в зрелом возрасте без каких-либо симптомов заболевания в анамнезе встречаются крайне редко и характеризуются менее типичными клиническими проявлениями.

**5. Диагностика**

Необходимость ранней диагностики муковисцидоза определяется следующим:

Раннее начало лечения МВ обеспечивает более высокий терапевтический эффект и улучшает прогноз заболевания.

Своевременная постановка диагноза вносит ясность в понимание родителями состояния ребенка и позволяет им и больному вовремя адаптироваться к тяготам, связанным с хроническим заболеванием.

Своевременная постановка диагноза позволяет семье вовремя решить необходимые вопросы, связанные с рождением здорового ребенка (генетическое консультирование, пренатальная диагностика МВ в последующие беременности).

Отсроченность диагноза, а, следовательно, отсутствие адекватной терапии, может привести к развитию необратимых патологических изменений в легких.

Без лечения нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта могут привести к значительному отставанию в физическом развитии и недостаточности питания.

Несвоевременность постановки диагноза МВ может быть сопряжена с излишними, сложными, дорогостоящими диагностическими и лечебными мероприятиями, связанными с лечением осложнений МВ.

Диагноз муковисцидоза, как правило, устанавливается на основании типичных клинических проявлений заболевания и подтверждается высоким уровнем натрия и хлора в секрете потовых желез (потовая проба). Учитывая серьезность последствий, такой диагноз следует считать окончательным только на основании соответствующих достоверных доказательств. У большинства здоровых детей концентрации натрия и хлора в секрете потовых желез не превышают 40 ммоль/л, а в некоторых случаях не достигают и 20 ммоль /л. Если этот показатель принимает значения между 40 ммоль /л и 60 ммоль /л, потовую пробу следует повторить. При получении аналогичных повторных результатов постановка окончательного диагноза требует тщательного анализа всех клинических признаков у данного пациента. Хотя у большинства детей, больных муковисцидозом, концентрация хлора оказывается выше 80 ммоль /л, диагностическими считаются значения, превышающие 60 ммоль /л. У больных зрелого возраста с относительно легкими клиническими проявлениями диагноз МВ устанавливается на основании повышенного содержания электролитов в секрете потовых желез, подтвержденного серией повторных потовых проб, с учетом основных признаков заболевания, таких как назальный полипоз, рецидивирующий панкреатит, азооспермия, снижение фертильности у женщин, дефицит электролитов и цирроз печени. В последнее время становится все более доступным генетический анализ, позволяющий во многом решить проблему диагностики муковисцидоза.

**5.1 Потовая проба**

Стандартная методика (метод по Гибсону-Куку) предусматривает использование количественного ионофореза пилокарпина: с помощью слабого электрического тока препарат вводится в кожу и стимулирует потовые железы. Собранный пот взвешивается, затем определяют концентрацию ионов натрия и хлора.

Повторное проведение потовой пробы также рекомендуется, если: результаты первого теста сомнительные; результаты первого теста негативные, но клинические проявления позволяют с высокой вероятностью подозревать наличие МВ.

Суть метода состоит в измерении разности потенциалов между электродами, один из которых располагается на поверхности слизистой оболочки носа, а второй на предплечье. В норме пределы разности потенциалов колеблются от -5 mV до -40 mV; у больных МВ эти пределы составляют от -40 mV до -90 mV. Изменение разности назальных потенциалов отражает основной дефект МВТР и является информативным методом диагностики МВ у детей старше 6-7 лет и взрослых. Однако, этот тест обычно доступен только в условиях специализированных клинических центров.

**5.2 Генетическое тестирование**

Генетическое тестирование на все возможные мутации, связанные с МВ, слишком дорого, так как число известных мутаций уже превышает 1000. Частота каждой из этих мутаций варьирует в широких пределах, подчас даже при сравнении соответствующих показателей между странами. Однако если ни одна из 10 наиболее часто встречающихся в данном регионе мутаций не обнаруживается ни в одной из хромосом пациента вероятность диагноза МВ значительно снижается.

**5.3 Неонатальная диагностика**

Концентрации иммунореактивного трипсина (ИРТ) в крови новорожденных, страдающих МВ, почти в 5-10 раз превосходят уровни ИРТ у здоровых детей этого возраста.

Для измерения концентрации ИРТ высушенные пятна крови новорожденных исследуют с помощью радиоиммунного или ферменто-связанного анализа (ELISA или ФСА). Границы между ложно-позитивными и ложно-негативными результатами узкие - < 10%. Если планируемая программа неонатальной диагностики включает определение уровня ИРТ, следует учитывать соотношение стоимость/эффективность подобных мероприятий.

