

ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
ВГО «ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НА
МУКОВІСЦИДОЗ»

МУКОВІСЦИДОЗ

АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА,
ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

**Склад
мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання
адаптованої клінічної настанови**

Шадрін Олег Генадійович	завідувач відділу проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», д.м.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча гастроентерологія»;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», ст.н.с., к.м.н.;
Волошина Лариса Миколаївна	президент ВГО «Всеукраїнська асоціація допомоги хворим на муковісцидоз», від пацієнтів;
Горовенко Наталія Григорівна	завідувач кафедри медичної генетики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Генетика медична»;
Камінський В'ячеслав Володимирович	завідувач кафедри акушерства і гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Акушерство і гінекологія»;
Лапшин Володимир Федорович	заступник директора Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча пульмонологія»;
Маньковський Борис Микитович	завідувач кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Ендокринологія»;
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина»;
Нетяженко Василь Захарович	завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, академік НАМН України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Терапія»;
Ольхович Наталія Вікторівна	завідувач лабораторії медичної генетики Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ», головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Генетика лабораторна»;
Фещенко Юрій Іванович	директор Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», академік НАМН України, д.м.н., професор, головний

позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Фтизіатрія, Пульмонологія»;

Харченко Наталія В'ячеславівна завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гастроентерологія»;

Швець Олег Віталійович доцент кафедри внутрішньої медицини Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, к.м.н., доцент, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дієтологія»;

Яценко Юрій Борисович завідувач наукового відділу організації медичної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія».

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євгеній Леонідович начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.т.н.;

Мельник Євгенія Олександрівна начальник відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;

Мігель Олександр Володимирович завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;

Шилкіна Олена Олександрівна начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України».

Державний експертний центр МОЗ України є членом
Guidelines International Network
 (Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
 (Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)

Рецензенти

Абатуров Олександр Євгенович	завідувач кафедри педіатрії та медичної генетики Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», д.м.н., професор;
Арбузова Світлана Борисівна	директор Комунальної лікувально-профілактичної установи «Донецький обласний спеціалізований центр медичної генетики та пренатальної діагностики», член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор;
Аряєв Микола Леонідович	завідувач кафедри педіатрії № 1, неонатології та біоетики Одеського національного медичного університету, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор;
Банадига Наталія Василівна	завідувач кафедри педіатрії навчально-наукового інституту післядипломної освіти ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», д.м.н., професор;
Охотнікова Олена Миколаївна	завідувач кафедри педіатрії №2 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, д.м.н., професор;
Яшина Людмила Олександрівна	завідувач відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний Інститут фтизіатрії і пульмонології ім.Ф.Г.Яновського НАМН України», д.м.н., професор;

Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2019 рік

ЗМІСТ

Список скорочень	
Передмова мультидисциплінарної робочої групи з адаптації клінічної настанови.	
Синтез даних	
Класифікація рекомендацій	
Загальна інформація	
Скринінг новонароджених і спеціалізована допомога з початку життя	
Клінічна картина	
Діагностичні критерії мв	
Потова проба	
Генетичний аналіз	
Повідомлення діагнозу муковісцидоз	
Допомога та спостереження для вперше діагностованих пацієнтів	
Диспансеризація	
Інфекційний контроль	
Зв'язки між лікарем первинної ланки медичної допомоги і центру мв	
Пульмонологічна допомога	
Легеневі загострення	
Лікування при визначених мікроорганізмах	
Процедури надання послуг	
Медикаментозна алергія и десенсибілізація	
Внутрішньовенне введення антибіотиків у домашніх умовах	
Кортикостероїди	
Муколітики	
Інгаляційний або пероральний ацетилцистеїн або інгаляційний глутатіон	
Гіпертонічний розчин	
Манітол	
Довготривале лікування азитроміцином	
Тривале використання ібупрофену	
Терапія модуляторами трбм івакафтор	
<i>Aspergillus fumigatus</i>	
Легеневі ускладнення	
Бронхоскопія	
Кінезітерапія. фізіотерапія	
Бронхопровокаційна проба інгаляційними антибіотиками (оцінка відповіді на препарат)	
Небулайзери	
Індуковане мокротиння	
Кисень	
Неінвазійна вентиляція з позитивним тиском	
Оптимальне харчування та лікування метаболічних ускладнень:	
Лікувальне харчування та його розрахунок	
Труднощі поведінки, пов'язані з годуванням	
Замісна терапія ферментами підшлункової залози	
Гастроентерологічна допомога	
Ураження гепатобіліарної системи	
Інші нелегеневі ускладнення муковісцидозу. залізодефіцитна анемія	
Діабет, пов'язаний з муковісцидозом	
Оториноларингологічні ускладнення	
Інші ускладнення.	
Європейські рекомендації щодо організації роботи центрів муковісцидозу	

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АБЛА	-	алергічний бронхолегеневий аспергільоз
АТТ	-	американське тора кальне товариство
АЦД	-	активний цикл дихання
БАЛ	-	бронхоальвеолярний лаваж
ВБАСП	-	вроджена білатеральна аплазія сім'явиносної протоки
ГЕР	-	гастроезофагеальний рефлюкс
ГР	-	гіпертонічний розчин
ДМВ	-	діабет, пов'язаний з муковісцидозом
ЕЕГ	-	електроенцефалограма
ЕКГ	-	електрокардіограма
ЕНПЗ	-	екзокринна недостатність підшлункової залози
ЗТФПЗ	-	замісна терапія ферментами підшлункової залози
ІМТ	-	індекс маси тіла
ІРТ	-	імунореактивний трипсин
КСБ	-	кислостійкі бактерії
КТВР	-	комп'ютерна томографія високої роздільної здатності
ЛЗ	-	легеневі загострення
МАК	-	мікобактерії авіум-комплексу
МВ	-	муковісцидоз
МКХ-10	-	міжнародна класифікація хвороб десятого перегляду
МНК	-	меконієва непрохідність кишечника
МРЗС	-	метицилін-резистентний золотистий стафілокок
МРТ	-	магнітно-резонансна томографія
МЦК	-	мінеральна щільність кісток
НДСЛ	-	національна дитяча спеціалізована лікарня
НПЗП	-	нестероїдні протизапальні препарати
НС	-	неонатальний скринінг
НТМ	-	нетуберкульозні мікобактерії
ОФВ1	-	об'єм форсованого видиху за першу секунду маневру форсованого видиху
ПЛО	-	показник (індекс) легеневого очищення
ПШВ	-	пікова швидкість видиху
ПТВ	-	позитивний на тиск видиху
ПТТГ	-	пероральний тест на толерантність до глюкози
РАСТ	-	радіоалергосорбентний тест
СДЮ	-	синдром дистальної інтестинальної обструкції
ТРБМ	-	трансмембранний регуляторний білок муковісцидозу
УЗД	-	ультразвукове дослідження
ФЕ1	-	фекальна панкреатична еластаза-1
ФЖЄЛ	-	форсована життєва ємкість легень
ФПП	-	функціональні проби печінки
ШКТ	-	шлунково-кишковий тракт

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ. СИНТЕЗ ДАНИХ

Настанови, які були обрані робочою групою з адаптації як ключові прототипи найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з муковісцидозом (МВ), розроблені спеціалістами та експертами Європейського Співтовариства Муковісцидозу та Британського національного центру муковісцидозу Королівської лікарні Бромптоу (Велика Британія), а також фахівцями системи охорони здоров'я, які входять до складу Асоціації муковісцидозу США. Це настанови:

- European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Alan R. Smyth et al., 2014;
- Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. S. Alexander et al. Endorsed by the Medicines Management Board of Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. 2014, The 6th edition;
- Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. Drucy Borowitz et al., 2009.
- Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European Consensus, Kerem E. et al. 2005.

Окремі розділи даної адаптованої клінічної настанови, зокрема питання діагностики та лікування МВ, доповнені фрагментами з :

- Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. Peter J. Mogayzel et al., 2013;
- Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. Castellani C., et al, 2008;
- Cystic Fibrosis Standards of Care. S.C.Bell, P.J.Robinson, D.A.Fitzgerald. Australia, 2008;
- A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis, S.J. Mayell et al., 2009;
- Pathophysiology of cystic fibrosis and drugs used in associated digestive tract diseases. Haack A. et al. World J Gastroenterol 2013.

Запропонована адаптована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень клінічної настанови не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. Адапована клінічна настанова «Муковісцидоз» має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних засад медичної допомоги.

Слід зазначити, що обрані прототипи повною мірою відображають стан та значимість проблеми МВ у світі, є досить доступними, і включають всі аспекти ведення хворого – від встановлення діагнозу, призначення максимально ефективних та безпечних схем фармакотерапії, до схем реабілітації пацієнта. Водночас різниця між країнами в структурі служб, які надають допомогу хворому на МВ, відсутність в Україні загальнодержавного медичного страхування, створюють певні бар'єри для повної імплементації кращої світової практики.

КЛАСИФІКАЦІЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. Peter J. Mogayzel et al., 2013;

Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. Drucy Borowitz et al., 2009

Оцінка сукупності даних

Впевненість в чистій користі	Величина чистої користі (Користь мінус шкода)			
	Істотна	Середня	Низька	Нуль/Негативна
Висока	A	B	C	D
Помірна	B	B	C	D
Низька	I (недостатньо доказів)			

Загальна міцність доказів заснована на достовірності величини допомоги і визначається як вигода мінус шкода.

Сила рекомендації:

A. Комітет настійно рекомендує, щоб лікарі регулярно надавали цю терапію. Існує висока ймовірність, що чиста користь є істотною.

B. Комітет рекомендує лікарям регулярно надавати цю терапію. Існує висока ймовірність, що чиста користь є помірною, або є помірна впевненість, що чиста вигода є від помірної до істотної.

C. Комітет рекомендує лікарям розглянути питання про надання цієї терапії відібраним пацієнтам в залежності від конкретних обставин. Проте, для більшості людей без ознак або симптомів ця терапія, ймовірно, буде мати лише невелику перевагу.

D. Комітет проти терапії. Існує помірна або висока впевненість, що терапія не має чистої користі або шкода переважає користь. Клініцисти повинні перешкоджати використанню цієї послуги.

I. Комітет робить висновок, що в даний час дані недостатні для оцінки співвідношення користі і шкоди терапії. Дані, що підтверджують низьку якість відсутні, або суперечливі, а баланс користі і шкоди не може бути визначений.

Якість даних:

Висока. Наявні дані включають послідовні результати добре розроблених, добре проведених досліджень у репрезентативних груп населення. Тому цей висновок навряд чи буде сильно залежати від результатів майбутніх досліджень.

Помірна. Наявні дані достатні, щоб визначити вплив на стан здоров'я або прогноз, але впевненість в оцінці стримують такі фактори, як: кількість, розмір або якість окремих досліджень; невідповідність висновків по всім окремим дослідженням; обмежена можливість узагальнити висновки для рутинної практики первинної ланки; відсутність узгодженості в ланцюзі доказів. У випадку збільшення інформації величина або напрямок спостережень ефекту може змінитися, і це зміна може бути досить великою щоб змінити висновок.

Низька. Наявні дані недостатні для оцінки впливу на стан здоров'я. Доказів недостатньо у зв'язку з: обмеженим числом або розміром учасників досліджень; важливі недоліки в дизайні дослідження або методів; невідповідність висновків індивідуальних досліджень; прогалини в ланцюзі доказів; висновки не узагальнені; відсутність інформації щодо важливих наслідків для здоров'я.

ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

Коментар робочої групи:

Муковісцидоз є одним з найбільш розповсюджених генетично детермінованих захворювань серед людей європеїдної раси. На сьогодні діагноз муковісцидозу вже не є вироком, а тривалість життя таких хворих за останній час у багатьох країнах світу значно зросла. Проте середня тривалість життя українських пацієнтів вдвічі менша порівняно з відповідним показником у розвинутих країнах. Така ситуація в першу чергу зумовлена значною кількістю невіршених на сьогодні проблем з надання своєчасної та адекватної медичної допомоги хворим на МВ.

Середній показник захворюваності на муковісцидоз у світі становить 1 випадок на 2-2,5 тис. новонароджених. На початку 30-х років минулого століття, коли було вперше описано це захворювання, середня тривалість життя хворих не перевищувала 2 роки. Сьогодні це захворювання піддається лікуванню. Зараз тривалість життя хворих на муковісцидоз значно зросла, що особливо помітно в розвинутих країнах з високим рівнем надання медичних послуг.

Так, у США середня тривалість життя хворих на муковісцидоз у 1970 р. становила 16, а в 2000 р. – 32 роки. У розвинутих країнах цей показник зростає весь час, і чим пізніше народилися такі хворі, тим якісніше лікування вони отримують, а прогнози щодо середньої тривалості їх життя суттєво покращуються. У США цей показник серед хворих, народжених після 1995 р., сягає 45 років, тоді як в Україні і сьогодні середня тривалість життя таких пацієнтів не перевищує 16 років. У США серед усіх дорослих, хворих на муковісцидоз, 64% становлять пацієнти віком 18-29 років, 25% – 30-39, 10% – 40-49, 2% – віком більш ніж 50 років. Майже третина хворих на муковісцидоз працюють повний робочий день, 10% – неповний і лише 3,5% знаходяться вдома. Третина дорослих пацієнтів одружуються і навіть народжують дітей.

У Російській Федерації середня тривалість життя хворих на муковісцидоз у 1993-1994 рр. становила 16, а в 2003—2004 рр – 27 років.

Враховуючи частоту носійства, народжуваність і середню тривалість життя хворих на МВ в Україні (12–15 років), їх кількість повинна бути від 1700 до 4000. Проте за даними МОЗ України зареєстровано 670 хворих на муковісцидоз дітей. Недостатнє виявлення МВ пояснюється низькою обізнаністю лікарів щодо клінічних проявів захворювання. Діагностика МВ в Україні є клінічною. Тому тільки коли лікар запідозрив цю патологію, в подальшому за допомогою лабораторних методів обстеження можна підтвердити або спростувати діагноз. Для якісної діагностики МВ лікар повинен мати ґрунтовні знання про клінічну характеристику як типових, так і атипичних форм захворювання.

Лікування хворих потребує значних коштів, які суттєво перевищують витрати на лікування більшості хронічних захворювань. Однак, вартість догляду за дітьми з діагнозом МВ, що був встановлений методом неонатального скринінгу, значно нижче, ніж для тих, чий діагноз встановлений після розвитку симптомів. Витрати на отриманий рік життя зменшуються, якщо в країні імplementовані успішні превентивні стратегії затримки розвитку хронічної синьогнійної та інших інфекцій **█** використовується підтримуюча респіраторна базисна терапія. Наприклад, у Великобританії відстрочка початку синьогнійної інфекції на 1 рік дозволяє заощадити більше € 25000 на пацієнта, що еквівалентно різниці в середніх річних витратах для хронічно інфікованих в порівнянні з неінфікованими. Програми профілактики для німецьких пацієнтів з МВ віком до 18 років, які дозволяють відстрочити початок інфекції на 1 рік, допомагають вийти на рівень беззбитковості з досягненням економії у цій віковій групі по цій нозології.

МВ – найбільш поширене спадкове захворювання з аутосомно-рецесивним типом успадкування, універсальна мультисистемна екзокринопатія. Основними проявами МВ є: хронічний обструктивний процес в дихальних шляхах, який супроводжується рекурентною бактеріальною інфекцією; порушення системи травлення з недостатністю екзокринної функції підшлункової залози; підвищення вмісту електролітів в потовій рідині; обструктивна

азооспермія у чоловіків, обумовлена вродженою білатеральною агенезією сім'яносних протоків.

Причиною характерних патологічних змін є наявність мутацій в обох алелях гена, який локалізовано на довгому плечі хромосоми 7 (7q31). Цей ген має 27 екзонів і контролює синтез трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу (ТРБМ), який функціонує як регульований циклічним аденозинмонофосфатом хлорний канал на апікальній поверхні епітеліальних клітин. Описано більш ніж дві тисячі різновидів мутацій, частіше всього зустрічається мутація F508del - відсутність трьох нуклеотидів в екзоні 10, що призводить до делеції (втрати) (del) фенілаланіну в позиції 508 ТРБМ (в середньому в усьому світі близько 66%, з коливаннями в різних популяціях Європи від 30% в Турції до 88% в Нідерландах). Частота інших видів мутацій варіює, невелике число мутацій мають частоту вище 0,1%, більшість же представлено поодинокими випадками, при цьому спектр і частота мутацій в гені ТРБМ в різних популяціях може суттєво відрізнятися. Хворі на МВ, які мають в обох алелях однакові мутації, є гомозиготами, а ті, що мають різні види мутацій в двох алелях ТРБМ гена - компаундними (збірними) гетерозиготами. Батьки хворого на МВ в переважній більшості є гетерозиготними носіями ТРБМ гена.

Тип мутації до певної міри впливає на характер і тяжкість перебігу захворювання, однак по генотипу ТРБМ неможливо прогнозувати особливості захворювання у конкретного пацієнта. Народження хворої на МВ дитини відбувається у випадку, якщо обоє з батьків мають по одному мутантному ТРБМ гена в гетерозиготному стані. Наявність двох мутацій ТРБМ гена можна виявити на будь-якому етапі розвитку (преконцепційному, пренатальному, неонатальному, постнатальному), що буде підтвердженням діагнозу МВ.

Порушення транспорту іонів хлору через апікальну мембрану епітеліальних клітин внаслідок мутації гена ТРБМ збільшує реабсорбцію натрію клітинами, змінює електролітний склад і зневоднює секрет екзокринних залоз, що й виступає причиною патофізіологічних процесів у організмі і розвитку основних клінічних проявів. У патологічний процес, хоча і в разній мірі, втягаються усі екзокринні залози. Існує три види змін у залозах: 1) закупорка вивідних протоків густим та в'язким еозинофільним субстратом (підшлункова залоза, багатоклітинні залози стінки кишочка, внутрішньопеченікові ходи, жовчний міхур, підщелепна слинна залоза) з накопиченням і затримкою секрету в просвіті залози або її часточки, і, як наслідок, утворенням кіст, а в подальшому, і кістофіброзу в підшлунковій залозі, стагнацією жовчі з формуванням конкрементів; 2) продукція залозою секрету нормального по складу, але більш густого і в збільшеній кількості (трахеобронхіальні залози, брунерові залози); 3) надлишкова секреція іонів Na і Cl при нормальній гістологічній будові потових, привушної та мілких слинних залоз; 4) вроджена білатеральна аплазія сім'яносних каналів у чоловіків, що зумовлює чоловіче безпліддя. Саме ці порушення і обумовлюють характерні клінічні прояви захворювання.

Муковісцидоз – мультиорганне захворювання з переважним ураженням дихальної і травної систем.

Порушення мукоцільярного кліренсу, секреція надмірно густого слизу та запалення призводять до обструкції бронхів різного калібру густим аномальним секретом, внаслідок чого, як правило, в перші роки життя з'являється сухий, малопродуктивний, приступами, надсадний, кашлюкоподібний кашель з мокротою, яка важко відділяється. Дослідження останніх років показали, що запалення дихальних шляхів при МВ виникає на початку хвороби, виявляється у пацієнтів з МВ навіть у відсутність ознак інфекції та пов'язано не тільки з інфекцією, а й з дисфункцією ТРБМ в нейтрофілах і макрофагах. Швидкий розвиток порочного кола «гіперсекреція слизу - обструкція - запальний процес – інфекція» прогресивно погіршує стан дитини. В умовах мукостазу та бронхіальної обструкції у дітей з МВ вже протягом першого року життя або пізніше, часто на тлі вірусної інфекції, яка знижує ефективність локальних механізмів протимікробної захисту, в нижні відділи респіраторного тракту проникає велика кількість різних патогенних мікроорганізмів.