**5.4 Тесты на недостаточность функции поджелудочной железы**

Для диагностики МВ обычно не требуется исследования всех функций поджелудочной железы: все зависит от выраженности клинических признаков, позволяющих подозревать МВ, и результатов потовой пробы. Однако перед назначением замещающей терапии панкреатическими ферментами необходимо провести копрологическое исследование и подтвердить наличие стеатореи.

При микроскопическом исследовании в кале больных МВ с недостаточностью функции поджелудочной железы выявляются маслянистые капельки нейтрального жира. Это простое, непрямое исследование функционального состояния поджелудочной железы в случае положительного результата значительно помогает в диагностике МВ.

**5.5 Исследование функции внешнего дыхания**

Исследование функции внешнего дыхания является важным элементом характеристики тяжести бронхолегочного поражения и оценки эффективности проводимой терапии. Диагностическая ценность исследования функции внешнего дыхания (ФВД) возрастает при обследовании детей старше 5-8 лет.

При МВ обструкция начинается с мелких бронхов, а затем распространяется на более крупные. Результаты простых тестов на степень обструкции зависят от сотрудничества пациента с врачом, проводящим исследование.

Пиковая скорость выдоха (ПСВ) - максимальная скорость потока воздуха во время форсированного выдоха после максимально глубокого вдоха. Этот показатель измеряется с помощью портативного Пикфлоуметра. Нормативные значения составляют > 80% от должных величин с учетом роста и пола.

Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) - суммарный объем воздуха при форсированном максимальном выдохе после максимально глубокого вдоха. Оценивается с помощью спирометра, который обычно значительно превосходит по размерам Пикфлуометр.

По мере прогрессирования хронического бронхолегочного процесса отмечается снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ 1), кривой жизненной емкости легких и ФЖЕЛ. Снижение указанных показателей на поздних стадиях заболевания связано с разрушением паренхимы легких и нарастанием рестриктивных расстройств.

У детей, больных МВ, возможно нарастание бронхиальной лабильности (гиперреактивности бронхов). С помощью методов оценки функции легких можно измерить уровень реакции бронхов на бронходилятаторы и выявить пациентов, у которых применение этих препаратов будет эффективным.

**5.6 Пренатальная диагностика муковисцидоза**

Вероятность рождения больного МВ в семье, где уже есть больные с этим заболеванием, составляет 25% при каждой беременности. В настоящее время в связи с возможностью ДНК-диагностики у конкретного больного МВ и его родителей реальна дородовая диагностика муковисцидоза у плода. Другими словами, "информативным" семьям, желающим иметь ребёнка, практически в 96-100% случаев гарантируется рождение ребенка без МВ. Для этого семье больного МВ (ребенку с МВ, а также обоим родителям) необходимо еще до планирования беременности провести ДНК-диагностику и проконсультироваться у врача-генетика для получения заключения об информативности пренатальной диагностики МВ в данной семье. При возникновении каждой новой беременности семье необходимо сразу же (не позднее 8 недели беременности) обратиться в центр дородовой диагностики, где на строго определённых сроках беременности врач-генетик проводит либо генетическую (8-12 неделя беременности), либо биохимическую (18-20 неделя беременности) диагностику муковисцидоза у плода.

В настоящее время многие семьи, имеющие больного муковисцидозом, уже имеют здоровых детей!

**6. Терапия**

Лечение МВ - трудная задача, требующая больших моральных и физических сил, прежде всего семьи и медицинского персонала, а также времени и значительных материальных затрат.

*Обязательными составляющими лечения больных МВ являются:*

Лечебная физкультура (физиотерапия, кинезитерапия)

Муколитическая терапия

Антимикробная терапия

Ферментотерапия препаратами поджелудочной железы

Витаминотерапия

Диетотерапия

**6.1 Терапия бронхолегочных проявлений**

Патологические изменения в легких развиваются вторично, в результате формирования порочного круга: продукция вязкой слизи - обструкция - инфекция (рис.3).

Рис. 2. Порочный круг, лежащий в основе бронхолегочного поражения при МВ

Терапия респираторной обструкции включает кинезитерапию, физические упражнения, применение бронхорасширяющих средств и муколитиков, включая ДНК-азу и амилорид.

**6.1.1 Кинезитерапия**

Учитывая обструкцию бронхов скоплением густой и вязкой мокроты, целесообразно наряду с муколитиками применение физических методов удаления мокроты.

Одним из наиболее важных и сложных компонентов терапии при МВ является лечебная физкультура (ЛФК) или кинезитерапия, основной целью которой является очищение бронхиального дерева от вязкой мокроты, блокирующей бронхи и предрасполагающей к инфекционному поражению легких.

Разработано несколько методик кинезитерапии. В современной клинической практике используются следующие методики кинезитерапии: постуральный дренаж, перкуссия и вибрация грудной клетки (клопфмассаж), активный цикл дыхания и аутогенный дренаж. Также разработаны дыхательные упражнения с помощью флаттера и ПЕП-маски. Чем меньше возраст ребенка, тем более пассивные методы кинезитерапии применяются. Новорожденным показана только перкуссия и компрессия (если их проведение возможно). По мере роста ребенка следует вводить более эффективные активные методики, с постепенным обучением пациентов и внедрением контролируемого откашливания. Активная позиция у ребенка старше 5 лет в отношении кинезитерапии вырабатывает у него ответственность за улучшение собственного состояния, делает его независимым. Регулярная кинезитерапия не только помогает лечить обострения хронического бронхолегочного процесса, но и предупреждать их. Она формирует правильное дыхание, тренирует дыхательную мускулатуру, улучшает вентиляцию легких и повышает эмоциональный статус ребенка.

**6.1.2 Физические упражнения**

С раннего детства необходимо поощрять желание пациентов заниматься любыми видами спорта (волейбол, езда на велосипеде, танцы, лыжи, плавание и т.д.). Нет смысла заставлять детей заниматься тем, что не приносит им удовольствия.

Ребенок должен выбрать тот вид спорта, который он считает интересным; чем больше он ему нравится, тем эффективнее результат. Физические упражнения облегчают очищение бронхов от вязкой мокроты и развивают дыхательную мускулатуру. Некоторые упражнения укрепляют грудную клетку и исправляют осанку. Регулярные физические нагрузки улучшают самочувствие больных детей и облегчают общение со сверстниками. Лишь в единичных случаях тяжесть состояния полностью исключает возможность физических упражнений. Однако, если состояние больного сравнительно тяжелое, следует начинать с минимальных нагрузок, а затем постепенно и осторожно их увеличивать.

**6.1.3 Муколитическая терапия**

Применение муколитических препаратов направлено на разжижение бронхиального секрета и поддержание эффективного очищения бронхиального дерева от вязкой мокроты при МВ. В пульмонологической практике применяется несколько классов муколитических препаратов:

Тиолы, способные своими сульфгидрильными группами разрывать прочные дисульфидные связи патологически вязкого геля мокроты: N-ацетилцистеин (используется ингаляционно, внутрь и внутривенно, выпускается в виде гранул, таблеток, порошков, растворов, применяется из расчета 30 мг/кг/сут. в 2-3 приема).

*Флуимуцил* - препарат группы ацетилцистеина, фирма ЗАМБОН, Италия применяется в виде растворимых порошков для приема внутрь, растворов для внутривенного введения и для ингаляций. Следует отметить, что Флуимуцил обладает не только активным муколитическим эффектом, но и имеет значительное антиоксидантное действие. Оригинальными, не имеющие аналогов в мире являются такие лекарственные формы той же фирмы, как Ринофлуимуцил - эффективный препарат в виде спрея для лечения синуситов, особенно эффективен при МВ и Антибиотик Флуимуцил - уникальное химическое соединение, представляющее собой ассоциацию N-ацетилцистеина и тиамфениколглицината, антибиотика группы хлорамфеникола. Такая комбинация способствует разрыву порочного круга между присутствием вязкого слизистого секрета и развитием бактериальной инфекции. Он показан для лечения бактериальных инфекций дыхательных путей, когда застой слизи осложняет состояние больного. Очень эффективно его применение при ингаляциях через маску для лечения хронических синуситов.