Найбільш поширеними є паличка інфлюєнзи (*Haemophilus influenzae*), золотистий стафілокок (*Staphylococcus aureus*) і синьогнійна паличка (*Pseudomonas aeruginosa*). Як правило, в першу чергу респіраторні шляхи інфікуються *St. aureus*, а потім часто приєднується *Pseudomonas aeruginosa*. Розвиток хронічної синьогнійної інфекції нижніх дихальних шляхів зазвичай супроводжується наростанням респіраторної симптоматики і прогресивним погіршенням функції легень. При цьому *Pseudomonas aeruginosa* може трансформуватися в мукоїдні (слизові) форми. Мукоїдні форми *Pseudomonas aeruginosa* оточені слизовою капсулою (алгінатами), що захищає їх від дії антибіотиків, антитіл та інших факторів імунного захисту. При хронічній синьогнійній інфекції санація бронхіального дерева від синьогнійної палички дуже ускладнена. Останнім часом зростає роль *Burkholderia cepacia* і обговорюється роль *Stenotrophomonas maltophilia*. Інфекція, зумовлена *Burkholderia cepacia*, викликає велику стурбованість через її мультирезистентності до антибіотиків і трансмісивність деяких її штамів.

Прогресуючий обструктивно-інфекційний процес з деструкцією бронхів, розвитком бронхоектазів та ателектазів зумовлюють те, що 90% пацієнтів помирають від порушень дихальної системи чи їх ускладнень.

Кістофіброз підшлункової залози є причиною її екзокринної недостатності у 85% пацієнтів з МВ і, як наслідок, синдрому мальдигестії та мальабсорбції. Якщо тяжка панкреатична недостатність розвивається внутрішньоутробно, дитина народжується з меконіальним ілеусом. Недостатнє всмоктування в дванадцятипалій кишці, прогресуюча дистрофізація організму поглиблюють патологічні зміни в дихальній системі.

Крім підшлункової залози при МВ уражається печінка - на тлі холестазу виникає холелітіаз, біліарний цироз, для якого характерні більш виражені морфологічні зміни (щільна при пальпації, збільшена печінка, ультразвукові ознаки холестазу і циротичних змін) при відносно нормальних біохімічних показниках та швидкий розвиток ускладнень у вигляді портальної гіпертензії.

У пацієнтів старшого віку часто розвивається цукровий діабет. У дітей першого року життя внаслідок порушення всмоктування білка іноді з'являється гіпопротеїнемія, що супроводжується набряками та анемією.

Сильне потовиділення (при гіпертермії, значному фізичному навантаженні, при підвищеній температурі оточуючого середовища) може призвести до масивної втрати електролітів, гіпохлоремії, гіпонатріємії та розвитку колаптоїдного стану з клітинною гіпотонічною дегідратацією.

При значних порушеннях нутритивного статусу пацієнтів з МВ початок пубертату може затримуватись. У 97-98% осіб з МВ чоловічої статі має місце вроджена білатеральна аплазія сім'яносної протоки (ВБАСП), яка в репродуктивному віці проявляється як обструктивна азооспермія і призводить до безпліддя. В деяких випадках ВБАСП може бути єдиним клінічним проявом МВ у осіб чоловічої статі. Можливе народження дитини від пацієнта з МВ шляхом проведення аспірації сперматозоїдів з епідідімуса та штучного введення їх в яйцеклітину жінки *in vitro* (ICSI). У жінок з МВ репродуктивна функція збережена, проте фертильність децю знижена внаслідок підвищення в'язкості цервікального слизу. При хорошому нутритивному стані пацієнтки з МВ доношують вагітність і народжують здорову дитину – гетерозиготного носія мутантного гена ТРБМ. Шанс народити дитину з МВ буде у шлюбі пацієнта/пацієнтки з МВ та гетерозиготного носія, або пацієнта з МВ.

Діагноз МВ встановлюється за наявності клінічних проявів МВ та зміненої функції ТРБМ, яка проявляється підвищеним вмістом хлоридів поту (позитивна потова проба) та/або наявністю двох мутацій у гені ТРБМ. Наявність екзокринної недостатності підшлункової залози встановлюється за допомогою визначення активності еластази-1 кала.

Лікування носить патогенетичний характер, здійснюється протягом усього життя застосуванням замісної ферментотерапії панкреатином, щоденними заходами з розрідження густого мокротиння та очищенню від нього бронхіального дерева пацієнта з

антибактеріальною терапією інфекційних уражень дихальних шляхів. Також необхідною є вітамінотерапія.

Розробка і впровадження досконалої системи надання комплексної допомоги пацієнтам з МВ членами мультидисциплінарної команди спеціалістів, які обізнані саме у проблемі МВ, дозволила досягти суттєвого збільшення тривалості життя при МВ з хорошим рівнем якості життя.

Cystic Fibrosis Standards of Care. S.C.Bell, P.J.Robinson, D.A.Fitzgerald. Australia, 2008.

Муковісцидоз (МВ) – це генетичне порушення, що спричинюється мутаціями в гені трансмембранного регуляторного білка провідності муковісцидозу (ТРБМ). Це порушення є результатом аномальної регуляції транспорту хлориду і натрію в поверхневих епітеліальних клітинах. В результаті такої аномалії іонного транспорту виникає комплексне мультисистемне захворювання (табл.1)

Таблиця 1. Клінічна маніфестація муковісцидозу

Респіраторна система	Хронічне гнійне захворювання легень з дихальною обструкцією та хронічною інфекцією дихальних шляхів
	Пневмоторакс
	Кровохаркання
	Алергічний бронхопульмонарний аспергільоз
	Дихальна недостатність та легенева гіпертензія/легеневе серце
	Хронічний риносинусит та назальний поліпоз
	Пальці у вигляді барабанних паличок
Травна система	Меконіальний ілеус
	Випадіння прямої кишки
	Стеаторея та азоторея
	Дефіцит жиророзчинних вітамінів (включаючи вітаміни А, D, E і К)
	Панкреатична недостатність / Рекурентний гострий панкреатит
	Фокальний біліарний або мультилобулярний цироз, ускладнений порталною гіпертензією
	Холелітіаз
	Порушення травлення та гіпотрофія
	Рекурентний дистальний інтестинальний обструктивний синдром (ДІОС)
	Закреп
	Гастро-езофагальний рефлюкс
	Порушення моторики і спорожнення шлунку
	Інвагінація
Запальне захворювання товстого кишечника	
Ендокринні ускладнення	Цукровий діабет
	Захворювання кісток (включаючи остеопороз)
	Функціональний гіпогонадізм
Метаболічні ускладнення	Гостра втрата солі
	Хронічний метаболічний алкалоз
Статева система	Чоловіки – вроджена білатеральна аплазія сім'яносних проток
	Жінки – нетримання сечі
	Вагінальна дріжджова інфекція
	Олігоменорея
Судинні ускладнення	Артропатії/Гіпертрофічна пульмонарна остеоартропатія
	Розриви шкіри

Ниркові ускладнення	Нефролітіаз (оксалатове каміння)
	Нефротоксичність (пов'язана з аміноглікозидами)
Інші ускладнення МВ та/або його лікування	Алергічні реакції
	Токсичність ліків
	Депресія/тривожність
	Ускладнення від венозного катетеру
	Рак шлунково-кишкового тракту

Смерть від МВ в дитинстві зараз, як правило, не зустрічається, середня тривалість життя становить 35 років, на наступне десятиріччя передбачається до 50 років, з більшою тривалістю у чоловіків. 90% причин смерті та захворюваності пов'язано з хворобою легень, що є результатом хронічної легеневої інфекції.

Серед факторів, які призвели до підвищення виживаності при МВ, є покращення допомоги при неонатальному ускладненні – меконіальному ілеусі, удосконалення замісної панкреатичної ферментотерапії і підтримки харчування, розвиток посиленої техніки очищення дихальних шляхів, доступність специфічних до певних бактерій антибіотиків та медична допомога, що надається у спеціалізованій центрах МВ.

В Австралії частота МВ становить приблизно 1 на 2800 живонароджених, а близько 1 з 25 жителів є асимптомним носієм мутації в гені МВ.

СКРИНІНГ НОВОНАРОДЖЕНИХ І СПЕЦІАЛІЗОВАНА ДОПОМОГА З ПОЧАТКУ ЖИТТЯ

European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Alan R. Smyth et al., 2014

Існують чіткі свідчення користі скринінгу новонароджених для раннього виявлення ознак муковісцидозу. Раннє виявлення закладає підґрунтя для майбутнього лікування та унеможливорює ризик надто пізнього діагнозу, внаслідок чого постраждала велика кількість родин [1].

Коментар робочої групи:

В Україні неонатальний скринінг (НС) на муковісцидоз проводився у 2013-2014 роках. В 2015 році скринінг було тимчасово зупинено через відсутність фінансування.

Які популяційні характеристики визначають можливість проведення скринінгу новонароджених дітей на МВ?

Органи охорони здоров'я повинні зважено оцінити користі / ризики при проведенні скринінгу немовлят, для виявлення МВ в популяції. Якщо частота МВ є меншою за 1 на 7000 немовлят, необхідна дбайлива оцінка правильності результатів скринінгу новонароджених. Слід довести, що протоколом передбачений найменший небажаний вплив на популяцію.

Коментар робочої групи: Точну частоту МВ в Україні складно визначити через припинення програми масового неонатального скринінгу в 2015 році. За результатами неонатального скринінгу на МВ, який проводився у 2013 – 2014 рр. середня виявляємість муковісцидозу в Україні склала 1:8400. Для порівняння клінічна виявляємість в минулі періоди не перевищувала 1: 14000 (якщо брати в розрахунок 545 дітей до 18 років з МВ, які перебувають на обліку). Відновлення програми неонатального скринінгу і створення реєстру пацієнтів дозволить встановити частоту МВ в Україні.

Які мінімальні медичні та соціальні ресурси, необхідні для ефективності проведення скринінгу новонароджених?

Діти з виявленим МВ за програмою НС повинні мати швидкий доступ до спеціальної допомоги при МВ, що відповідає стандартам Європейського товариства МВ. Програма НС може служити механізмом для кращої організації служби МВ, шляхом прямого направлення дітей на спеціальне лікування МВ. Країнам з обмеженими ресурсами слід провести пілотне дослідження ефективності НС у популяції та дієвості процедур направлення на лікування для дітей із нововиявленим діагнозом.

Яке прийнятне число повторних тестів, необхідних через неадекватні проби крові на кожну 1000 скринюваних дітей?

Кількість запитів на повторні проби крові має відстежуватися і становити менше ніж 0,5%. Більше ніж 20 повторів на 1000 дітей (2%) - неприйнятно.

Коментар робочої групи:

Середня кількість ретестів (випадків з перевищуючим cut-off результатом першого тесту, що вимагають забору другого зразка) за два роки проведення скринінгу в Україні становила 0,8%. Нагадаємо, що ретест 1% для Імунореактивного трипсину (ІРТ) є прийнятним, оскільки межа відсікання, як правило, встановлюється на рівні 99 перцентилля.

Яке прийнятне число хибнопозитивних результатів НС (діти направляються на клінічне обстеження та потову пробу)?

Програми повинні прагнути до мінімальної позитивної прогнозуючої величини (PPV) 0,3 - це число дітей з істинно позитивним результатом, поділене на загальне число позитивних результатів НС.

Яке прийнятне число хибнонегативних результатів НС?

Це діти з негативним результатом НС, яким пізніше буде встановлено діагноз МВ (пізній діагноз). Програми повинні прагнути до мінімальної чутливості 95%. Чутливість - це число істинно позитивних результатів НС у вигляді відсотка від сумарної популяції МВ (істинно позитивні плюс хибнонегативні). Мають бути механізми для збору надійних, довгострокових хибнонегативних даних.

Які мінімально прийнятні стандарти спостереження та лікування дитини із сумнівним діагнозом після НС? Дитина повинна пройти огляд фахівця з МВ. Огляд може проводитися у спеціальній клініці МВ або в загальній клініці, якщо дозволяють місцеві умови. Розширене генетичне секвенування повинно проводитися, якщо виявлено одну або не виявлено жодної мутації. Потову пробу необхідно повторити в центрі, що має достатній досвід (> 150 потових проб на рік), а хлориди поту визначити стандартним біохімічним методом. Сім'я повинна отримувати чітку усну та письмову інформацію про дитину, та ясно розуміти, що очікується в ході розвитку і появи можливих симптомів. Ця інформація також повинна бути спрямована сімейному лікареві первинної допомоги.

Які мінімально прийнятні стандарти повідомлення родині про діагноз МВ після НС?

Спеціаліст із НС повинен особисто обговорити результати з батьками.

Сім'я повинна отримати письмову інформацію для прочитання після консультації. Ця інформація також повинна бути спрямована сімейному лікареві первинної допомоги. Сім'я повинна мати ясне розуміння найближчих і тривалих планів щодо лікування дитини.

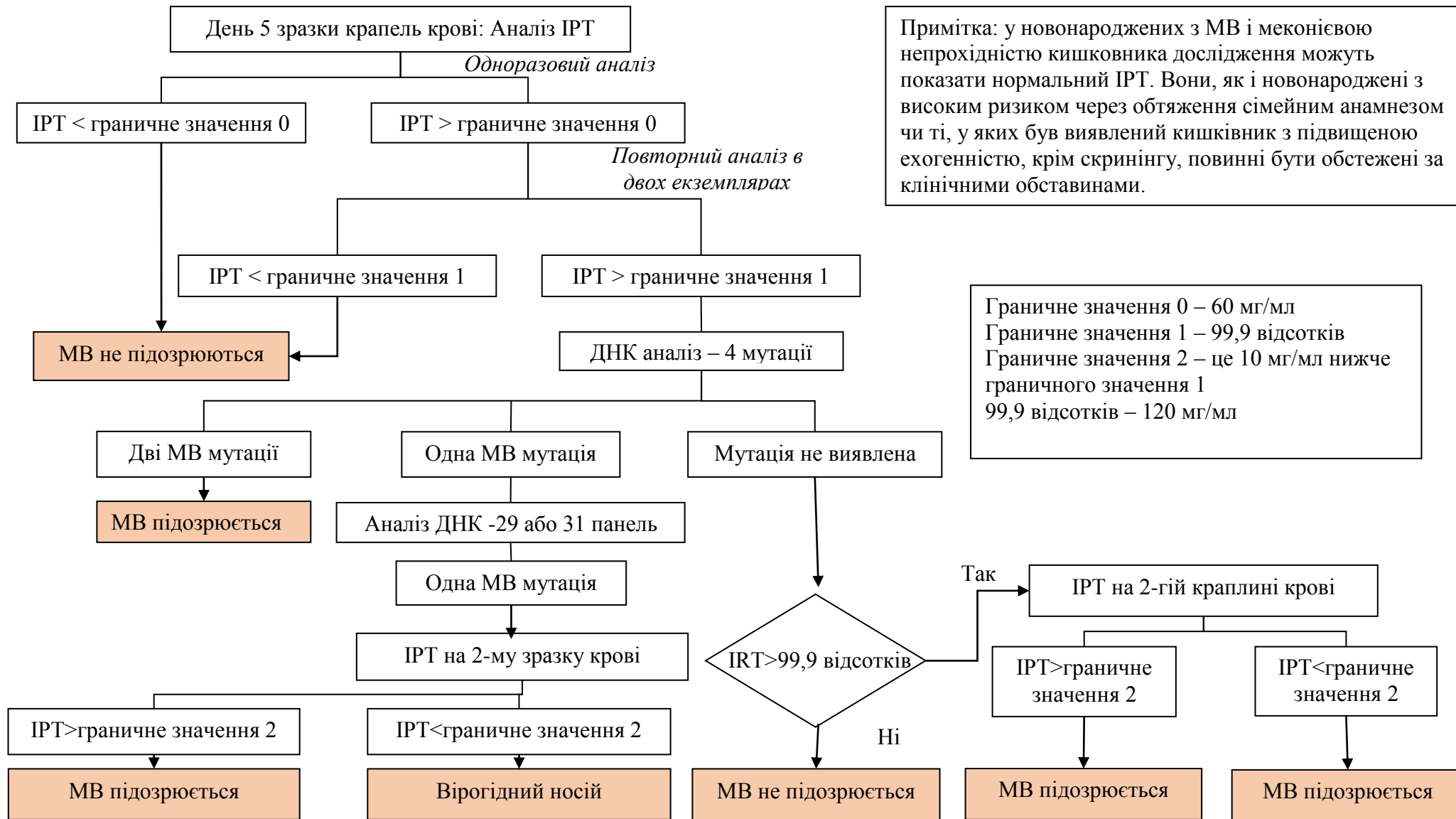
Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. S. Alexander et al. Endorsed by the Medicines Management Board of Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. 2014, The 6th edition

Скринінг новонароджених

Імунореактивний трипсин (ІРТ) вимірюється методом «сухої краплі» крові, отриманої на картці Гатрі на 6 день життя. Зразки з аномально високим рівнем ІРТ будуть проходити скринінг на мутації ТРМБ згідно із блок-схемою/ Деяким дітям необхідно зробити забір другого зразка шляхом уколу в п'ятку.

Позитивні результати і хід ініційованого скринінгу передаються безпосередньо лабораторією скринінгу до спеціалізованого центру.

Скринінг новонароджених



Примітка: у новонароджених з МВ і меконієвою непрохідністю кишковника дослідження можуть показати нормальний ІРТ. Вони, як і новонароджені з високим ризиком через обтяження сімейним анамнезом чи ті, у яких був виявлений кишківник з підвищеною ехогенністю, крім скринінгу, повинні бути обстежені за клінічними обставинами.

Граничне значення 0 – 60 мг/мл
 Граничне значення 1 – 99,9 відсотків
 Граничне значення 2 – це 10 мг/мл нижче граничного значення 1
 99,9 відсотків – 120 мг/мл

Коментар робочої групи:

В Україні при визначенні результатів неонатального скринінгу прийняті такі граничні значення (cut-off):

Cut-off в первинному зразку крові – 70 нг/мл;

Cut-off у другому зразку крові – 40 нг/мл;

КЛІНІЧНА КАРТИНА

Зараз, коли скринінг новонароджених добре відомий, випадки діагностики МВ за клінічною картиною відбуваються рідше. Дуже важливо не ігнорувати або не «виключати» діагноз, якщо дитину було народжено після початку скринінгу, оскільки помилки у скринінгу все-таки мають місце. Крім того, діти, народжені до скринінгу, можуть демонструвати клінічну картину пізно, як і діти, народжені за кордоном. Відсутність досвіду клінічного персоналу може фактично призвести до подальших затримок у діагностиці таких груп дітей. Анамнез і / або огляд зазвичай викликають підозру на наявність МВ. Частими клінічними ознаками є рецидивуючі інфекції дихальних шляхів і відсутність збільшення маси тіла зі стеатореєю (але наявність збільшення маси тіла не повинно вводити в оману). Іншими показниками наявності МВ є меконієва непрохідність кишечника, пролапс прямої кишки, солоний смак шкіри, тривала застійна жовтяниця, порушення водно-електролітного балансу, вказівка на синдром псевдо-Барттера та незрозуміла гемолітична анемія, гіпоальбумінемія і набряк. Потовщення кінцевих фаланг пальців і носові поліпи у старших дітей також важливі, оскільки це вказує на ізоляцію *S. aureus* або *Ps. aeruginosa* з дихальних шляхів. Підтверджуючі дослідження викладено нижче. В разі будь-яких сумнівів ми беремо потову пробу і, якщо у когось (включаючи батьків) існує занепокоєння щодо МВ, ми також беремо потову пробу.

ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ МВ

European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Alan R. Smyth et al., 2014

При організації діагностики МВ нагально необхідно створити і підтримувати високий рівень надання допомоги даним пацієнтам. Діагностичне підтвердження потрібне не тільки дітям і дорослим, які звертаються з характерними клінічними симптомами, а й немовлятам у разі позитивного результату неонатального скринінгу або особам із позитивною сімейною історією. Такі положення стосуються діагностики, проведеної поза скринінгом новонароджених.