Стимуляторы выработки легочного сурфактанта: амброксолгидрохлорид (используется внутрь 1-2 мг/кг/сутки в 2-3 приема и внутривенно 3-5 мг/кг/сутки, выпускается в виде сиропа, таблеток, растворов для в/в введения)

ДНК-аза гидролизует ДНК ядер распадающихся нейтрофиловсубстрата во многом определяющего патологическую вязкость мокроты (применяется ингаляционно в дозе 2,5 мг в сутки, выпускается в виде раствора для ингаляций 2,5 мг в 2,5мл, хранится в холодильнике при t ? - 0 +4 ?С)

*Пульмозим* - рекомбинантная человеческая ДНКаза обладает выраженным муколитическим протововоспалительным эффектом. ДНК-аза гидролизует ДНК ядер распадающихся нейтрофилов-субстрата во многом определяющего патологическую вязкость мокроты больных МВ. Пульмозим значительно снижает вязкость мокроты, ее способность к адгезии и улучшает мукоцилиарный транспорт. Наши клинико-функциональные наблюдения за более чем 60 больными, получающими Пульмозим, доказали его высокую эффективность. У детей, применяющих Пульмозим в течение года, достоверно (на 29%) снизилась частота респираторных эпизодов, уменьшилась тяжесть течения бронхолегочных обострений, частота и длительность госпитализаций и курсов антибактериальной терапии. Отмечено клинически значимое увеличение массо-ростового соотношения (МРС) на 10,8%, улучшение показателей ФЖЕЛ на 5% и ОФВ 1 на 6%. У тяжелых больных выявлена аналогичная тенденция в динамике ФВД при более низких темпах улучшения МРС. На фоне терапии Пульмозимом снизилась степень обсеменения мокроты St. aureus и P.aeruginosa. Отмечена положительная динамика в течение воспалительного процесса в легких по данным маркеров воспаления. У маленьких больных (в возрасте до 5 лет) Пульмозим эффективен при условии правильной техники ингаляционной терапии через маску.

Осложнения (ларингит, фарингит, астматический синдром) при применении Пульмозима встречаются нечасто, не имеют тяжелых последствий. Ларингит, фарингит, как правило, купируется в течение 1-2 недель без отмены препарата. При астматическом синдроме в ряде случаев возникает необходимость в отмене препарата. Пульмозим следует с осторожностью назначать детям с аллергическими заболеваниями, бронхиальной астмой.

Следует помнить, что больным МВ противопоказаны средства, подавляющие кашель, в частности препараты с добавлением кодеина.

Все способы разжижения мокроты необходимо сочетать с удалением ее из дыхательных путей, используя методы кинезитерапии.

**6.1.4 Ингаляционная терапия**

Ингаляционная терапия (аэрозольтерапия) - лечение вдыханием лекарственных веществ. Мелкая дисперсия лекарственного препарата обеспечивает его глубокое проникновение в дыхательные пути. Ингаляционное применение муколитиков позволяет оказать максимальное лечебное действие на слизистую оболочку дыхательных путей и улучшить реологические свойства вязкой мокроты. Аэрозоли антибиотиков применяются в дополнении к системно проводимой антибиотикотерапии при МВ для достижения более высокой концентрации препаратов в бронхиальном секрете.

**6.1.5 Антибиотикотерапия**

С рождения больные с МВ предрасположены к развитию бактериальной инфекции дыхательных путей. В ее основе лежит биологический механизм, связанный с генетически обусловленным дефектом синтеза МВТР. Вирусная инфекция повышает риск и обычно ускоряет развитие бактериальной инфекции. Спектр бактериальных патогенов при МВ остается на удивление ограничен. В классическом варианте в раннем возрасте развивается стафилококковая, а в последующем инфекция, обусловленная H. influenzae и P. aeruginosa. В последнее время возросла роль B. cepacia и обсуждается роль Stenotrophomonas maltophilia. До настоящего времени нет единого мнения о том, как долго и как часто следует применять антибиотики у больных МВ. Однако в последние годы в тактике антибактериальной терапии МВ наметилась отчетливая тенденция к более раннему (при появлении первых признаков обострения бронхолегочного процесса) назначению антибиотиков и более длительному их применению, а также их применению с профилактической целью. Основными клиническими симптомами обострения у больных МВ являются: изменение характера кашля, появление ночного кашля, увеличение количества мокроты и изменение ее характера, нарастание одышки, лихорадка, учащение пульса, ухудшение аппетита, падение веса, снижение толерантности к физической нагрузке, цианоз, ухудшение физикальной и рентгенологической картины в легких, показателей ФВД, признаки воспаления по данным лабораторных методов исследования. Важным является мнение врача, постоянно наблюдающего данного ребенка с МВ, о появлении у больного признаков обострения бронхолегочного процесса. Выбор антибиотика определяется видом микроорганизмов, выделяемых из бронхиального секрета больного МВ, и их чувствительностью к антибиотикам. Забор бронхиального секрета для бактериологического исследования осуществляется при откашливании мокроты в стерильную посуду или при невозможности откашливания берется мазок из глубоких отделов задней стенки глотки. Микробиологический анализ мокроты у больных МВ следует проводить не реже, чем 1 раз в 3 месяца. Особенности фармакокинетики антибиотиков при МВ (увеличение системного клиренса, ускорение метаболизма в печени и увеличение почечного клиренса, максимальная концентрация антибиотиков в сыворотке крови у больных МВ ниже, чем при введении той же дозы препарата больным с другой патологией), внутрибронхиальное расположение микроорганизмов, плохое проникновение в мокроту большинства антибиотиков, часто встречающаяся у больных МВ антибиотикоустойчивость микроорганизмов, обусловливает необходимость введения высоких разовых и суточных доз антибиотиков.