Які мінімальні вимоги до проведення діагностики на МВ?

- Можливість проводити аналіз потової проби за стандартами, описаними нижче.
- Можливість виконувати генетичне тестування з панелями мутацій, найбільш підходящими для місцевої популяції. Повинен бути доступ до розширеного екзонного ДНК аналізу, якщо буде потрібно.
- Ресурси для проведення клінічного оцінювання, включаючи оцінювання стану респіраторної системи (посіви культури з дихального тракту на патогени, характерні для МВ, тестування легеневих функцій і знімки легенів відповідно до віку), неінвазивне оцінювання екзокринної функції підшлункової залози, аналіз сперми в дорослих чоловіків.

Коментар робочої групи:

Генетичне тестування МВ в Україні проводиться з панелями мутацій, що визнані найчастішими для європейських країн, спектр і частота мутацій в ТРБМ гені для української популяції та окремих регіонів України ще не визначені через відсутність спеціальних досліджень та припинення неонатального скринінгу.

Які діагностичні критерії МВ?

- Рівень хлоридів у поті вищий за 59 ммоль/л, і/або
- дві мутації ТРБМ у *транс* положенні, що викликають МВ, і
- з народження або такі, що з'явилися пізніше, характерні клінічні ознаки, включаючи (але не обмежуючись): дифузна бронхоектазія, позитивний результат аналізу мокротиння на наявність культур, пов'язаних з МВ патогномонічних патогенних мікроорганізмів (особливо *PS. aeruginosa*); екзокринна панкреатична недостатність; синдром втрати солей; обструктивна азооспермія (чоловіки).

ПОТОВА ПРОБА

Які мінімальні вимоги до лабораторії, яка проводить потові проби?

- Відбір проб поту досвідченим персоналом (щонайменше 150 потових проб на рік) згідно з національними або міжнародними директивами, що підлягають регулярному (не рідше ніж 1 раз на рік) рецензуванню.
- Внутрішній контроль якості при аналізі поту (зазвичай три проби) із прийнятними показаннями узгодженості по хлориду перед кожним зразком.
- Використання промислово виготовленого устаткування, схваленого для діагностичної практики.
- Регулярний зовнішній контроль якості за аналізованими параметрами згідно з національними директивами.

Коментар робочої групи:

Потова проба в Україні проводиться в усіх регіонах в медико-генетичних закладах або в інших закладах надання медичної допомоги дітям. Водночас, не в усіх регіонах України є лабораторії, які виконують 150 і більше потових проб на рік. На момент розробки даної адаптованої клінічної настанови такі лабораторії є у великих спеціалізованих медико-генетичних центрах – НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України, Інститут спадкової патології НАМН України, Харківський спеціалізований медико-генетичний центр та ОКЗ «Міжобласний центр медичної генетики і пренатальної діагностики» (м.Кривий Ріг). В інших регіонах лабораторії мають менше навантаження, тому вони повинні всі випадки з сумнівним результатом потової проби направляти на підтвердження у вищезазначені заклади. Всі лабораторії державних медико-генетичних установ атестовані на право проведення вимірювань в межах заявленої галузі атестації в установленому порядку. Програми зовнішнього контролю якості потової проби в Україні поки відсутні.

Які діагностичні стандарти для потової проби?

- а) Кількість поту повинна вказувати на адекватний рівень потовиділення (15 мкл для системи пробірок Macroduct™).
- б) Вміст хлориду в поті, вищий за 59 ммоль/л, відповідає діагностичним критеріям МВ.
- в) У перші шість місяців життя вміст хлориду в поті, нижчий за 30 ммоль/л, свідчить про малоймовірність діагнозу МВ. Узгоджений міжнародною медичною спільнотою висновок щодо нижньої межі діапазону для цього віку відсутній, пропонуються граничні значення 30 або 40 ммоль/л.
- г) Пацієнтам із граничним вмістом хлориду в поті слід провести повторний потовий тест, а також подальше обстеження в спеціалізованому МВ центрі, яким передбачена всебічна клінічна оцінка та розширений аналіз мутації гена ТРБМ [9, 10].

Коментар робочої групи:

Системи Macroduct™ та Nanoduct™ в Україні використовуються обмежено через високу вартість і, як правило, в приватних лабораторіях.

В Україні виконують пробу Гібсона-Кука – «золотий стандарт» лабораторної діагностики МВ, при проведенні якої одержана кількість поту після іонофорезу з пілокарпіном повинна бути не менше за 100 мкл.

Яка максимально допустима затримка між проведенням потової проби та повідомленням результату родині? Потова проба повинна бути проаналізована негайно, і зазвичай результат повідомляється родині того самого дня.

Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. S. Alexander et al. Endorsed by the Medicines Management Board of Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. 2014

Потова проба допомагає поставити правильний діагноз у 98% випадків. Незважаючи на наявність генотипування (і через обмеження) більшість дітей, у яких необхідно виключити МВ, проходять тест на вміст хлориду натрію в потовій рідині. Такі діти включають:

- Дітей із сугестивним анамнезом / симптомами / результатами огляду;
- Братів / сестер захворілих дітей (навіть за відсутності симптомів).
- Більш далеких родичів захворілих дітей за наявності клінічних підозр.

Ми проводимо тест із використанням системи Macroduct, що дозволяє виконати надійний аналіз на невеликій кількості поту. Рекомендований час аналізу: мінімум 20 хвилин і максимум 30. Даний аналіз може виконуватися тільки якщо дитині > 48 годин, хоча часто невідповідні проби отримують у перші кілька тижнів.

Як і у випадку будь-якого іншого методу, надзвичайно важливо, щоб аналіз виконувався досвідченим персоналом. Тільки медсестра, що спеціалізується на випадках МВ, патронажна сестра або навчена медсестра з догляду вдома можуть виконувати даний аналіз. Аналіз поту проводиться в біохімічній лабораторії. Результати включають у себе об'єм поту і рівень хлориду натрію (Cl⁻).

Результати повинні бути інтерпретовані у клінічному контексті

Нормальний діапазон Cl⁻ <30 ммоль/л;

Необхідність повторного аналізу Cl⁻ 30 – 60 ммоль/л (хоча у немовлят це, найімовірніше, означатиме МВ).

МВ підтверджено Cl⁻ > 60 ммоль/л.

Вимірюється первинний іон хлору; натрій окремо не вимірюються. Ми не вимірюємо провідність і не виступаємо за її застосування. При нормальному здоров'ї, Na⁺ + поту зазвичай вищий ніж Cl⁻. Це відношення іноді протилежне при МВ. Це може бути корисним, але, звичайно, не є діагностичним критерієм. Діагноз МВ ставиться на підставі результатів двох, а не однієї, потових проб. Ми одночасно беремо 2 проби з різних кінцівок. Якщо виникають будь-які сумніви із приводу результату, повторіть тест або обговоріть його з консультантом. Флуклоксацилін не впливає на результат потової проби.

Коментар робочої групи:

Потова проба в Україні проводиться за стандартною процедурою Гібсона-Кука, яка не передбачає одночасного одержання 2 проб поту з різних кінцівок, що протирічить рекомендаціям про діагностичну значущість двох позитивних потових проб, одержаних з інтервалом не менше, ніж у тиждень.

Хибнонегативний результат. Все більше випадків МВ виявляється, якщо клінічна картина МВ підтримується генотипуванням, за наявності, однак, нормальної потової проби (<1% пацієнтів з МВ).

Отже, остерігайтеся виключення діагнозу (у вкрай передбачуваних випадках) тільки на підставі нормальної потової проби. Наступним закономірним кроком буде генетичний аналіз.

Хибнопозитивний результат. Безліч теоретичних причин, перерахованих у підручниках, більшість із яких, як здається, не викликає проблем у повсякденній клінічній практиці. Можна перерахувати неправильне харчування або шкірні розлади, такі як важкий дерматит / екзема. Транзиторне підвищення потових електролітів також виявлялося при огляді пацієнтів молодого віку з імунодефіцитними станами.

ГЕНЕТИЧНИЙ АНАЛІЗ

European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Alan R. Smyth et al., 2014

Що таке мутації, які викликають МВ?

Оскільки МВ - це аутосомне рецесивне захворювання, діагноз МВ підтверджується у пацієнтів, які несуть дві мутації, що викликають МВ (класифіковані в базі даних CFTR2.org.), у *транс* положенні (тобто по одній мутації на кожній із гомологічних хромосом). Однак відсутність двох мутацій, що викликають МВ, після розширеного аналізу ДНК за наявності інших типових клінічних і лабораторних показників хвороби або аномальних біопроб ТРБМ, не виключає МВ. Пацієнтам із «мутаціями, що мають різні наслідки» необхідне подальше оцінювання у спеціальному центрі МВ.

Які мінімальні вимоги до лабораторії, що проводить аналізи на мутації гена ТРБМ?

- Лабораторія повинна бути здатною до виконання тестування ДНК з використанням висушених проб крові, цільної крові з етилендіамінтетраоцтовою кислотою (ЕДТА) та щічних мазків.
- Аналіз проб повинен проводитися не рідше, ніж 1 раз на тиждень, щоб уникнути значної затримки в обробці.
- Лабораторія повинна брати участь у заходах із зовнішнього контролю якості із сертифікацією не рідше ніж 1 раз на рік.
- Первинна лабораторія повинна бути здатною до проведення обстеження із застосуванням обмеженої панелі мутацій ТРБМ, будучи стартовою точкою, яка розпізнає не менше ніж 1 аномальний алель у більше ніж 90% пацієнтів із МВ у локальній популяції.
- Якщо розпізнано лише одну мутацію, розширений екзонний ДНК аналіз (секвенування гену) повинен бути доступним у первинній лабораторії або у вторинній лабораторії.
- Можливість варіанта хвороби, визначеного секвенуванням ДНК, оцінюється за базою даних CFTR2.org. Про нові мутації або варіанти повідомляють до спеціальних баз даних (таких як CFTR1 МВ <http://www.genet.sickkids.on.ca/app>), щоб полегшити майбутню інтерпретацію варіантів із невідомим клінічним значенням.

Коментар робочої групи:

Секвенування ТРБМ гену в Україні на момент розробки даної адаптованої клінічної настанови може бути виконане лише в приватних лабораторіях.

Яка мінімально прийнятна інформація для родин, у яких у дітей виявлено МВ методом НС і є доведене носійство мутації ТРБМ, що викликає МВ?

Родини повинні отримати усне повідомлення про результат. Вони повинні також отримати

письмову інформацію, до якої вони зможуть звернутися пізніше. Ця інформація також повинна бути спрямована сімейному лікареві первинної допомоги.

З інформації повинно бути зрозуміло, що:

- у дитини немає клінічних проявів МВ;
- ця дитина - здоровий носій;
- у майбутніх вагітностях для цієї пари можливий ризик МВ, і батьки можуть звернутися до генетичної консультації;
- існують наслідки, які можуть вплинути на планування народження дітей у даній сім'ї та в майбутньому у цієї дитини після досягнення нею репродуктивного віку.

Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. S. Alexander et al. Endorsed by the Medicines Management Board of Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. 2014

В даний час існує принаймні 1 900 визначених мутацій гена ТРБМ, хоча, безумовно, не всі з них пов'язані із клінічною картиною МВ. Мутації діляться на різні класи (I-VI). Для представників білої європеїдної раси найбільш характерною є мутація класу II, F508del. На сайті CFTR2 представлено безліч даних щодо генних мутацій та очікуваних наслідків (www.cftr2.org).

Причини для повного генотипування можуть бути такі:

Будь-яка дитина з діагнозом МВ:

- є приводом для скринінгу інших членів сім'ї;
- потребує проводити перинатальну діагностику майбутніх вагітностей.
- з появою першого мутацій-специфічного лікарського засобу івакафтор і поточних клінічних випробувань інших низькомолекулярних модуляторів ТРБМ, всі пацієнти з МВ повинні проходити генотипування. За наявності сумнівів у діагностиці має проводитися повне генетичне секвенування (особливо для етнічних меншин).
- у новонароджених братів і сестер хворих дітей під час народження необхідно брати пуповинну кров (домовитися з матір'ю у клініці, видати форму та пляшку для крові).
- зазвичай у старших братів і сестер братимуться потові проби для діагностики, а не генетичний аналіз. Останній виявляє носіїв, а це повинно бути відкладено до тих пір, поки брат/сестра не стануть досить дорослими для того, щоб вирішити, чи хочуть вони знати про свій статус носія (зазвичай це середина підліткового віку і старше).
- для допомоги в підтвердженні діагнозу в разі одержання граничного значення після проведення потової проби.
- ґрунтуючись на наявному досвіді, аналіз генотипу не повинен використовуватися для формування прогнозу щодо окремої дитини, за винятком рідкісних (і дуже обережних) випадків мутацій, зазвичай пов'язаних із підшлунковою достатністю (наприклад, R117H). У всіх випадках стан ендокринної функції підшлункової залози має бути підтверджений фекальною еластазою. Хоча дослідження показали більш помірний фенотип ураження легень у певних групах, таких, як ці, пацієнти з типовими важкими захворюваннями легень також були описані, отже, краще не робити прогнозів в окремих випадках. Також іноді можуть виникати проблеми з генетичною діагностикою МВ у пацієнтів, які не мають симптомів за відсутності видимого фенотипу МВ. Це необхідно обговорювати з консультантом.

Коментар робочої групи:

Станом на 01.04.2016 лікарський засіб Івакафтор в Україні не зареєстровано.

Обмеження аналізу на мутації

Через велику кількість ідентифікованих мутацій і крайню рідкість багатьох із них, практично буде проводити регулярний скринінг тільки декількох із них. Вони зазвичай включають у себе найзагальніші 50 мутацій. Вочевидь тому невиявлення мутації не виключає діагноз. Вищеописане має особливе значення для дітей, які не належали до європейської раси. В даний час існує особлива група мутацій, які поширені серед азійської раси. Тому вкрай важливо, щоб у кожному випадку етнічне походження дитини було включено до форми запиту для розгляду найвірогідніших мутацій. Повне генетичне секвенування може виконуватися на особливу вимогу, але воно коштує дорого (близько 600 фунтів стерлінгів) і вимагає великих витрат часу й, отже, не проводиться на регулярній основі в разі біохімічної діагностики із чіткими кордонами. Мутації, які не включено до поточних діагностичних панелей, підлягають повторному розгляду в разі появи ліків, що спеціалізуються на мутаціях.

Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice, Castellani C., et al, 2008

ТБРМ мутації розрізняються за їх частотою і розподілом у різних популяціях. Невелика кількість мутації мають по всьому світу частоту вище 0,1%, а деякі характеризуються високою поширеністю серед окремих груп населення.

Існуючі аналітичні методи виявлення мутацій в гені ТБРМ представлені як панелями найбільш поширених хвороботворних алелів, так і протоколами для сканування/секвенування повної послідовності гену. Однак, навіть найбільша панель ТБРМ мутацій не може виявити всі МВ алелі в більшості населення.

Аналіз мутацій може використовуватися для підтвердження діагнозу МВ у осіб з типовою клінічною картиною. Але слід пам'ятати, що мутації в гені ТБРМ можуть:

- А. призводити до МВ;
- В. бути пов'язані з ТБРМ-пов'язаними певними розладами;
- С. не мати клінічних наслідків;
- Д. бути невідомими або невизначеними щодо клінічної релевантності.

Таблиця 2

Приклади ТБРМ мутацій і їх зв'язку з клінічними наслідками

Група мутацій	Приклади
А. спричиняють МВ	F508del, R553X, R1162X, R1158X, 2184delA, 2184insA, 3120+1GNA, I507del, 1677delTA, G542X, G551D, W1282X, N1303K, 621+1GNT, 1717-1GNA, A455E, R560T, G85E, R334W, R347P, 711+1GNT, 711+3ANG*, 1898+1GNA, S549N, 3849+10kbCNT, E822X, 1078delT, 2789+5GNA, 3659delC, R117H-T5 (*), R117H-T7 (*), D1152H (*), L206W (*), TG13-T5 (*)
В. асоційовані з ТБРМ-пов'язаною патологією	R117H-T7(*), TG12-T5(*), R117H-T5 (*), D1152H (*), TG13-T5 (*), S997F, R297Q (*), L997F, M952I, D565G*, G576A*, TG11-T5 (**), R668C-G576A-D443Y, R74W-D1270N
С. такі, що не мають клінічної значимості	I148T, R75Q, 875+40A/G, M470V, E528E, T854T, P1290P, 2752-15G/C, I807M, I521F, F508C, I506V, TG11-T5**
Д. невідома або невизначена клінічна релевантність	В основному місенс-мутації***

(*) – мутації, які можуть належати або до групи А чи групи В;

(**) – мутації, які можуть належати або до групи С чи групи В;

(***) – деякі загальні послідовності (місенс) варіанти з субклінічними молекулярними

наслідками (наприклад M470V) може взаємодіяти відокремлено від тієї ж хромосоми і чинять сильніший, сукупний фенотипический ефект. Такі поліваріантні гаплотипи можуть бути потенційно хвороботворні.

Аналіз мутацій не є відповіддю на всі діагностичні питання: клініцист, який має інтерпретувати і використовувати його має розуміти обмеження та роль цього дослідження в контексті клінічних умов.

Таблиця 3

Класифікація ТРБМ мутацій

Клас мутацій	Молекулярний дефект ТРБМ протеїну	Тип мутації	Функціональне значення
I	Дефектний синтез	Нонсенс Зсув рамки зчитування Сплайс-мутація	Втрата ТРБМ функції
II	Дефектний процесінг і дозрівання	Місенс	Втрата ТРБМ функції
III	Дефектна регуляція	Місенс	Втрата ТРБМ функції
IV	Дефектна провідність	Місенс	Залишкова експресія і функція
V	Знижена функція/синтез	Дефект сплайсінга Місенс-мутації (e.g. A455E)	Залишкова експресія і функція

Приклади мутацій класів I, II чи III:

G542X, R553X, W1282X, R1162X, E822X, 621+1GNT, 1717-1GNA, 1078delT, 711+1GNT, 1525-1GNA, 2751+2TNA, 296+1GNC, 17179TNC, 3659delC, F508del, I507del, N1303K, S549N, G551D, R560T, S549I, S549R, S945L, H1054D, G1061R, L1065P, R1066C, R1066M, L1077P, H1085R, V520F, R560S, Y569D.

Приклади мутацій класів IV чи V:

R117H, R334W, R347P, 3849+10kbCNT, 2789+5GNA, A455E, R117C, R117P, R117L, D1152H, L88S, G91R, E92K, Q98R, P205S, 3272-26ANG, IVS8-T5, D565G, G576A, 4006-1GNA, 621+3ANG, 711+3ANG.

Таким чином, фенотип МВ обумовлений ТРБМ генотипом, а також іншими генетичними та екологічними чинниками. Пацієнти, гомозиготні за мутаціями III класу ТРБМ мутацій, порівняно з пацієнтами, які несуть принаймні одну ТРБМ мутацію класів IV-V, як правило, мають менш тяжкий перебіг захворювання. Категоризація ТРБМ мутацій в п'ять класів – це предмет для дослідження, який не є засобом передбачення клінічного прояву захворювання для окремих пацієнтів. Таким чином, генотип/фенотип кореляції ТРБМ мутацій можуть бути корисні на рівні вивчення асоціацій серед населення, але їх не слід використовувати для визначення прогнозу перебігу захворювання у окремих пацієнтів.

Пацієнти, які мають в обох алелях мутації класу III, характеризуються недостатньою функцією підшлункової залози, в той час, як ті, що мають принаймні одну з ТРБМ мутацій класів IV-V мають високу ймовірність мати збережену функцію підшлункової залози. Такі пацієнти, як правило, мають кращий нутритивний статус, але також мають значний ризик розвитку панкреатиту.