Прогрессирование бронхолегочного процесса нарастает после развития хронической синегнойной инфекции. Медленное снижение показателей функции внешнего дыхания характерно для больных МВ, однако у многих больных без хронической легочной инфекции показатели легочной функции остаются стабильными в течение многих лет.

**6.2 Терапия недостаточности поджелудочной железы**

Нормальное физическое развитие - одна из основных задач лечения больных МВ. При нормализации нутритивного статуса значительно улучшается прогноз заболевания в целом. У больных повышается активность, стремление к физическим упражнениям, повышается аппетит.

У большинства больных МВ обнаруживается недостаточность поджелудочной железы с очень низким уровнем или полным отсутствием панкреатических ферментов (липазы, амилазы и трипсина) в двенадцатиперстной кишке. При простом копрологическом исследовании выявляется выраженная стеаторея.

Синдром мальабсорбции у больных МВ успешно лечится панкреатическими ферментами. Микрогранулы или микротаблетки с различным содержанием панкреатических ферментов (в дозировке обычно указывается активность в ЕД по липазе), покрытые рН-чувствительной оболочкой и помещенные в желатиновые капсулы (Креон, Креон 25000 - фирма Solvay Pharma; Панцитрат10000 - фирма Knoll), являются эффективными современными средствами и широко применяются в медицинской практике. рН-чувствительная оболочка микротаблеток и микрогранул растворяется только в щелочной среде двенадцатиперстной кишки, не разрушаясь в кислой среде желудка.

Подбор доз панкреатических ферментов больным МВ осуществляется индивидуально. О достаточности дозы можно судить по клиническим (нормализация частоты и характера стула) и лабораторным показателям (исчезновение стеатореи и креатореи в копрограмме, нормализация концентрации триглицеридов в липидограмме стула).

**6.3 Диетотерапия**

Диета больных МВ по составу должна быть максимально приближенной к нормальной, богатой белками, без ограничений в количестве жиров и предусматривать употребление доступных продуктов, имеющихся в каждом доме.

Считается, что количество калорий в рационе больного МВ должно составлять 120-150% от калоража, рекомендуемого здоровым детям того же возраста, 35-45% всей энергетической потребности должно обеспечиваться жирами, 15% - белком и 45-50% - углеводами.

Этот подход основан на возможности компенсации стеатореи и восстановлении адекватной ассимиляции жира, путем применения высокоэффективных современных панкреатических ферментов. При их применении в большинстве случаев удается компенсировать стеаторею и улучшить нутритивный статус больных без применения специализированных лечебных пищевых добавок.

Дополнительное питание рекомендуется детям с массо-ростовым соотношением (МРС - отношение фактической массы тела к идеальной по полу и росту) < 90% и взрослым с массо-ростовым индексом (МРИ - отношение массы к квадрату роста) < 18,5 кг/м 2.Только в тяжелых случаях приходится прибегать к частичному или полному парентеральному питанию.

Витамины: жирорастворимые витамины (А, Д, Е и К) должны добавляться к пище ежедневно. У больных МВ, не принимающих витамины, обычно развиваются признаки авитаминоза А. Недостаток витамина Е проявляется гемолитической анемией у новорожденных и неврологической симптоматикой у детей старшего возраста. Следует учитывать, что даже при низком уровне витамина Е в плазме может не выявляться никаких клинических симптомов авитаминоза. Витамин К необходимо добавлять больным с заболеваниями печени и при длительном приеме антибиотиков. Суточная доза жирорастворимых витаминов для больных МВ должна превышать стандартную рекомендуемую дозу для здоровых детей в 2 и более раз. Желательно назначать водорастворимые формы, а при отсутствии такой возможности пациенты должны принимать витамины во время еды с панкреатическими ферментами.