Коментар робочої групи:

Генетичне тестування мутацій в гені ТРБМ в Україні проводиться в Референс-центрі з молекулярної діагностики МОЗ України (панель з 14 мажорних мутацій), в Інституті спадкової патології НАМН України м.Львів (панель з 23 мажорних мутацій) та ОКЗ

«Міжобласний центр медичної генетики і пренатальної діагностики» (м.Кривий Ріг) (2 мажорні мутації). Атестація лабораторій на право проведення досліджень проводиться регулярно в установленому порядку. З 2013 року в Україні впроваджена програма зовнішнього контролю якості молекулярно-генетичних досліджень – програма міжлабораторних порівнянь результатів «Молекулярна генетика», в рамках якої передбачена панель мажорних мутацій в гені ТРБМ. Розширений екзонний ДНК аналіз в Україні в державних установах не проводиться.

ІНШІ ТЕСТИ

Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. S. Alexander et al. Endorsed by the Medicines Management Board of Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. 2014

Недостатність екзокринної функції підшлункової залози визначається шляхом визначення активності фекальної панкреатичної еластази 1.

Проведення лабораторного дослідження активності фекальної панкреатичної еластази 1 здійснюють не раніше 3-го дня життя у доношених новонароджених і не раніше 2 тижнів життя у недоношених новонароджених.

Критерії оцінки результатів визначення активності фекальної панкреатичної еластази 1:

Норма – більше 200 мкг/г кала;

Помірна панкреатична недостатність – 100 – 200 мкг/г кала;

Тяжка панкреатична недостатність – менше 100 мкг/г кала.

Застосування замісної терапії панкреатичними ферментами не впливає на результат визначення активності фекальної панкреатичної еластази-1

ПОВІДОМЛЕННЯ ДІАГНОЗУ МВ

European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Alan R. Smyth et al., 2014

Мінімально прийнятні стандартні вимоги для повідомлення пацієнта із симптомами про діагноз МВ:

- а) Про позитивний результат діагностичного тесту на МВ слід повідомляти негайно (ідеально протягом 24 годин).
- б) Пацієнт або батьки/опікуни повинні отримати чітку інформацію про захворювання, в письмовій або усній формі, повинен бути наданий доступ до електронних джерел системи охорони здоров'я або національної організації пацієнтів. Повинна бути надана контактна інформація відповідного центру МВ (згідно із стандартами надання допомоги пацієнтам із вперше встановленим діагнозом МВ у кожній країні).
- в) Повинне бути запропоноване генетичне консультування, а також контактні дані клінічної генетичної служби. Такі заходи сприятимуть попередженню МВ у осіб із уражених родин, в тому числі у їх родичів, для яких може бути підвищеним ризик захворювання.
- г) Для оцінки розуміння родиною ситуації повинна бути призначена наступна зустріч (не пізніше, ніж через один тиждень), і надана контактна інформація центру МВ.
- д) Пацієнтам та батькам/опікунам повинна бути надана рекомендація щодо інших джерел інформації, зокрема в інтернеті.
- е) Під час першої зустрічі після встановлення діагнозу пацієнтам та батькам/опікунам повинна бути надана інформація про можливу модель майбутньої клінічної допомоги.

Коментар робочої групи:

В Україні генетичне консультування родин, де є пацієнт з МВ, проводиться в регіональних

медико-генетичних центрах за місцем проживання.

ДОПОМОГА ТА СПОСТЕРЕЖЕННЯ ДЛЯ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ

Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. Drucy Borowitz et al., 2009

Немовлята, яким встановили діагноз МВ у зв'язку з непрохідністю меконію при народженні або через наявність клінічних симптомів, повинні спостерігатись і лікуватись, як пацієнти з аналогічними гострими станами.

Немовлят з діагнозом МВ, встановленим завдяки неонатальному скринінгу, відносять до групи «пре-симптоматичні», «безсимптомні» або «субклінічний МВ». Тим не менш, багато з них мають клінічні прояви на першому місяці життя. Більшість немовлят, виявлених через неонатальний скринінг, знаходяться в небезпеці за деякими ускладненнями захворювання, включаючи гиперелектролітемію, недостатність підшлункової залози і ураження бронхо-легеневої системи (5).

Перше відвідування

Немовлята з діагнозом МВ, встановленим завдяки неонатальному скринінгу, часто здаються батькам повністю здоровими, і діагноз, ймовірно, буде несподіваним. Психосоціальний вплив діагнозу МВ на сім'ю повинен бути ретельно розглянутий під час першого відвідування лікаря. Немовлята з діагнозом МВ, встановленим завдяки неонатальному скринінгу, повинні відвідати акредитований центр з догляду за пацієнтами з МВ в перші 24 - 72 години після постановки діагнозу (від 1 до 3 робочих днів при відсутності явних симптомів). При початковому візиті повинно бути достатньо часу для сім'ї отримати та зрозуміти всебічну інформацію щодо догляду за дитиною з МВ. Тривалість першого візиту, можливо, буде складати біля 2 годин прямого часу спілкування між командою медичної допомоги та сім'єю; однак тривалість візиту і кількість інформації повинні бути налаштовані для потреб кожної родини.

Найбільш важливі питання, які повинні обговорюватися (на основі експертної думки) у центрі МВ :

- Емоційний стан сім'ї і рівень інформованості про МВ
- Як був встановлений діагноз МВ
- Основні генетичні поняття
- Найскладніші факти про хворобу:
 - В даний час МВ – захворювання, що скорочує життя
 - Більшість чоловіків з МВ є безплідними
 - МВ є хронічним станом, що вимагає постійного щоденного догляду
- Загальний опис симптомів МВ і що їх обумовлює
- Концепція догляду з боку команди спеціалістів
 - Батьки та лікар первинної ланки медичної допомоги є частинами команди
 - Фонд МВ, як частина команди
- Необхідність отримати інформацію про МВ з надійних джерел:
 - Команда медичної допомоги хворим на МВ
 - Сайт Фонду МВ (www.cff.org)
 - Пояснить, що неправильна і застаріла інформація про МВ зустрічається дуже часто (наприклад, від друзів і сім'ї, в книгах, і в Інтернеті)
- Дайте сімейну надію
 - Тривалість життя людей з МВ неухильно зростає
 - Багато нових методів лікування активно вивчаються
 - Вони, ймовірно, будуть мати прямий ефект на хворобу дитини або його

чи її життя

- Тому профілактика ускладнень особливо важлива зараз
- Ось чому ми повинні спостерігати дитину в клініці; потрібно розглянути можливість видати родині копію Рекомендацій з моніторингу, лікуванню та догляду за дитиною

- Контакти для зв'язку з приводу питань або проблем; планування наступного візиту

Зневіра, гнів, занепокоєння про новий діагноз може бути присутнім і сприйняття інформації може бути проблемою (6). Сім'ї мають бути заохочені запросити інших членів родини та інших осіб, які зможуть допомогти, для участі в початковому відвідуванні для надання допомоги для сприйняття інформації, а також щоб забезпечити емоційну підтримку. Надання чіткої точної базової інформації в чутливій, чуйній і позитивній манері є ключовим компонентом візиту (7). Інформація повинна бути представлена в різних форматах (наприклад, усному, письмовому та аудіовізуальному) і переглядатися на подальших відвідуваннях. Запровадження інших лікарів, медсестер, дієтолога, фізіотерапевта і соціального працівника має відбуватися в один із перших двох візитів. Це дозволяє впровадити ключові компоненти харчування і очищення дихальних шляхів, а також зміцнити розвиток відносин з членами команди. Генетичний консультант повинен зустрітися з сім'єю при початковому візиті або в інший візит в перші 2 місяці після встановлення діагнозу, щоб обговорити більш детально, як мутації в гені ТРБМ спричиняють МВ і які наслідки для інших членів сім'ї. Ключова роль, яку відіграють батьки і основний лікар (лікар первинної ланки медичної допомоги) як частини команди, повинна бути підкреслена при перших відвідуваннях.

Модель спільного догляду має бути метою, з регулярним і відкритим тристороннім зв'язком між сім'єю, лікарем первинної ланки медичної допомоги і спеціалістами центру МВ.

European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Alan R. Smyth et al., 2014

Пацієнт із діагнозом МВ повинен отримати негайний доступ до спеціального центру МВ, здатного надавати міждисциплінарну допомогу, яка відповідає стандартам допомоги, прийнятим ECFS.

Який максимально прийнятний вік дитини на день, коли після постановки діагнозу при НС його вперше оглядає команда фахівців з МВ?

Більшість дітей із підтвердженим діагнозом МВ, виявленим в межах неонатального скринінгу, повинні бути оглянуті командою спеціалістів із МВ до 35 дня життя, і не пізніше 58 днів після народження. Якщо у програмі постійно порушуються зазначені терміни, слід переглянути протокол і втілити іншу стратегію.

Які мінімальні стандарти допомоги та спостереження для пацієнтів із симптомами, характерними для МВ, і межовим/ сумнівним рівнем хлориду в поті?

Пацієнти, яким поставлено можливий діагноз МВ, та із сумнівним рівнем хлориду в поті, з однією мутацією або без виявлених мутацій, повинні отримати доступ до спеціального центру МВ для необхідного оцінювання. Важливо, щоб такі пацієнти отримували довгострокову допомогу. Спостереження в іншій клініці, ніж клініка МВ, може бути прийнятним у співпраці зі спеціальним центром МВ. Допоміжні тести можуть підтвердити діагноз МВ через виявлення фенотипу хвороби другого органу, такої як недостатність підшлункової залози (фекальна панкреатична еластаза), вроджена білатеральна аплазія сім'явиносної протоки у чоловіків, ураження легенів або синусити, або через виявлення аномалії іонних каналів.

Ці пацієнти підлягають уважному спостереженню щодо розвитку ускладнень і введення необхідної терапії. Пацієнти із сумнівним діагнозом МВ мають бути обстежені фахівцем із МВ. У випадках із межовим / сумнівним результатом потової проби подальші електрофізіологічні

дослідження (носова різниця потенціалів, вимірювання короткозамкнутого інтестинального струму), якщо є можливість, повинні бути проведені.

Коментар робочої групи:

На момент розробки даної адаптованої клінічної настанови електрофізіологічні дослідження в Україні не проводяться.

Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. S. Alexander et al. Endorsed by the Medicines Management Board of Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. 2014

Що відбувається, коли результати скринінгу новонароджених не ясні?

Якщо нелегко поставити діагноз після позитивного скринінгу новонароджених, існує два сценарії. В даний час відсутній чіткий глобальний або національний консенсус щодо подальшого дослідження / лікування таких дітей. У Великобританії йде процес узгодження методом експертного оцінювання. До тих пір, поки керівні принципи відсутні, наше лікування буде полягати в наступному:

1. Межова потова проба (30 - 60 ммоль/л) при мутації гена, рівній нулю або одиниці:
 - Ми б повідомили батькам, що ми не можемо бути впевненими на даний момент, але найімовірніше, що це МВ, і в даний час, у зв'язку з цим, найбезпечнішим є лікування дитини.
 - Запит повного ТРБМ секвенування *без зволікання*.
 - Недостатність підшлункової залози в цій групі зустрічається рідше, але, якщо присутній, діагноз МВ є досить імовірним.
 - Подальше спостереження повинно бути таким самим, як для підтвердженого МВ, включаючи регулярні візити до клініки МВ, бронхоскопію віком 3-х місяців, і щорічну вакцинацію проти грипу після досягнення 6-місячного віку.
 - Можливий вимір назальної трансепітеліальної різниці потенціалів під час бронхоскопії.
 - *Консультант приймає рішення* про негайну реєстрацію дитини в Реєстрі МВ.

Коментар робочої групи:

В Україні проведення бронхоскопії у 3-місячному віці при підозрі щодо МВ не рекомендоване, оскільки має низьку діагностичну цінність, а вимір назальної трансепітеліальної різниці потенціалів не проводиться.

2. Нормальна потова проба при 2-х мутаціях, принаймні одна з яких має невизначене значення (www.cftr2.org); в даний час доступні найбільш поширені мутації, але база даних буде рости):
 - Існує цілий ряд мутацій у цій невизначеній категорії. Найбільш часто в даному сценарії зустрічається R117H / 7T (якщо повідомляється про мутацію R117H, завжди перевіряйте наявність варіанта 7T / 5T, в іншому випадку з'ясуйте в лабораторії).
 - R117H / 5T призводить до низьких рівнів функції ТРБМ і вважається діагностуючою мутацією;
 - R117H / 7 T призводить до різних показників, і, таким чином, часто зустрічається в популяціях без МВ в поєднанні з F508del, що не є абсолютно діагностуючим показником. У деяких пацієнтів із цією мутацією є МВ, як правило, при панкреатичній достатності, а в інших пацієнтів його немає.
 - 9T майже ніколи не зустрічається спільно з R117H, тому якщо у звіті лабораторії зазначено: F508del / R117H і 9T / 5T, то R117H і 5T пов'язані (що іноді називається *in cis*), а 9T може не братися до уваги. Отже, у дитини діагностуюча мутація 5T.
 - Відверто повідомте про діагностичну дилему батькам; їм буде важко, але це краще, ніж помилково призначити діагноз і приректи дитину на довге лікування.

- Дані, отримані із США / Канади, дозволяють припустити, що повторення потових проб із 6-місячним інтервалом протягом перших кількох років життя визначить дітей, у яких Cl- збільшується в межевому діапазоні та які більше схильні до ризику виникнення проблем, пов'язаних з МВ.
- Такі діти спостерігаються у спеціалізованій пульмонологічній клініці, з мазками при кашлі та потовими пробами на додаток до моніторингу зростання. Батьки отримуватимуть знання про фізіотерапію, хоча їм не пропонуватимуться регулярні заняття; таке положення змінюється в разі, коли з'являються респіраторні симптоми або позитивні культури. Дітей буде переведено до клініки МВ, якщо розвиток симптомів дозволяє припустити МВ.
- Бронхоскопія в цей момент не виконується, хоча таку можливість можна розглядати в будь-який момент.
- Найімовірніше, в цих випадках назальна різниця потенціалів буде нормальною, хоча її необхідно брати до уваги, якщо планується бронхоскопія.

A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis, S.J. Mayell et al., 2009

1. Немовля з одним або більше підвищених результатів вимірювання рівня IPT та сумнівним результатом потової проби (рівень Cl- ≥ 30 і < 60 ммоль л-1) вимагає оцінки та огляду фахівцем в спеціалізованому центрі з муковісцидозу (з кількістю пацієнтів більше ніж 50).
2. Немовля з двома генними мутаціями в гені ТРБМ (один з яких має неясну клінічну значимість) і нормальним результатом потової проби вимагає оцінки та огляду фахівцем в спеціалізованому центрі з муковісцидозу (з кількістю пацієнтів більше ніж 50).
3. У цих випадках (дітей від п.п. 1 і 2) потову пробу необхідно повторити в центрі з відповідним досвідом (кількість тестів у рік більше 150) згідно затвердженій методики вимірювання хлоридів поту.
4. Немовлята з п. 1, які отримали нормальний результат потової проби в акредитованому центрі (вміст Cl- поту < 30 ммоль л-1), не вимагають подальших клінічних спостережень (негативний результат скринінгу).
5. Повний аналіз гена ТРБМ (секвенування) повинен бути зроблений дітям з двома сумнівними результатами потової проби і однією або жодною мутацією, знайденою в гені МВTR.
6. Немовлята з одним або більше підвищеним результатом вимірювання IPT, з однією мутацією в гені ТРБМ і нормальною потовою пробою (Cl- < 30) не вимагають повного аналізу гена.
7. Немовлята з одним або більше підвищеним результатом вимірювання IPT, однією мутацією в гені ТРБМ і нормальною потовою пробою (Cl- < 30) не потребують виклику в МВ клініку (негативний результат скринінгу). Подальше консультування щодо визначення статусу носія необхідно проводити в медико-генетичному закладі.
8. Немовлята з двома сумнівними результатами потової проби потребують детальної оцінки, базової для респіраторних захворювань дихальних шляхів (культури і рентгенограма грудної клітини). Подальші дослідження можуть бути проведені, як визначено для певної клінічної ситуації (наприклад, рентгенограма грудної клітини, КТ і бронхоскопія).
9. Немовлята з двома сумнівними результатами потової проби потребують детальної оцінки, базової для нереспіраторного захворювання (визначення активності фекальної еластази). Інші дослідження за клінічними показаннями.
10. Немовлята з двома сумнівними результатами потової проби і клінічними ознаками, що підтримують діагноз МВ, повинні регулярно спостерігатись в спеціалізованому МВ центрі.
11. Немовлята з двома сумнівними результатами потової проби та однією чи жодною мутацією в гені ТРБМ і без клінічних ознак МВ повинні бути направлені для подальшого обстеження в центр з відповідним досвідом.
12. Немовлята з двома сумнівними результатами потової проби, однією або жодною мутацією в гені ТРБМ і без клінічних ознак МВ і доказів дефекту транспорту іонів необхідно спрямувати на подальше тестування в спеціалізованій МВ центр.

13. Всі діти з двома сумнівними результатами потової проби, однією або жодною мутацією в гені ТРБМ і без клінічних ознак МВ повинні бути оглянуті фахівцем в МВ центрі з повтором потової проби через 6-12 місяців.
14. Немовлята з двома мутаціями в гені ТРБМ (як п.2), але з нормальною потовою пробєю (принаймні, одна з яких виконана в центрі з достатнім досвідом, відповідно до п. 3), повинні отримати докладну клінічну оцінку (як п.8 і п.9).
15. Немовлята зі змінами двох ТРБМ гена (як твердження 2), з нормальною потовою пробєю і клінічними ознаками МВ повинні регулярно обстежуватись за в спеціалізованому МВ Центрі.
16. Немовлята з двома мутаціями в гені ТРБМ (як п.2), але з нормальною потовою пробєю і без клінічних ознак МВ, слід направити для подальшого дослідження фізіологічного дефекту в центр з відповідним досвідом.
17. Немовлята з двома мутаціями в гені ТРБМ (як п.2), але з нормальною потовою пробєю і без клінічних ознак МВ, але з доведеними ознаками аномального іонного транспорту, повинні мати регулярне спостереження фахівця в МВ центрі.
18. Немовлята з двома мутаціями в гені ТРБМ (як п.2), але з нормальною потовою пробєю і без клінічних ознак МВ повинні бути під спостереженням в спеціалізованому МВ центрі з повтором потової проби через 6-12 місяців.
19. Клініко-демографічна інформація про всіх немовлят з сумнівними результатами діагностики повинна бути введена в базу даних або реєстр (за згодою батьків або опікуна).

ДИСПАНСЕРИЗАЦІЯ

Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. Drucy Borowitz et al., 2009

Сім'ї будуть робити численні відвідування їх лікуючого лікаря і Центру МВ протягом перших 2 років життя: стандартні педіатричні відвідування віком від 1 до 2 тижнів, і в 2, 4, 6, 9 і 12 місяців протягом першого року життя; відвідування центру МВ повинні бути один раз в місяць протягом перших 6 місяців, і кожні 1-2 місяці в наступні 6 місяців життя. Ці відвідування повинні доповнювати один одне, тому що медичні задачі на ділянках первинної та високоспеціалізованої медичної допомоги відрізняються.

Рекомендації щодо рутинного моніторингу та по догляду за немовлятами з діагнозом МВ														
ВІК НА ВІЗИТІ→	День потової проби	24-48 годин XXXXX	Через 1 тиждень або 1 місяць	2 місяці*	3 місяці*	4 місяці*	5 місяців*	6 місяців	8 місяців	10 місяців	1 рік	Кожні 2-3 місяці на 2 році життя		24 місяці
↓МАНІПУЛЯЦІЇ								Деякі центри планують чергові візити на 7,9,11 місяцях життя						
ДАТА ПРОВЕДЕННЯ→														

ОСОБЛИВОСТІ ОГЛЯДУ

Загальний аналіз крові з повною формулою														
АСТ/АЛТ/ГГТ/білірубин, лужна фосфатаза														
НАВЧАННЯ														
Контроль інфекцій														
Заповнення бланку "Кому телефонувати - куди їхати"			будь-який візит											
Згода на обробку даних для реєстру			будь-який візит											
Обговорити клінічні дослідження			С	С	С						С			С
Інструкції з правильної харчової поведінки						будь-який візит			будь-який візит			на 2х візитах		
Посилання джерела інформації для громадськості з приводу харчування			С	С	С	С	С	С	С	С	С	С	С	С
Навчання техніці очищення дихальних шляхів														
Навчання запобігати пасивному курінню														
Генетична консультація	На одному з цих візитів							С			С			

МВ – муковісцидоз, ПД – первинна допомога, Х – робити при кожному візиті, С – розглянути під час візиту;

* – в деяких випадках догляд може бути спільним з ПД; немовлят, що погано набирають масу тіла, необхідно оглядати частіше; стабільні немовлята можуть бути оглянуті раз на 6 тижнів

- ¹ – Починати замісну ферментну терапію потрібно при показниках фекальної еластази <200 µg/g, коефіцієнт поглинання жиру <85%, або 2 CFTR мутацій, пов'язані з недостатністю підшлункової залози;
- ² – багато центрів включають оксиметрію; пульсоксиметрія повинна бути виконана у дітей з гострими респіраторними симптомами;
- ³ – рутинна імунізація може проводитись співробітниками закладів первинної медичної допомоги; палівізумаб може прийматись у відповідному сезоні; вакцинацію проти грипу слід проводити у відповідному сезоні у дітей після 6 місячного віку;
- ⁴ – перевірте функцію підшлункової залози, наприклад, фекальну еластазу, якщо пацієнти при наявності мутацій, пов'язаних з нормальною функцією підшлункової залози втрачають вагу або мають симптоми з боку ШКТ;
- ⁵– бактеріальні посіви можуть бути виконані більш часто, якщо пацієнт має симптоми;
- ⁶– рівні вітамінів оптимально перевіряти через 1 - 2 місяців після початку споживання вітамінів; переконатися, що споживання фтору є адекватним або додати фтор до харчування;
- ⁷– АСТ - аспаратамінотрансфераза, АЛТ - аланінамінотрансфераза, ГГТ- гамма-глутамілтрансфераза.

Економічні питання.

Незважаючи на часті візити в клініку в ранньому віку, вартість догляду за дітьми з діагнозом МВ, що був встановлений методом неонатального скринінгу, нижче, ніж для тих, чий діагноз встановлений після початку симптомів (8).

European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Alan R. Smyth et al., 2014

Клінічні процедури

- Діти 5-річного віку та молодші завжди проходять зважування в нижній білизні, а діти, старші за 5 років, зважуються в легкому одязі. Зріст усіх дітей вимірюється на ростомірі. Окружність голови повинна вимірюватися в дітей до однорічного віку.
- Функція легенів дітей 4-5 років вимірюється стандартним спірометром. Насичення киснем у всіх дітей вимірюється пульсовим оксиметром.
- Сеча перевіряється на глюкозу; якщо дитина втратила у вазі або якщо вона приймає стероїди перорально, тоді слід також виміряти кров'яний тиск.
- Завжди проводиться відбір проб мокротиння та кашлю для мікробіологічних досліджень. Тільки проба мокротиння відправляється на визначення нетуберкульозної мікобактерії (оскільки на НТМ - проби від кашлю завжди негативні).

Коментар робочої групи:

На момент розробки даної адаптованої клінічної настанови в Україні питання організації Центрів МВ поки формуються. Водночас слід зазначити, що досвід роботи таких центрів в інших країнах є корисним і може бути врахованим при організації центрів МВ в Україні та складанні планів ведення пацієнтів з МВ. Тому робоча група вважає доцільним навести інформацію щодо проведення заходів з диспансеризації пацієнтів з МВ у Великобританії.

Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. S. Alexander et al. Endorsed by the Medicines Management Board of Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. 2014

Річний огляд

Приблизно до дня свого народження всі пацієнти проходять повний клінічний огляд для оцінювання прогресу за минулий рік. Річний огляд проводитиметься на підставі виконання протягом одного дня у відділенні, де всі консультації та обстеження проводитимуться між 10-00 і 15-00. Члени сім'ї можуть повернутися через 4-6 тижнів (або можуть пройти огляд в одній із клінік за програмою спільного догляду) до свого призначеного консультанту, в якого будуть усі готові результати і який узгодить із ними план подальших дій і напише звіт про виконану роботу.

Якщо хто-небудь опиниться на стаціонарному лікуванні, їх річний огляд здійснюється під час прийому (зазвичай беруться проби крові на 2 день із рівнями аміноглікозиду й інші заходи, наприклад, рентген грудної клітки та звичайне вимірювання функції легенів на 9-10 день). Також у пацієнтів, що регулярно відвідують лікарню для лікування, завжди беруться проби крові для річного огляду, щоб їм не доводилося повторювати цю процедуру у клініці.

Діти перевіряються за такими пунктами:

- Заповнення медичною сестрою анкети щодо кількості курсів внутрішньовенних і пероральних антибіотиків, звичайних симптомів та результатів мікробіології.
- Оцінка харчування - включаючи письмовий звіт дієтолога про існуючий режим харчування. Заповнюються показники маси, зросту, швидкості зростання й індексу маси тіла (ІМТ).
- Оцінка фізіотерапевтом методів очищення дихальних шляхів, режимів фізичних вправ і вдихуваних ліків. За необхідності, обговорюються питання пози тіла та нетримання сечі при

стресі.

- В даний час усім пацієнтам пропонується прийом у Клінічного психолога як частина їх річного огляду. Під час такого неформального обговорення питань фахівець сподівається з'ясувати наявність будь-яких проблем, які члени сім'ї хотіли б більш детально обговорити, та призначити їм зустріч після річного огляду. Якщо родини вже зустрічаються із психологом, їм не знадобиться зустріч із психологом під час річного огляду, якщо вони не забажають призначити зустріч заздалегідь.

Дослідження

- *Повна перевірка функції легенів* (включаючи плетизмографію) дітей, старших за 6 років. Перевірка реакції на бронхорозширення здійснюється для особливих хворих за необхідності.
- *Показник / індекс легеневого очищення (ПЛО)*. Дане обстеження вимагає пасивного співробітництва, і його можна провести на будь-якій стадії робіт / обстежень. Під час перевірки від дитини вимагається тільки дихати, як зазвичай, через маску або наконечник / трубку. Перевагами даного тесту є
 - (а) він неінвазивний (безкровний),
 - (б) від дитини вимагається тільки пасивне співробітництво,
 - (в) нормальний показник, в основному, однаковий у всій віковій групі,
 - (г) є більш чутливим, ніж спірометр, для визначення хвороби на її ранніх стадіях.

Даний метод тесту також часто використовується як метод досліджень. Якщо в дитини спостерігається грубе порушення при обструктивній спірометрії, проведення тесту займе багато часу, та дитина сильно втомиться. У цьому випадку такий тест не дасть багато додаткової інформації, тому слід спочатку обговорити питання з консультантом.

Залежно від вищевикладеного, перевірка ПЛО повинна включатися в річну оцінку і ми маємо намір проводити такі тести в усіх дітей віком 5 років і старших. Також даний тест є дуже корисним для дітей, у яких спірометрія очікується «невисокого рівня», і ми можемо виміряти ПЛО у дітей 4-5 річного віку. Якщо дане припущення виявиться правильним, ПЛО може розкривати факт, що функція легенів у дітей дійсно низька. Чим вище ПЛО, тим гірший рівень периферійного змішування газів.

Нормальним показником є <7.1, а надзвичайно ненормальним показником є рівень, вищий за 10 (у нас не було випадків > 12).

Для дитини старшого віку зі слабкою функцією легенів також немає сенсу проводити перевірку ПЛО.

- *Сканування вентиляції* проводиться у немовлят, у яких за віком неможливе проведення звичайної перевірки функції. Дане сканування проводиться у відділенні радіології.
- *Результати рентгенографії грудної клітки* не беруться до уваги, але ми записуємо зміни та різницю порівняно зі знімками минулого року.
- *Ультразвукове дослідження печінки та селезінки*. УЗД печінки проводиться в усіх дітей 5-річного віку і старших з інтервалом через рік (тобто віком 5, 7, 9, 11, 13, 15 років). УЗД повинно проводитися у будь-якого пацієнта з пальпованою печінкою / селезінкою або при результатах перевірки функції легенів, що не відповідають нормі (в разі перевищення верхнього показника нормальної функції вдвічі). Якщо результати УЗД показали невідповідність нормі або є інша патологія печінки (гепатоспленомегалія, показники аналізу крові), УЗД повторюється щороку. УЗД проводиться без необхідності дитини голодувати для зручності УЗД. В такому випадку єдиною незручністю є неякісна візуалізація жовчного міхура. Це не матиме значення, якщо в дитини немає незвичайних болів у цій області, в іншому випадку (якщо болі є) необхідно шукати камені в жовчному міхурі (жовчовивідних шляхах).

Перевірка щільності кісткової тканини (сканування двофотонною рентгенівською абсорбціометрією (ДФРА - DEXA)) проводиться через кожний рік у всіх дітей 8-річного віку і старших (наприклад, у дітей 8, 10, 12, 14, 16-річного віку). Особливо важливо проводити

перевірку в пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку низької щільності кісткової тканини. До таких пацієнтів відносяться також ті, хто часто приймає стероїди перорально (особливо із хронічним алергічним бронхолегеневим аспергільозом (АБЛА)), і такі, які приймали інгаляційно великі дози кортикостероїдів, і будь-які пацієнти, які приймають інсулін і з припустимим показником Обсягу форсованого видиху - ОФВ₁<50%. В разі отримання патологічних результатів перевірка повторюватиметься щорічно.

- *Тести на переносимість перорального прийому глюкози* не проводяться регулярно в усіх пацієнтів, але щорічне проведення таких тестів повинно враховуватися в деяких пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку пов'язаного з МВ діабету. Ми можемо прийняти рішення проводити систему постійного моніторингу рівня глюкози вдома для всіх пацієнтів 12 та 15-річного віку в якості процедури скринінгу (припускаючи, що перевірку не було проведено в недавньому минулому).
- *Мазок мокротиння та кашлю* для мікробіологічного посіву, і тільки пробу мокротиння на НТМ.
- *Проба крові*. 15 мл проба крові відбирається з такою метою:
 - Повний аналіз крові (з кількістю лейкоцитів і лейкоцитарною формулою)
 - Вивчення тромбоутворення
 - Визначення рівня електролітів і креатиніну
 - Визначення рівня С-реактивного білка
 - Визначення рівня кальцію, магнію та фосфору
 - Оцінка функції печінки (АСТ (аспартатамінотрансфераза), АЛТ (аланінамінотрансфераза), АЛП (лужна фосфатаза), ГТ (γ-глутаматтрансфераза))
 - Визначення рівня глюкози та глікозильованого Нb не натщесерце
 - Визначення рівня вітамінів А, D та Е
 - Визначення рівня феритину сироватки крові
 - Визначення рівня IgG, IgA, IgM
 - Визначення рівня IgE
 - Кадіоалергосорбентний тест Аспергілус (специфічні IgE)
 - Аспергілус IgG

Облік лікарських засобів:

Аміноглікозиди (Тобраміцин, Амікацин)

- Концентрація препарату у крові до прийому чергової дози досягається через 23 години після першого прийому (тобто до другої дози внутрішньовенно). У разі знаходження в необхідному діапазоні повторити через тиждень, а потім ще через тиждень, при тритижневому прийманні антибіотиків. *Внутрішньовенно Поліміксин* (Колістин)
- Один раз на тиждень контроль сечовини й електролітів.

Хлорамфенікол

Тричі на тиждень контроль лейкоцитів зазвичай не потрібен доти, поки курс не перевищить двох тижнів.

Лінезолід

Щотижня повний аналіз крові.

Вориконазол

Щомісяця печінкова проба та повний аналіз крові.

Ітраконазол

Щомісяця печінкова проба.

Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European Consensus, Kerem E. et al. 2005

Антропометричні вимірювання: у дітей молодшого віку під час кожного візиту необхідно виконувати вимірювання маси (у кілограмах), зростання або довжини (в метрах) і окружності голови (в сантиметрах). Ці значення слід реєструвати для подальшої оцінки росту і змін до

нутритивного статусу, а також для порівняння з нормативними показниками [16]. Значення слід реєструвати в перцентилях (відсоток від нормальних значень для даного віку), або в показниках стандартного відхилення (SD), або в Z-балах. Маса-ростовий показник, співвідношення маси і росту тіла по відношенню до належних за віком, виражені у відсотках, часто використовуються для оцінкинутритивного статусу дітей, хоча надійність цих показників викликає сумнів [17]. При обстеженні дітей також слід складати перцентильні діаграми індексу маси тіла (ІМТ), які сприяють більш точній оцінцінутритивного статусу, особливо у низькорослих пацієнтів. За наявності кіфозу, який може розвиватися у деяких пацієнтів, для розрахунку ІМТ використовується максимальний з зареєстрованих показників зростання. ІМТ слід розраховувати на кожному клінічному візиті для послідовної оцінкинутритивного статусу в динаміці.

Оцінка панкреатичного статусу і кишкового всмоктування: при панкреатичній недостатності (ПН) деякі вимірювання якості інтестинальної абсорбції слід проводити щорічно або більш часто в залежності від клінічних показань. Вимірювання плазмових концентрацій жиророзчинних вітамінів А, D і Е слід виконувати щорічно, оцінку вмісту вітаміну К проводять на підставі вимірів протромбінового часу. Також необхідно оцінювати адекватність ферментної терапії - збір інформації про прийняття ферментів, включаючи дозу, час і спосіб застосування, а також підбір дози панкреатичних ферментів в залежності від кількості жирів, уживаних під час основних і проміжних прийомів їжі [18,19]. При відсутності панкреатичної недостатності у пацієнтів - носіїв генотипів МВ, які достовірно пов'язані з недостатністю її функції [20], необхідні щорічні оцінки панкреатичної функції шляхом визначення фекальної панкреатичної еластази 1 [18,19]. У пацієнтів з генотипами, пов'язаними з тривалим збереженням нормальної функції підшлункової залози, подібні оцінки можуть проводитися рідше.

Раннє спостереження та регулярні катамнестичні оцінки стану печінки і жовчовивідних шляхів повинні включати пальпацію печінки та селезінки під час кожного візиту в центр МВ. Річний огляд (оцінка) має на увазі дослідження біохімічних показників функції печінки (амінотрансферази, білірубін, лужна фосфатаза, гамма-ГТП, альбумін, протромбіновий час, глюкоза) і повною формули клітинних елементів крові для виявлення ознак гіперспленізму.

Ультразвукове дослідження печінки слід проводити щорічно, включаючи бальну оцінку нерівномірності паренхіми печінки, перипортального фіброзу і вузликів у печінці [50,51]. Ультразвукова доплерографія дає інформацію про портальний кровоток. В особливих ситуаціях використовуються додаткові обстеження, включаючи MRCP, ERCP, гепатобіліарну скантіграфію, ендоскопію верхніх відділів ШКТ і біопсію печінки [52]. В оцінці і регулярному контролі пов'язаного з МВ захворювання печінки повинна брати участь мультидисциплінарна група: педіатр або терапевт, гастроентеролог-гепатолог, дієтолог, рентгенолог і досвідчений в області МВ хірург. Центр МВ повинен мати надійні зв'язки з відділенням пересадки печінки.

Дуже важливо мати доступну службу невідкладної допомоги для своєчасної терапії рясних гастроінтестинальних кровотеч, перенесеної в катамнезі склеротерапії або лігування (перев'язки судин).

Пацієнтам старше 10 років з недостатністю підшлункової залози показані щорічні або більш часті (за наявності відповідних показань) формальні оцінки метаболізму глюкози [53]. Пероральний тест толерантності до глюкози є еталонним методом діагностики цукрового діабету і визнаним скринінговим тестом для виявлення діабету, пов'язаного з муковісцидозом [54]. Контроль пацієнтів з підтвердженим діабетом повинен включати вимірювання сироваткового HbA1c. Також необхідні рутинні оцінки поточної лікарської / інсулінової терапії, результатів вимірювань глюкози крові на дому, частоти, часу і причин епізодів гіпоглікемії і гіперглікемії. Потрібні щорічні контрольні огляди для виключення можливих ускладнень. У цих заходах повинен брати участь ендокринолог, який спеціалізується в спостереженні за хворими МВ з цукровим діабетом.

Рекомендується оцінювати в балах мінеральну щільність кісткової тканини (МЩК) > 2 'Z' нижче середніх нормативних вікових значень та/або наявність патологічних переломів протягом дитячого віку, а особливо ретельно - у періоді прискорення кісткового росту, пов'язаного з

пубертатом [58,59]. Мінеральну щільність кісткової тканини і склад тіла слід оцінювати за даними сканування методом подвійної енергетичної рентгенологічної абсорбціометрії (денситометрії). Цей метод повинен бути складовою частиною оцінки нутритивного статусу всіх пацієнтів починаючи з 10-річного віку [16]. На сьогодні не існує єдиної думки з приводу адекватних інтервалів між скануваннями DEXA, проте доведено, що послідовні вимірювання досить корисні для планування ведення пацієнта і визначення консенсус-позиції в майбутньому.

Незважаючи на нормальне харчування і зростання, у дітей з МВ може спостерігатися значне зниження показників МЦК [60]. Факторами вважаються: дефіцит вітамінів D і K; недостатнє надходження кальцію; фізіологічно чи патологічно знижене фізичне навантаження; затримка розвитку в пубертаті; гіпогонадізм; прямі системні ефекти прозапальних цитокінів, що проникають у кров з повітроносних шляхів; інгаляційна і пероральна терапія стероїдами; цукровий діабет, пов'язаний з МВ. Профілактичні стратегії, які є обов'язковою складовою частиною стандартної допомоги хворим МВ, включають щорічні вимірювання вмісту вітаміну D і при необхідності підвищене застосування харчових добавок, а також високомолочну дієту і підтримуючі вагу фізичні навантаження - обидва методи здатні підвищувати МЦК [61,62].

Пубертатний розвиток може затримуватися у хворих на муковісцидоз [15]. Оцінки пубертату за стандартними методиками мають проводитися щорічно починаючи з 10-річного віку. Визначення кісткового віку має бути складовою частиною обстеження кожної дитини з малим зростом або затримкою пубертату.

Майже у всіх пацієнтів з МВ розвиваються захворювання носа та придаткових пазух, часто з симптоматичним перебігом [66]. У всіх центрах МВ повинні бути встановлені зв'язку з ЛОР-відділеннями для обстеження і терапії пацієнтів з тяжкою патологією пазух і поліпами носа. У таких випадках можливі різні підходи до хірургічного лікування - поліпектомія, субмукозна резекція, включаючи ендоскопічну хірургію придаткових пазух, і інші комплексні процедури.

Застосування аміноглікозидів може мати несприятливу дію на 8-у пару черепномозкових нервів. Необхідна доступність аудіометрії для спостереження за пацієнтами з певними порушеннями слуху, такими як втрата слуху на високочастотні звуки, що є раннім індикатором токсичних ефектів аміноглікозидів. Щорічні перевірки слуху повинні бути присутніми в схемі спостереження для всіх пацієнтів, які отримують повторні курси терапії аміноглікозидними антибіотиками. Носові поліпи можуть бути причиною обструктивного апное під час сну, яке, у свою чергу, може призводити до уповільнення збільшення маси.

Статеве здоров'я має велике значення для всіх молодих людей. Всім пацієнтам, здатним до сексуальної активності, необхідно давати загальні відомості про підтримку свого здоров'я. Також потрібні кваліфіковані рекомендації пацієнтам з питань контрацепції, включаючи бар'єрні методи, для профілактики зараження ВІЛ та іншими інфекціями, що передаються статевим шляхом. Додатково слід обговорювати деякі спеціальні аспекти, пов'язані з МВ.

У багатьох жінок з МВ зберігається повноцінна здатність до народження дітей. Однак прогресуюче зниження функції легень і хронічні інфекції призводять до зниження жіночої фертильності. Для жінок з МВ необхідно організувати безперешкодну можливість отримання рекомендацій від фахівців з МВ, включаючи лікаря центру МВ, групу МВ і акушера, який має досвід ведення вагітності у хворих на муковісцидоз, - зв'язок, який повинні мати всі центри МВ. Вагітність значно ускладнюється у хворих з ОФВ1 менше 50% від належного значення, тому досвідчений акушер набуває ключове значення в рамках групи МВ в цьому періоді [67]. Жінок з МВ слід стимулювати щодо попереднього обговорення майбутньої вагітності з членами групи МВ для вироблення відповідних рекомендацій.

Методи візуалізації є важливим аспектом діагностики і терапії пацієнтів з МВ. У першу чергу необхідні візуалізація органів грудної клітки, хоча гастроентерологічні, печінкові і сечостатеві ускладнення МВ також можуть вимагати обстежень методами зображень. Всі центри МВ повинні мати можливість проведення стандартної рентгенографії, КТ-сканування, ультразвукового обстеження, DEXA та ангіографії.

Рентгенографія органів грудної клітки.

Рентгенографія органів грудної клітки має ключове значення для оцінки стану дітей і дорослих з МВ. У міру поліпшення прогнозу при МВ співвідношення наслідків / користі накопиченої радіоактивності вимагає перегляду. Дуже важливо, щоб діти отримували мінімальні дози радіації. Дітям і дорослим з МВ показані щорічні рентгенографії, тоді як додаткові рентгенологічні обстеження слід призначати тільки при обґрунтованих клінічних підозрах щодо несприятливої динаміки стану (наприклад, ділянки ущільнення легеневої тканини, пневмоторакс, АБЛА або незрозумілі респіраторні симптоми). У міру прогресування захворювання легень чутливість рентгенологічного методу до змін в легенях знижується. В даний час застосовуються різні системи оцінки рентгенологічної картини в балах. Ми рекомендуємо використовувати шкалу Northern CF, для якої потрібна тільки наявність мукоїдної форми синьогнійної палички [72].

КТ-сканування.

Комп'ютерна томографія з високою роздільною здатністю (КТВР) є цінним методом визначення поширеності та тяжкості легеневої патології у хворих на МВ. За даними досліджень, КТВР може перевершувати по чутливості рентгенографію грудної клітини при виявленні ранніх ознак та оцінці прогресування захворювання легень [73]. Проте залишається неясним, з якого віку і з якою частотою слід використовувати цей метод. КТ-сканування також має велике значення для діагностики та оцінки атипової мікобактеріальної інфекції та пневмотораксу. КТ-ангіографія може знадобитися для визначення стану колатеральних легневих артерій у випадках кровохаркання і при підозрі на емболію легневих судин. Оцінка патології придаткових пазух носа також вимагає КТ-дослідження.

Ангіографія легень.

Цілодобова доступність служби ангіографії легень і емболізації має вирішальне значення для терапії рясного кровохаркання. Оскільки ця процедура часто потрібна для надання невідкладної допомоги, необхідно забезпечити адекватну можливість термінового виклику.

Методи візуалізації для оцінки шлунково-кишкової і печінкової патології

Стандартні знімки органів черевної порожнини корисні для діагностики синдрому дистальної інтестинальної обструкції. Доступність рентгенологічного дослідження нижніх відділів ШКТ також має велике значення для діагностики і терапії патології цих органів. Клізми з урографіном / гастрографіном часто необхідні для надання невідкладної допомоги і тому повинні бути доступні в будь-який момент. Методи зображення печінки також мають велике значення. Регулярні ультразвукові дослідження потрібні для раннього виявлення патології печінки. При більш складних ураженнях печінки може бути корисним проведення КТ-сканування і / або сцинтиграфії.

Коментар робочої групи

Гастрографін, урографін – торгові назви лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою Діатризоєва кислота.

Патологія сечостатевої системи.

Ультразвукові дослідження сем'явивідних проток (сім'яних канатиків) можуть бути цінним методом діагностики МВ при атипових формах перебігу цього захворювання.

Венозний доступ.

У деяких центрах хірурги-рентгенологи встановлюють периферичні катетери або використовують пристрої постійного венозного доступу під контролем ультразвукового зображення. Останні також використовуються дитячими або судинними хірургами в багатьох центрах. Тому дуже важливо, щоб один або два хірурга мали достатній досвід цієї маніпуляції.

Зазначені методи повинні бути доступними у всіх центрах МВ.

Ехокардіографія.

Зображення серця мають велике значення для оцінки легеневої гіпертензії і потрібні для оцінки трансплантанту легенів. Для вирішення проблем з повністю імплантованими пристроями венозного доступу можуть використовуватися методи трансторакально або транsezофагеально ехокардіографії.

ІНФЕКЦІЙНИЙ КОНТРОЛЬ

Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. S. Alexander et al. Endorsed by the Medicines Management Board of Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. 2014

Інфекційний контроль

Існує небезпека перехресної інфекції між дітьми з МВ, що вимагає дотримання певних запобіжних заходів усіма дітьми з МВ. Необхідний поділ у клініці й у стаціонарі, зокрема в навчальних кімнатах тощо, щоб звести до мінімуму контакт між пацієнтами з МВ. Існує також зворотний бік, який полягає в сильному скороченні соціальної взаємодії. Ми вважаємо, що діти отримують користь від спілкування один з одним, тому не бажаємо їм «одиначного ув'язнення». Однак багато сімей стурбовано виникненням перехресної інфекції, і цю думку необхідно брати до уваги. Незважаючи на те, що співробітники нашого відділення підтримують і зміцнюють дані заходи, нам доведеться покладатися на батьків / опікунів, які забезпечують, щоб діти дотримувалися правил.

Зазвичай, особливу увагу приділяють особистій гігієні. Ми закликаємо прикривати рот рукою при кашлі, а потім мити руки (верхню та нижню частину долонь, а також між пальцями). Руки слід мити регулярно; дітей також вчать не ділитися (з іншими дітьми, хворими на МВ) чашками, столовими приборами тощо.

Окремі офіційні правила:

Відділення

- Кожен пацієнт знаходиться в однісній палаті або боксі. Іншим пацієнтам з МВ або батькам не дозволяється перебувати там в будь-який час. **Діти з МВ не повинні входити до палат інших дітей з МВ.**
- Ми також відокремлюємо дітей з МВ від дітей із немуківісцидозними бронхоектатичними захворюваннями.
- Ми не заохочуємо очікування в коридорах відділення.
- Забороняється сидіти й очікувати біля поста медсестри, зокрема у вечірній час.
- Дозатори з дезінфікуючим засобом для рук знаходяться перед входом до кожної однісної палати і кожного бокса для використання співробітниками, всіма дітьми, сім'ями та відвідувачами.
- Лікарі зобов'язані очищати стетоскопи між використанням для різних пацієнтів.
- Ми усвідомлюємо, що деякі ванні кімнати є загальними, та нічого не можемо із цим вдіяти. Однак батькам надаються просякнуті ліками серветки, які батьки, за бажанням, можуть використовувати до відвідування дитиною ванної кімнати.
- Фізіотерапія проводиться тільки в палаті дитини. При відкашлюванні мокротиння необхідно використовувати пристрої для збору мокротиння із кришками, але якщо пацієнт віддає перевагу серветкам, їх необхідно негайно викидати в жовтий мішок для сміття.
- Діти, інфіковані МРЗС (Метицилін-резистентний золотистий стафілокок), *Burkholderia* серасія й *M. abscessus*, залишаються у своїх палатах протягом усього періоду госпіталізації, хоча можуть проводити час у відділенні. Вони не повинні використовувати палати із загальними ванними кімнатами і туалетами.

Коли пацієнти можуть вважатися вільними від мікроорганізмів?

- В серасія: якщо мікроорганізми не спостерігалися протягом 1 року, при принаймні 3 негативних зразках мокротиння або мазках після кашлю, або проб БАЛ (бронхоальвеолярний лаваж) у відповідний рік. Тим не менше, слід брати до уваги випадки, коли первинна ізоляція була на мокротинні або БАЛ, а наступні проби були тільки мазками після кашлю.
- МРЗС: при отриманні трьох негативних мазків.
- *M. abscessus*: вважається вільним після отримання 4 негативних проб через рік після 1 негативної проби.
- Всі пацієнти миються перед операцією (вранці у день будь-якого хірургічного втручання) з використанням зазначеного миючого засобу відповідно до практики педіатричного відділення для зниження післяопераційних інфекцій.
- Нова політика - пацієнти з *M. abscessus* міститимуться в ізоляції в палаті.

Виписка зі стаціонару

Всім дітям має надаватися виписний епікриз, створений в Infoflex до виписування. Існує певна виписка для муковісцидозу, яка включає в себе:

- Загальні висновки щодо госпіталізації;
- Маса при надходженні та виписуванні;
- Результати спірометрії (ОФВ1, ФВС) при надходженні та виписуванні;
- Всі препарати при виписуванні
- Заповнення розділів у формі «Будь-які зміни в терапії»;
- План перевірки - коли / де;
- Відповідні результати, включаючи бактеріологічне дослідження;
- Поточні результати;
- План аналізів, які необхідно проводити вдома (наприклад, БКК через 3 тижні, якщо пацієнт все ще приймає хлорамфенікол);
- Дата наступного прийому, якщо вибирається пацієнтом (3 щомісячні антибіотики внутрішньовенно, щомісяця імуноглобулін внутрішньовенно).

Копію виписки слід надати батькам до виписування. Потім копія повинна бути подана канцелярським персоналом відділення у вигляді коментарів для пацієнта і внесена до реєстру.

В якості основної причини госпіталізації у виписці необхідно вказати таке: «Заплановане лікування муковісцидозу».

Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. Drucy Borowitz et al., 2009

Впровадження неонатального скринінгу в більшості країн світу створило когорту відносно здорових дітей грудного віку та старше, яка змішується з особами з клінічними проявами хвороби в поліклініках та центрах МВ.

Трансмсія патогенів від пацієнта до пацієнта та клональне поширення патогенів в МВ центрах все частіше реєструється за останні 20 років. Деякі дослідження, спеціально документують поширення збудників від літніх пацієнтів до маленьких дітей. В одному дослідженні 56 дітей з діагнозом МВ, встановленим шляхом неонатального скринінгу, в Австралії, 4 дітей були заражені мукоїдним штамом *Ps. aeruginosa* з множинною лікарською стійкістю і померли до 7 років. Цей штам був поширений серед старших дітей, які не були пов'язаних з цими 4 дітьми, але відвідували ту ж саму клініку. Крім того, аналіз результатів клінічного випробування, що проводилось у штаті Вісконсин, США, показав, що зміщення пацієнтів в переповненому центрі МВ може бути чинником ризику для раннього придбання *Ps. aeruginosa*. Немовлят з нещодавно діагностованим МВ слід обстежувати окремо від інших пацієнтів (наприклад, перші відвідувачі у клініці або обстеження в іншому місці).

ЗВ'ЯЗКИ МІЖ ЛІКАРЕМ ПЕРВИННОЇ ЛАНКИ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ І ЦЕНТРУ МВ

Зв'язки між лікарем первинної ланки медичної допомоги і центру МВ мають вирішальне значення для того, що батьки не отримали суперечливі повідомлення, особливо з огляду на те, що багато цілей догляду за дитиною з МВ відрізняються від стандартних педіатричних (наприклад, акцент на необхідності для дитини з МВ мати трохи збільшену за норму масу тіла проти занепокоєння щодо ожиріння для дитячого населення в цілому). Необхідність приділяти підвищену увагу, але не обмежуючись тільки ними, таким питанням як зниження маси тіла, кашель або свистяче дихання, зміна ліків або процедур, відсутність прихильності встановленому режиму, труднощі в прийомі приписаних ліків або процедур, інфекції у інших членів сім'ї і статус імунізації. Усі критичні події (госпіталізація або зміна ліків тощо) повинні бути задокументовані в медичній карті і повідомлені іншим членам команди.

Питання по МВ для працівників первинної ланки медичної допомоги

- Немовлята з МВ потребують додаткового вживання солі; дітей старшого віку з МВ слід вчити додатково солити їжу.
- Мета для дітей з МВ - бути на рівні або вище 50-го перцентилю відношення маса-довжина ("злегка пухкі").
 - Ми підтримуємо вживання харчування з високим вмістом жирів, у тому числі використання незбираного молока.
 - Повідомте центр МВ, якщо є нестача маси або втрата маси у пацієнта з МВ.
- Ранні симптоми можуть бути слабкими, повідомте центр МВ у випадку будь-яких легеневих або гастроінтестинальних симптомів, особливо таких, як кашель або свистяче дихання.
- Антибіотики використовуються з низьким порогом у пацієнтів з МВ і протягом більш тривалого періоду часу, ніж в інших дітей.
 - Рідкі випорожнення або біль у животі.
- Очікувана тривалість життя неухильно зростає, але це залежить від щоденної профілактичної допомоги.
 - Обнадійте: ми очікуємо, що ці немовлята будуть вести повноцінне доросле життя.
 - Запитайте про прихильність до запропонованої схеми терапії МВ при кожному відвідуванні закладу первинної медичної допомоги.
 - Зміцніть встановлення ліміту (особливо важливо у дітей, які вимагають щоденних процедур, але можуть бути сприйняті як уразливі).
- Діагноз створює психологічні проблеми.
 - Настійно не рекомендується дітям з МВ взаємодії з іншими пацієнтами з МВ, з метою запобігти перехресне інфікування.
 - МВ створює стрес у всієї сім'ї.
- Запитайте, що думають про МВ члени родини – брати або сестри.
- Обмінюйтесь думками щодо функціонування сім'ї з командою центру МВ.

Після своєчасного встановлення діагнозу, головні цілі у менеджменті пацієнтів з МВ - підтримка нормального зросту і розвитку та затримка початку легеневих симптомів.

ПУЛЬМОНОЛОГІЧНА ДОПОМОГА

European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Alan R. Smyth et al., 2014

Попередження прогресування ураження легень шляхом забезпечення всім пацієнтам доступності терапії з перевіреною ефективністю

Очікуваний термін життя з МВ за останні 40 років значно збільшився (12). Однак більшість пацієнтів з МВ ще помирає від респіраторної недостатності, і тому уповільнення прогресування патологічних процесів у легенях залишається головною метою терапії МВ (13). Основний дефект при МВ призводить до недостатності мукоциліарного кліренсу, застою слизу і вторинної інфекції такими патогенами, як *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa*. Хронічна інфекція (з викликанням нейтрофілами запаленням) перемежується гострими ускладненнями, після яких функція легень може не повернутися до вихідного рівня (14). Отже, для збереження легеневої функції важливий ретельний щоденний догляд і термінова, агресивна терапія при загостреннях. У даному розділі обговорюється найкраща практика в цій галузі.

Які найважливіші компоненти лікування пацієнтів під час епізодів клінічного погіршення?

1. Раннє виявлення та лікування.

Прогрес ураження легень при МВ характеризується періодами стабільності і тимчасовими епізодами клінічного погіршення, так званими «легневими загостреннями» (ЛЗ). Узгодженого визначення ЛЗ не існує, але необхідно, щоб ці епізоди швидко діагностувалися і лікувалися. Пацієнти зі змінами в симптомах, що можуть вказувати на ЛЗ, повинні мати невідкладний доступ до спеціалізованого центру. Необхідні заходи діагностики для оцінки ЛЗ включають вимірювання легневих функцій, мікробіологічний аналіз та радіологічні тести. Для лікування ЛЗ зазвичай потрібні антибіотики, що вводяться перорально, шляхом інгаляції або внутрішньовенно. Якщо пацієнту потрібна госпіталізація для внутрішньовенної терапії антибіотиками, то важливо не відкладати її.

Коментар робочої групи.

В Україні в більшості регіонів на момент розробки даної адаптованої клінічної настанови відсутні медичні заклади що спеціалізуються на медичній допомозі хворим на муковісцидоз (спеціалізовані центри муковісцидозу). Спеціалізована допомога пацієнтам з МВ надається в профільних відділеннях закладів, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу.

2. Міждисциплінарна допомога.

Лікування загострень МВ покладається не на одну тільки антибіотикотерапію, а вимагає міждисциплінарного підходу. Пацієнтам слід регулярно проходити огляд фахівця-фізіотерапевта, який поліпшить очистку дихальних шляхів і, якщо потрібно, оптимізує режим інгаляцій. Під час ЛЗ у пацієнтів нерідко знижується апетит, і їм потрібно збільшене споживання калорій внаслідок підвищеної метаболічної потреби. Спостереження фахівця-дієтолога дуже важливе. Внутрішньовенні антибіотики слід вибирати за участю фармацевта й інфекціоніста-мікробіолога.

3. Режим антибіотиків.

Фармакокінетика антибіотиків при МВ має особливий характер, і необхідний підбір дозування антибіотиків згідно зі спеціальними директивами/посібниками (в деяких випадках - з підвищенням дози). Проти *Ps. aeruginosa* рекомендується комбінація з двох і більше антибіотиків, і зазвичай курс становить 14 днів внутрішньовенної терапії, хоча обґрунтованої доказової бази цього немає. Більш тривала терапія сприятлива для деяких пацієнтів, і рішення про це має ґрунтуватися на медичних показаннях, а не на ресурсах та вартості. В окремих випадках використовується внутрішньовенна антибіотична терапія на дому, але програма домашнього догляду вимагає гарантії, що всі зазначені вище аспекти входять до плану

лікування. Тому стаціонарне лікування залишається стандартом допомоги для більшості пацієнтів, які потребують внутрішньовенної антибіотичної терапії.

4. Оцінка реакції на терапію.

На початку і після закінчення лікування ЛЗ важливо перевірити функцію легень. Незважаючи на інтенсивну терапію, близько 25% пацієнтів після загострення, що вимагає внутрішньовенної антибіотичної терапії, мають залишкове погіршення легеневої функції, що підкреслює необхідність підтримуючої терапії для запобігання загострень.

Терапія антибіотиками

Інфекції дихальних шляхів при МВ можна поділити на ранні (первинний висів), що перемежуються, і хронічні інфекції. Така схема корисна при інфекції *P. aeruginosa* і може застосовуватися до інших бактерій. Коли не вдається викорінення, і розвивається хронічна інфекція *P. aeruginosa*, інгаляційна антибактеріальна терапія з доведеною ефективністю скорочує легеневі загострення, покращує функцію легень і полегшує респіраторні симптоми; тому вона є частиною стандартної допомоги. Інгаляційна антибактеріальна терапія повинна призначатися як тривала підтримуюча терапія, з лікуванням або одним препаратом, або з чергуванням різних антибіотиків. Користь від лікування переважає ризик, пов'язаний з розвитком резистентності мікробів, яку зазвичай долають високі місцеві концентрації антибіотика.

Коментар робочої групи. В Україні не практикується внутрішньовенне введення антибіотиків вдома.

Як слід моніторувати захворювання легень?

- Для оцінки та обговорення всіх аспектів допомоги при МВ необхідна міждисциплінарна команда фахівців.
- Регулярний моніторинг включає оцінку розуміння та адекватності проведення очищення дихальних шляхів, методу інгаляції і оцінку дотримання режиму.
- Клінічні обстеження, які повинні виконуватися не рідше 1 разу на 3 місяці, і під час погіршення симптомів.
- Оскільки інфекція дихальних шляхів - головний двигун прогресування хвороби легень при МВ, при кожному відвідуванні клініки слід досліджувати мікрофлору з дихальних шляхів. Мікробіологічний аналіз вимагає використання специфічних культуральних середовищ для ряду патогенів, характерних для МВ, щоб такі мікроорганізми не було пропущено.
- Тестування легеневої функції вказує на вибір терапії, і повинно проводитися при кожному відвідуванні клініки у пацієнтів, досить дорослих для співпраці (зазвичай з 5 років). Рентгенографія грудної клітки проводиться регулярно, щорічно в більшості центрів МВ, а також під час клінічного погіршення. Інші методи візуалізації, такі як комп'ютерна томографія високої роздільної здатності, також повинна бути доступна, і вона вже регулярно використовується в деяких центрах МВ. Тести для молодших дітей зараз розробляються. Регулярне тестування легеневої функції повинно включати спірометрію, проведену згідно з критеріями ATS/ERS; має бути доступне тестування до і після бронходилатора. (ATS (American Thoracic Society) – Американське Торакальне Товариство, ERS (European Respiratory Society) – Європейське Респіраторне Товариство).

Коментар робочої групи: Відповідно до визначень спільної робочої групи Американського Торакального співтовариства і Європейського Респіраторного Співтовариства із стандартизації вимірювання легеневої функції (M.R. Miller, J. Hankinson Series "Ats/Ers Task Force: Standardisation Of Lung Function Testing" Edited by V. Brusasco, R. Crapo and G. Viegi Eur Respir J 2005; 26: Eur Respir J 2005; 26: 153–338):

Пікова швидкість видиху (ПШВ) - максимальна швидкість потоку повітря під час форсованого видиху після максимально глибокого вдиху. Цей показник вимірюється за допомогою пікфлоуметру. Нормативні значення складають > 80% від належних величин з урахуванням зростання і статі.

Форсована життєва ємкість легень (ФЖЄЛ) - максимальний об'єм повітря при форсованому максимальному видиху після максимально глибокого вдиху, виражений в літрах на температуру тіла і тиск навколишнього середовища, насиченого водяною парою. Оцінюється за допомогою спірометра.

Об'єм форсованого видиху за першу секунду маневру форсованого видиху (ОФВ1) - максимальний об'єм повітря, що видихається в першу секунду форсованого видиху після стану повного вдиху, виражений в літрах на температуру тіла і тиск навколишнього середовища, насиченого водяною парою. Оцінюється за допомогою спірометра.

По мірі прогресування хронічного бронхолегеневого процесу відзначається зниження об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1), кривої життєвої ємності легень і ФЖЄЛ. Зниження зазначених показників на пізніх стадіях захворювання пов'язане з руйнуванням паренхіми легень і наростанням рестриктивних розладів.

ЛЕГЕНЕВІ ЗАГОСТРЕННЯ

Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. Drucy Borowitz et al., 2009

Ідентифікація змін дихального статусу:

- збільшення кашлю
- тахіпное
- хрипи
- десатурація кисню,
- крепітація

Клініцисти повинні оцінити, наскільки симптоми вказують на м'який або помірний до важкого ступень загострення. У більшості випадків, значна десатурація кисню або наявність крепітації буде вказувати на помірне до сильного загострення.

Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. S. Alexander et al. Endorsed by the Medicines Management Board of Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. 2014

Легеневі загострення

Легеневе загострення є серйозним несприятливим явищем. Близько 30% пацієнтів ніколи не відновлять свою колишню спірометрію, множинні загострення пов'язані з прискореним зниженням функції легень. Важливе значення має швидке і цілеспрямоване реагування. Хронічна інфекція (з викликаним нейтрофілами запаленням) перемежовується гострими ускладненнями, після яких функція легень може не повернутися до вихідного рівня (14). Отже, для збереження легеневої функції важливий ретельний щоденний догляд і термінова, агресивна терапія при загостреннях. За наявності приводу для занепокоєння, сім'я, як правило, телефонує медсестрі – фахівцю з МВ або у відділення лікарні. У деяких випадках консультація може бути проведена по телефону (тільки медсестрою-спеціалістом, молодшим лікарем або старшим лікарем), проте часто пацієнта потрібно оглянути. Бажано провести огляд в найближчій клініці, але за особливих обставин це можна зробити в стаціонарі.

Деякі ознаки легеневого загострення:

- Посилення кашлю, і, зокрема, появу або посилення вологого кашлю завжди слід сприймати як серйозну ознаку.
- Несприятливі зміни в продукції мокротиння (обсяг, колір, консистенція).

- Кровохаркання.
- Наростання задишки.
- Біль і важкість у грудях.
- Нездужання, слабкість і млявість.
- Підвищення температури тіла вище 38° С. Зауважимо, що більшість легеневих загострень МВ не супроводжується підвищенням температури.
- Втрата маси тіла і апетиту.
- Зниження ОФВ1 або ФЖСЛ на більш, ніж 10% від показників попереднього запису.
- Неприятливі зміни легеневих звуків при аускультатії (вологі та сухі хрипи). Однак відсутність хрипів при аускультатії **не** виключає інфекційного загострення. Набагато більш чутлива пальпація грудної клітки під час вдиху або кашлю пацієнта. Появу або збільшення відчутного відділення завжди слід приймати всерйоз.

Якщо ситуація вирішується по телефону, дуже важливо проінформувати про це медсестру-фахівця з МВ, таким чином може бути організований відповідний нагляд (команда з догляду на дому, телефон). Важливо надіслати (організувати лікаря загальної практики або місцеву лікарню для надсилання) мокроту або мазок мокротиння в мікробіологічну лабораторію; у немовлят може бути використаний назофарингеальний аспірат. Рентгенограма грудної клітки рідко буває корисна в такій ситуації. **Ясне звучання в грудній клітці не означає відсутності інфекції.** Необхідно призначити прийом антибіотиків, спочатку перорально (за винятком, якщо дитині явно дуже погано); внутрішньовенно антибіотики призначають, якщо дитина не відповідає на лікування. Не продовжуйте застосування перорального антибіотика, якщо дитина не відповідає на лікування. У той час як призначення повторних курсів пероральних антибіотиків для лікування вірусних простудних захворювань є нормальним, якщо дитина відчуває себе добре в період між простудними захворюваннями, багаторазові курси пероральних антибіотиків при хронічній симптоматиці, у дитини, що не відповідає на терапію, марні. У кращому випадку слід призначити один загальний курс (наприклад, ко-амоксиклав) і один антисиньогнійний курс (ципрофлоксацин, хлорамфенікол), перш ніж вдаватися до введення антибіотиків внутрішньовенно. Деяким дітям відразу необхідно введення антибіотика внутрішньовенно.

Коментар робочої групи:

Ко-амоксиклав – торгова назва комбінованого лікарського засобу амоксицилін+кислота клавуланова.

Антибіотики. Процедури та специфічні мікроорганізми

1. Вступ - деякі принципи

- Якщо у пацієнта і надалі виявляються симптоми або виявлена позитивна культура після відповідного курсу антибіотиків, прийом повинен обговорюватися з консультантом. Ми не повинні призначати нескінченні курси пероральних антибіотиків; використання більш ніж двох послідовних курсів пероральних антибіотиків для одного і того ж загострення повинно обговорюватися з консультантом; проте існує інша ситуація, коли дитина повністю видужала, і через кілька тижнів проходить 2-й пероральний курс, від якого знову стає краще.
- **Дози ліків.** Як правило, високі дози потрібні через високий нирковий кліренс, а також, щоб забезпечити високий рівень проникнення в тканини і мокроту. Використовуйте значні інфікуючі дози, і округляйте до більшого, а не до меншого. Не призначайте нерозумні обсяги, наприклад 3,44 мл - медсестри не зможуть виміряти їх точно, і ви теж. МВ є серйозним захворюванням, і мета терапії - підняти дози антибіотиків до верхнього терапевтичного діапазону. Коли результати культури мокротиння готові, переконайтеся, що обрана схема лікування охоплює всі мікроорганізми. Однак, якщо стан дитини клінічно поліпшується на антибіотиках, до яких мікроорганізми демонструють резистентність *in vitro*, не міняйте їх автоматично (обговоріть з консультантом).

2. Вірусні застудні захворювання

Вірусні застудні захворювання вдома або в клініці, без змін або з незначними симптомами з боку легень (тобто, не основне загострення).

Завжди інформуйте медсестру-фахівця з МВ або команду по догляду на дому, щоб організувати, щонайменше, спостереження в телефонному режимі, а також місцеву лікарню/лікаря загальної практики, за необхідністю. Особливо важливо, якщо це відбувається не в прийомні години і дзвінки приймає молодший лікар.

а) При профілактиці ко-амоксиклавом, дайте лікувальну дозу (тобто, подвійну профілактичну дозу ко-амоксиклаву або, якщо використовуються таблетки) як мінімум на 2 тижні.

б) Якщо для профілактики використовується флуклоксациллін - **відмініть його**. Давайте лікувальну дозу ко-амоксиклаву мінімум на 2 тижні.

в) При призначенні не для профілактики, необхідно призначити антибіотик, який буде охоплювати *S. aureus* і *H. influenzae*. 1-й вибір - лікувальна доза ко-амоксиклаву; прийнятною альтернативою буде макролід (кларитроміцин або азитроміцин), хоча є занепокоєння з приводу бактеріальної резистентності. З причини побоювань з приводу *Ps. aeruginosa*, уникайте цефалоспоринів, таких як цефаклор, якщо немає справді ніякої альтернативи. Слід зазначити, що цефіксим не має антистафілокової дії, і не повинен використовуватися в даному контексті.

г) Ми традиційно використовували ці пероральні антибіотики протягом 4 тижнів. Зараз ми вважаємо, що вони повинні бути призначені **на період не менше 2 тижнів, але продовжується як мінімум на 1 тиждень, коли у дитини не спостерігається симптомів хвороби**. Таким чином, якщо дитина повністю видужала після 1-го тижня, припинити прийом антибіотика можна наприкінці другого тижня. Якщо для зникнення симптомів потрібно 2 тижні, прийом антибіотика припиняється на 3 тижні. Однак, якщо на 2 тижні симптоми присутні, батьки повинні зв'язатися з медсестрою-спеціалістом з МВ для проведення оцінки.

д) Важливо відрізнити дитину з простудним захворюванням, яка одужує, а потім захворює знову, для якої повторний курс пероральних антибіотиків доречний (особливо у дітей молодшого віку впродовж зими), від дитини, яка одержує **повторний курс антибіотиків, якій не стає краще, і яка потребує внутрішньовенних антибіотиків**.

е) Ципрофлоксацин перорально протягом 2-3 тижнів, якщо не призначався курс в попередні 3 місяці, і якщо не виділялася *Ps. aeruginosa*. *Консультант приймає рішення* щодо продовження курсу до 3 тижнів. Як правило, ми намагаємося залишити ципрофлоксацин в резерві для загострень, ніж просто використовувати його для лікування незначної застуди.

є) Те ж стосується і хлорамфеніколу, вартість якого у Великобританії дуже висока. Також використовується ко-тримоксазол, проте існують побоювання з приводу рідкісного ускладнення - пригнічення кісткового мозку.

Коментар робочої групи:

Ко-тримоксазол – торгова назва комбінованого лікарського засобу сульфаметоксазол+триметоприм.

3. Контроль респіраторних культур

Мазок мокротиння/мокрота береться кожного разу, коли дитину оглядають в клініці, в палаті або вдома. Також посів мокротиння (якщо виділяється) на нетуберкульозні *мікобактерії* береться при щорічному оціночному візиті у дитини, яка погано себе почуває, але культури не виявлені, в рідині бронхоальвеолярного лаважу, на прийомі з приводу загострення, а також якщо культури були виявлені раніше. Посів мазків мокротиння на нетуберкульозні мікобактерії **даремний**. Не забудьте написати МВ як діагноз, для того, щоб лабораторія помістила культури на панель антисиньогнійних антибіотиків.

Контроль при позитивних культурах Якщо відомо, що дитина хронічно інфікована конкретним мікроорганізмом (з позитивні проби за минулий рік), почувається добре і є

клінічно здоровою, брати плановий мазок на виявлення позитивних культур не обов'язково, хоча часто процедуру все ж проводять. Рішення про відмову від процедури ПОВИННО обговорюватися з консультантом.

4. Лікування при невизначених мікроорганізмах

- Перевірте результати попередніх посівів, визначте, наприклад, чи інфікована дитина хронічно.
- Подумайте, чи може це бути вірусне загострення.
- Переконайтеся, що мазок мокротиння/мокрота зібрані для посіву.

Пероральне лікування при легкому загостренні

- Ко-амоксиклав перорально як мінімум на 2 тижні, однак хоча б на 1 тиждень після зникнення симптомів у дитини
- Розгляньте застосування азитроміцину перорально на 10 днів.
- Розгляньте застосування ципрофлоксацину перорально на 14 днів, особливо якщо в минулому висіювалася *P. aeruginosa*.
- Якщо загострення важке, призначайте внутрішньовенні антибіотики (див. нижче)
- Якщо симптоми присутні на 2 тижні, батьки повинні зв'язатися з відділенням МВ.

Для будь-якого грамнегативного мікроорганізму ми повинні мати повну ідентифікацію з розширеною чутливістю. Іноді це виявляється *Pseudomonas* (але не *aeruginosa*) і щоб прийняти звіт з місцевої лікарні, цього не достатньо, якщо в ньому вказано, наприклад: «коліформні бактерії» або «грамнегативні паличкоподібні бактерії». Попросіть лабораторію відправити штам для типування.

5. Внутрішньовенні антибіотики - принципи для невизначених мікроорганізмів

а) Вибір внутрішньовенних антибіотиків. Вибір може залежати від попередніх результатів посівів мокротиння.

- *Ps. aeruginosa* раніше не визначався - повинні охопити типові патогени, включаючи *S. aureus*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* і, наскільки це можливо, вперше виявлену *Ps. aeruginosa* (особливо у немовлят). Розпочніть з меропенему (препарат охоплює більше грампозитивних мікроорганізмів, ніж цефтазидим), тобраміцину і високих доз перорального флуклоксациліну.
- Хронічна інфекція з *Ps. aeruginosa* - цефтазидим і тобраміцин є першою лінією, якщо попередні визначення чутливості не свідчать про протилежне. Ми регулярно додаємо високі дози перорального флуклоксациліну, якщо виділений *S. aureus* протягом останнього року. Флуклоксацилін зазвичай приймають перорально, оскільки можуть бути проблеми з крапельницями і він може викликати болі в спині.

б) **Коли міняти антибіотики** Немає жодних доказів того, що чутливість *in vitro* корелює з результатом в природних умовах. Тому, якщо стан дитини поліпшується на «найбільш ймовірних» антибіотиках, але *Pseudomonas* знову виявляється і проявляє стійкість, НЕ міняйте препарати до обговорення з консультантом. Якщо дитина не відповідає на лікування, зміна може бути зазначена незалежно від чутливості - знову обговоріть з консультантом.

ЛІКУВАННЯ ПРИ ВИЗНАЧЕНИХ МІКРООРГАНІЗМАХ

Позитивний результат дослідження мікроорганізмів допоможе у виборі лікування антибіотиками, хоча доказ впливу результатів дослідження на прогнозування лікування є неістотним. Не міняйте антибактеріальну терапію, яка працює, тільки через результати посіву. **Вперше** виявлений мікроорганізм завжди лікується.

Staphylococcus aureus

Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Chronic Medications for Maintenance of Lung Health.

Peter J. Mogayzel et al., 2013Пероральні антистафілококові антибіотики, профілактичне використання

✓ Для людей з МВ Асоціація МВ не рекомендує профілактичне використання пероральних антистафілококових антибіотиків з метою поліпшити функцію легенів, якість життя або зменшити кількість загострень.

Рівень доказів: В. Користь від використання: негативна. Сила рекомендації: D (не рекомендується для рутинного використання).

Пероральні антистафілококові антибіотики, хронічне використання

✓ Асоціація МВ вважає, що доказів недостатньо, щоб рекомендувати або не рекомендувати хронічне використання пероральної антистафілококової антибіотикотерапії з метою поліпшити функцію легенів і якість життя або зменшити кількість загострень у пацієнтів з МВ 6 років і старше з постійно присутнім золотистим стафілококом.

Рівень доказів: С. Користь від використання: відсутня. Сила рекомендації: I (доказів недостатньо).

Ми розглянули докази для перорального лікування антибіотиками хронічної інфекції *S. aureus*, які складаються з двох випробувань. Невелике перехресне дослідження виявило, що терапія цефалексином знижує частоту загострень, які потребують антибіотиків у порівнянні з плацебо (25 проти 53%) і середнє число госпіталізацій (4 проти 22%). Крім того, ОФВ1 і ФЖЄЛ також покращувались при прийомі цефалексину (хоча не були надані жодні подальші дані). При вивченні хронічної профілактики цефалексином в дозі 80-100 мг / кг в іншому дослідженні у 209 маленьких дітей до 6 років не було показано впливу на функції легень (ОФВ1, ФЖЄЛ, FEF25-75%) або частоту загострень. Хоча золотистий стафілокок висівався рідше, діти мали вищий рівень придбання синьогнійної палички.

Кокранівський огляд антистафілококових антибіотиків включав чотири дослідження з 303 учасниками і показав, що клінічна значимість зниження колонізації золотистим стафілококом у дітей неясна, особливо враховуючи потенціал для збільшення ризику синьогнійної інфекції.

European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Alan R. Smyth et al., 2014

Профілактика флуклоксациліном в перші роки життя для попередження інфекції *Staphylococcus aureus* підтримується директивами в одних країнах, і не рекомендується в інших; це питання залишається суперечливим. Немає даних на користь профілактичної терапії проти інших бактерій.

Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. S. Alexander et al. Endorsed by the Medicines Management Board of Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. 2014

а) Профілактика

Питання про профілактику стафілокока базується на кількох дослідженнях, і докази на її користь слабкі. Однак згідно з нашою політикою, профілактика проводиться серед усіх дітей, яким проведено неонатальний скринінг, якщо немає вагомих причин не робити цього, наприклад, непереносимість або алергія. Якщо дитина дійсно не буде приймати флуклоксацилін, спробуйте препарат іншої доступної торгової марки. Може виникнути необхідність замінити його на ко-амоксиклав, **але ми скорочуємо використання цього антибіотика як профілактичного засобу**. Ми будемо обстежувати дітей з алергією на пеніцилін, якщо анамнез сумнівний або невизначений, щоб переконатися, що алергія на пеніцилін істинна, перш ніж розглядати використання макролідів (при підтвердженому

анамнезі обстеження не проводиться). Втім, *S. aureus* особливо швидко стає резистентним до макролідів.

Після досягнення дитиною 3-х років, профілактику флуклоксациліном (або ко-амоксиклавом) потрібно переглянути, і продовжити тільки у разі повторного виявлення *S. aureus*. В цьому випадку потрібно розглянути можливі причини (наприклад, недотримання встановленого режиму терапії). **Отже, за замовчуванням, профілактика стафілокока припиняється віком 3-х років** (відповідно до Національної інструкції фонду МВ). Для профілактики (а якщо можливо, то і для лікування) не повинні використовуватися пероральні цефалоспорини через докази причетності цього класу антибіотиків до зростаючої поширеності інфекції з мукоїдною *Ps. aeruginosa*.

б) Загострення

Якщо профілактика флуклоксациліном в лікувальній дозі по 3 рази на день триває вже 4 тижні і виділений *S. aureus* і вважається, що він - причина загострення.

в) Первинне виділення

- У клінічно здорової дитини (клінічна оцінка) ми використовуємо ко-амоксиклав перорально протягом 4 тижнів.
- Дитині, яка почуває себе погано, призначаємо антибіотики внутрішньовенно. Використовуйте меропенем + тобраміцин протягом 14 днів, як 1-у лінію, з високою дозою флуклоксациліну перорально; або тейкопланін + тобраміцин протягом 14 днів, як 2-у лінію.

г) Відновлення росту

- Відновлення росту менше, ніж через 6 місяців після первинного - флуклоксацилін перорально в лікувальній дозі 3 рази на день на 4 тижні.
- Відновлення росту більше, ніж через 6 місяців після первинного - лікувати як первинний ріст (див. вище).
- Подальше відновлення росту протягом 6 місяців - два пероральних антистафілококових антибіотики на 4 тижні.

д) Хронічна інфекція

- За наявності більш ніж 2 виділень *S. aureus* на рік, призначайте профілактику флуклоксациліном, як зазначено вище (якщо виділень менше двох - лікування все одно проводиться флуклоксациліном).
- Для пацієнтів, у яких неодноразово висівався *S. aureus*, незважаючи на регулярні високі дози флуклоксациліну, необхідно розглянути інші варіанти лікування, особливо це стосується дітей старшого віку. Наприклад, ко-амоксиклав, фузидієву кислоту або навіть рифампіцин, якщо інфекція зберігається.
- Використання лінезоліду - див. нижче.

Haemophilus influenzae

а) Первинне виділення

- У відносно здорової дитини (клінічна оцінка) ми використовуємо ко-амоксиклав перорально протягом **4 тижнів**. Він може комбінуватися з азитроміцином або кларитроміцином; подальший курс цефалоспорину може бути призначений, якщо симптоми не ліквідовані. Єдиним показанням для застосування цефіксиму є доведене виділення чистої культури *H. influenzae*, без відповіді на антибіотики першої лінії. Однак ми намагаємося уникати застосування цефалоспоринів через їх вплив на стимуляцію мукоїдної *Ps. aeruginosa*.
- Дитині, яка почуває себе погано, призначають антибіотики внутрішньовенно. Використовуйте цефтазидим + тобраміцин на 14 днів.

б) Відновлення росту

- Відновлення росту менше ніж через 6 місяців після первинного - ко-амоксиклав перорально на 4 тижні.
- Відновлення росту більше ніж через 6 місяців після первинного - застосувати лікування, як при первинному рісті.

– Подальше відновлення росту протягом 6 місяців - кларитроміцин на 14-28 днів (за умови відсутності резистентності)

в) Хронічна інфекція

Якщо визначається 2 або більше виділень *H. influenzae* на рік, розгляньте профілактику ко-амоксиклавом, хоча доведено, що це менш безпечно, і ми скорочуємо використання цього препарату як профілактичного засобу. Азітроміцин тривалої дії може бути продовжений для протизапального/імунomodуючого ефектів, але це не добре для *S. aureus* (через резистентність) і тому препарат не використовується для профілактики, за винятком випадків, коли інші варіанти не доступні. А також зверніть увагу на резистентність *H. influenzae* до макролідів. **Цефалоспори́ни не використовуються** для тривалої профілактики через занепокоєння про збільшення виділення *Pseudomonas*.

Pseudomonas aeruginosa

Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. Peter J. Mogayzel et al., 2013

✓ Для людей з МВ віком 6 років і старше, з помірним до важкого ступенем захворювання легенів і *Ps. aeruginosa*, постійно присутньою в культурах дихальних шляхів, Асоціація МВ США наполегливо рекомендує постійне використання інгаляційного тобраміцину для поліпшення функції легень, якості життя і зниження частоти загострень.

Рівень доказів: А. Користь від використання: висока. Сила рекомендації: А (наполегливо рекомендується для рутинного використання)

✓ Для людей з МВ віком 6 років і старше, з легкою формою захворювання легенів і *Ps. aeruginosa*, постійно присутньою в культурах дихальних шляхів, Асоціація МВ США рекомендує постійне використання інгаляційного тобраміцину з метою зниження частоти загострень.

Рівень доказів: В. Користь від використання: помірна. Сила рекомендації: В (рекомендується для рутинного використання)

Інгаляційний азтреонам

✓ Для людей з МВ віком 6 років і старше, з помірним до важкого ступенем захворювання легенів і *Ps. aeruginosa*, постійно присутньою в культурах дихальних шляхів, Асоціація МВ настійно рекомендує постійне використання інгаляційного азтреонаму, щоб поліпшити функцію легенів і якість життя.

Рівень доказів: А. Користь від використання: висока. Сила рекомендації: А (наполегливо рекомендується для рутинного використання).

✓ Для людей з МВ віком 6 років і старше, з легкою формою захворювання легенів і *Ps. aeruginosa*, постійно присутньою в культурах дихальних шляхів, Асоціація МВ рекомендує постійне використання інгаляційного азтреонаму з метою поліпшити функцію легенів та якість життя

Рівень доказів: В. Користь від використання: помірна. Сила рекомендації: В (рекомендується для рутинного використання).

Коментар робочої групи

Станом на 01.04.2016 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою азтреонам в Україні не зареєстровано.

Інші інгаляційні антибіотики

✓ Для людей з МВ віком 6 років і старше, з помірним до важкого ступенем захворювання легенів і *Ps. aeruginosa*, постійно присутньою в культурах дихальних шляхів, Асоціація МВ робить висновок, що доказів недостатньо, щоб рекомендувати або не рекомендувати хронічне вживання інших інгаляційних антибіотиків (тобто карбеніцилін, цефтазидим, колістин, гентаміцин), щоб поліпшити функцію легенів і якість життя або зменшити кількість загострень. *Рівень доказів: С. Користь від використання: відсутня. Сила рекомендації: I* (доказів недостатньо).

Коментар робочої групи

Станом на 01.04.2016 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою азтреонам в Україні не зареєстровано.

Азитроміцин при *Ps. aeruginosa*

✓ Для людей з МВ віком 6 років і старше і *Ps. aeruginosa*, є постійно присутньою в культурах дихальних шляхів, Асоціація МВ наполегливо рекомендує постійне використання азитроміцину для поліпшення функції легень і зниження частоти загострень. *Рівень доказів: А. Користь від використання: помірна. Сила рекомендації: В* (рекомендується для рутинного використання).

Три випробування повідомили значне абсолютне поліпшення ОФВ1 між 3,6 і 6,2% і два також повідомили про поліпшення ФЖСЛ. Решта випробувань не повідомили статистично значущих відмінностей легеневої функції між азитроміцином і плацебо.

Хоча найбільше за кількістю учасників дослідження у фізичних осіб без *Ps. aeruginosa* не знайшло різниці у функції легень, відмічалось зниження легневих загострень на 50%.

Терапія азитроміцином призвела до зниження частоти загострень в чотирьох з п'яти розглянутих випробувань. У загальній кількості 10 досліджень азитроміцину за участі 959 осіб були проаналізовані в недавньому Кокрановському огляді і дослідниками був зроблений висновок, що азитроміцин є ефективним для поліпшення функції легень і зниження загострень.

Існує побоювання, що постійне використання азитроміцину в осіб з окультними або нетуберкульозними мікобактеріями може призвести до розвитку резистентності, і таким чином ускладнити лікування цих інфекцій. З цієї причини, Комітет вважає, що пацієнти повинні бути обстежені на окультні або нетуберкульозні мікобактерії до початку терапії азитроміцином, і періодично переглядатися з 6-12-місячним інтервалом. Крім того, монотерапія азитроміцином повинно бути виключена при виявленні окультних або нетуберкульозних мікобактерій.

Пероральні антисиньогнійні антибіотики

✓ Для людей з віком МВ віком 6 років і старше, з помірним до важкого ступенем захворювання легенів і *Ps. aeruginosa*, постійно присутньою в культурах дихальних шляхів, Асоціація МВ вважає, що доказів недостатньо, щоб рекомендувати або не рекомендувати хронічне застосування пероральних антибіотиків з антисинегнойною активністю, щоб поліпшити функцію легенів і якість життя або зменшити частоту загострень.

Рівень доказів: С. Користь від використання: відсутня. Сила рекомендації: I (доказів недостатньо).

European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Alan R. Smyth et al., 2014

Чи слід лікувати первинну або повторно виявлену бактеріальну інфекцію, викликану *Pseudomonas aeruginosa*?

Залишена без лікування, інфекція *Ps. aeruginosa*, яка вперше з'явилася, буде прогресувати в хронічну інфекцію, пов'язану з погіршенням легеневої функції, погіршенням харчування, частими легневими загостреннями і підвищенням смертності. Немає чітких вказівок на те,

наскільки швидко слід починати радикальну терапію, але лікування повинно починатися швидко (не пізніше, ніж через 4 тижні після отримання позитивного результату росту культури). Є безсумнівні свідчення ефективності ерадикаційної терапії проти *Ps. aeruginosa*, але ще жоден режим не показав своєї переваги в ефективності. Методи включають від 28 днів інгаляції розчину тобраміцину (TIS), і до 3 місяців поєднання інгаляцій колістину з пероральним прийомом ципрофлоксацину. Необхідно подальше спостереження по культурах, щоб підтвердити викорінення інфекції.

Як потрібно лікувати хронічну бактеріальну інфекцію *Pseudomonas aeruginosa*?

Якщо ерадикаційна терапія не була успішною, то діагноз визначається як хронічна інфекція, і потрібно почати довгострокову інгаляційну терапію антибіотиками [18]. Директиви США рекомендують для пацієнтів старших 6 років з хронічною інфекцією *Ps. aeruginosa* місячні курси TIS з перервами, незалежно від тяжкості ураження легень, на невизначену тривалість терміну [19]. Хоча відсутні дослідження щодо дітей молодших 6-ти років, лікування з еквівалентними дозами також рекомендується і в цій віковій групі. Допустимий режим - 300 мг двічі на день, 28 днів, що чергується з перервами лікування на 28 днів. Інгаляція сухого порошку тобраміцину (TOBI Podhaler™) має рівнозначну ефективність [20]. Інгаляція азтреонаму рекомендована як альтернатива і європейськими, і американськими директивами. Колістин (2 МО двічі на день) широко використовується в Європі і зараз доступний також у лікарській формі сухого порошку. Спеціаліст-фізіотерапевт повинен рекомендувати розклад прийому інгаляційних ліків і відповідний метод інгаляції.

Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. S. Alexander et al. Endorsed by the Medicines Management Board of Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. 2014

Якщо звіт показує, що мікроорганізм стійкий до колістину, це цілком може бути вид *Burkholderia*, а не *Pseudomonas*, і зразок повинен бути відправлений в референтну лабораторію.

Первинне виділення у дитини, якій неонатальний скринінг був проведений в перші 3 місяці життя.

- Якщо ріст отримано на мазку мокротиння до бронхоскопії, використовуватиметься стандартна ерадикація:
 - 3 тижні ципрофлоксацину перорально (або подвійна терапія внутрішньовенними антибіотиками при поганому самопочутті).
 - плюс 3 місяці небулізованого колістину двічі на день.

Планова бронхоскопія буде відкладена на 3 місяці до завершення ерадикаційної терапії, щоб перевірити її успішність.

- Якщо первинний ріст *Pseudomonas aeruginosa* був у 3 місяці тільки в БАЛ-рідині, і не був виділений у мазку мокротиння, узятих в один і той же день, зазвичай застосовуються внутрішньовенні антибіотики. Далі ми повторюємо бронхоскопію по закінченні 3-х місяців небулайзерної терапії, щоб побачити, чи була ерадикація *Pseudomonas*, як ми припускаємо, ми не можемо покладатися на чистий мазок мокротиння.

Первинне виділення у дітей старшого віку

- 3 тижні ципрофлоксацину перорально (або подвійна терапія внутрішньовенними антибіотиками при поганому самопочутті).
- плюс 3 місяці небулізованого колістину двічі на день.
- Ми НЕ використовуємо ципрофлоксацин протягом 3 місяців через можливість виникнення резистентності.
- Ми не використовуємо гентаміцин для небулайзера регулярно (з колістином), тільки якщо не виникає значних проблем з *S. aureus*.

Відновлення росту протягом початкового періоду 3-місячного лікування (під час продовження лікування колістином)

- У клінічно здорової дитини, призначте подальші 3 тижні прийому ципрофлоксацину. Замініть колістин на небулізований тобраміцин на 1 місяць, потім поверніться до колістину. 3-місячний курс небулайзера починається від дати останнього позитивного виділення. Розгляньте також можливість проведення внутрішньовенної терапії.
- Дитині, яка почуває себе погано, призначте тобраміцин і цефтазидим внутрішньовенно на 2 тижні. Замініть колістин на небулізований тобраміцин на 1 місяць, потім поверніться до колістину. 3-місячний курс небулайзера починається від дати останнього позитивного виділення.
- Або якщо внутрішньовенні антибіотики вже призначалися при первинному виділенні, можете призначити 3 тижні ципрофлоксацину і замінити колістин на небулізований тобраміцин на 1 місяць, потім повернутися до колістину. 3-місячний курс небулайзера починається від дати останнього позитивного виділення. Другий курс внутрішньовенного антибіотика може бути доречним.
- Далі 3 місяці небулізованого колістину.

Відновлення росту після закінчення 3 тижнів ципрофлоксацину/3-місячного курсу небулізованого колістину

- Госпіталізують для 2-тижневого курсу цефтазидиму і тобраміцину внутрішньовенно.
- Або ще 3 місяці небулізованого колістину.
- Або ще 3 місяці поперемінного застосування небулізованого колістину/тобраміцину.

Подальше відновлення росту

- Виділення *Ps. aeruginosa* після 6-ти і більше місяців чистих посівів завжди необхідно лікувати. Ми припускаємо, що це нове виділення, тому робимо спробу повторної ерадикації пероральним ципрофлоксацином протягом 3 тижнів. ТАКОЖ необхідно відновити тривалий курс небулізованого колістину два рази на день, якщо пацієнти його ще не приймають. Якщо на момент виявлення нового росту пацієнти все ще приймали колістин, розгляньте варіант заміни на небулізований тобраміцин.
- При наявності резистентності до ципрофлоксацину, призначають 1 місяць небулізованого тобраміцину, який може бути продовжений до 6 місяців поперемінного застосування тобраміцин/колістин. Якщо препарат призначений на 1 місяць, потім піде 6 місяців небулізованого колістину.
- При поганому самопочутті, призначається 2-тижневий курс подвійної терапії внутрішньовенними антибіотиками.
- Якщо відомо, що дитина хронічно інфікована (і проходить лікування небулізованими антибіотиками), але клінічно здорова, правильно буде утриматися від додаткового лікування. Тим не менш, не приймайте на віру висновок на бланку: «хронічна псевдомонадна інфекція», на всіх бланках повинна позначатися дата останнього виділення і виявлена форма - мукоїдна або немуюкоїдна. Перевірте в реєстрі пацієнтів Європейського співтовариства МВ, чи не є дитина постійним «виділювачем» (в цьому випадку лікування може не мінятися) або, якщо у дитини виявляли кілька негативних посівів протягом багатьох місяців, в цьому випадку робиться спроба повторної ерадикації (див. нижче). Якщо ви сумніваєтеся, обговоріть з консультантом попередні результати посівів.
- Важливо організувати планові посіви після закінчення курсу (в місцевій лікарні або це може зробити команда з домашнього догляду) і щомісяця після цього, як мінімум протягом трьох місяців.
- Для 2-го і наступних виділень, якщо немає тривалого інтервалу між виділеннями (обговоріть це консультантом) - призначають небулізовані антибіотики довічно два рази на

день, з використанням колістину.

Вибір внутрішньовенних антибіотиків для *Pseudomonas aeruginosa*

- Проведіть тест на медикаментозну алергію.
- Перша лінія - цефтазидим + тобраміцин.
- Друга лінія - меропенем + тобраміцин (якщо виділений *S. aureus*, може використовуватися як перша лінія).
- Батьки/пацієнт часто знають, яка комбінація препаратів давала кращий ефект в минулому, і в багатьох випадках варто прислухатися до їх вибору (якщо немає вагомої причини не робити цього).
- Відома чутливість *Pseudomonas aeruginosa* до антибіотиків при останньому посіві мокротиння/мазка мокротиння не завжди актуальна.
- Наступні варіанти (не в певному порядку) - азтреонам, колістин, амікацин, тиментин. Через виникнення алергічних реакцій, включаючи перехресні, ми рідко використовуємо тазоцин.
- Застосування **фосфоміцину внутрішньовенно** є відносно новим лікуванням. Застосовується тільки за рішенням консультанта для дуже резистентних *Pseudomonas aeruginosa* у дітей 12 років і старших, а також дорослих пацієнтів.
- Ми ніколи не використовуємо гентаміцин внутрішньовенно.
- Перевірте, чи дозволені пацієнтові аміноглікозиди (можливі ниркові проблеми, проблеми зі слухом).

Коментар робочої групи

Тиментин – торгова назва комбінованого лікарського засобу тикарцилін + клавуланова кислота

Тазоцин – торгова назва комбінованого лікарського засобу піперацилін + тазобактам.

Аміноглікозиди

З міркувань безпеки та нефротоксичності, як 1-а лінія аміноглікозидів застосовується **тобраміцин** (ми НЕ використовуємо гентаміцин), припускаючи, що мікроорганізми не є до нього резистентними. Ця думка ґрунтується на його високій мінімальній переважній концентрації і даних, які дозволяють припустити, що *Ps. aeruginosa* частіше резистентна до гентаміцину, ніж до тобраміцину.

Існує доказ того, що прийом аміноглікозидів один раз в день є менш токсичним і призводить до більш ефективного знищення бактерій, ніж звичайне дозування прийому три рази в день. Існує також доказ того, що частота розвитку резистентності *Ps. aeruginosa* до аміноглікозидів може знижуватися при одноразовому прийомі, а не при призначенні три рази в день. Крім того, менше коштів витрачається на оснащення, таке як голки і шприци, і знижується необхідність в проведенні аналізів крові, тому що необхідно контролювати тільки залишкові сироваткові рівні, що важливо для дитини з МВ. Це також зберігає час медсестер для виконання призначень. Режим аміноглікозидів зараз виглядає наступним чином:

Тобраміцин 10 мг/кг один раз на день протягом 30 хвилин, амікацин 30 мг/кг один раз на день протягом 30 хвилин

У зв'язку з добовими змінами в нефротоксичності, аміноглікозиди по можливості повинні вводитися вранці або після полудня. Ми робимо аналіз сироваткових рівнів через 23 години після першої дози, якщо доза прийнята близько 14.00, то аналіз буде взятий о 13.00.

Зверніть увагу, що вказані дози призначені ТІЛЬКИ для пацієнтів з МВ; в інших ситуаціях може знадобитися зменшення доз.

Перед призначення необхідно з'ясувати, чи був виявлений високий залишковий рівень протягом якого-небудь попереднього курсу - уточніть у сім'ї та перевірте інформацію в електронній карті пацієнта. Якщо високий залишковий рівень був коли-небудь виявлений, доза повинна бути знижена на **20%** на початковому етапі, також необхідно проводити вимірювання

функції нирок разом з кожною залишковою дозою.

Зміна залишкових рівнів

а) Сироваткові рівні аміноглікозидів слід вимірювати через 23 години після введення першої дози (тобто за 1 годинудо 2-ої дози), а також через 23 години після будь-якого коректування. Після цього ми повторюємо їх щотижня.

б) Сироваткову сечовину і креатинін слід вимірювати під час першого введення канюлі і з **кожним залишковим рівнем**. Інколи для вимірювання залишкових рівнів необхідно використовувати кров з пальця, в такому випадку сечовина і креатинін можуть не вимірюватися. Їх необхідно виміряти, якщо результат рівня препарату знову підвищився.

в) Кров для визначення рівнів ніколи не повинна братися з того ж катетера, в який вводився антибіотик, це стосується і центральних венозних катетерів/портів. d) Цільовий залишковий рівень для тобраміцину <1 мг/л, а для амікацину <3 мг/л. Результат повинен бути записаний в листку призначень, і наступна доза не вводиться до внесення цієї інформації.

г) Якщо залишковий рівень перевищує 1мг/л або більше 3 мг/л (для амікацину), пропустіть наступну дозу й перевірте залишковий рівень через 24 години після пропущеної дози. Тільки після того, як залишковий рівень впав нижче 1 мг/л (3 мг/л для амікацину) пацієнту можна повторно вводити дозу, знизивши її на 20%, і перевірити залишковий рівень через 24 години. Зачекайте, поки повернеться результат вказаного рівня, і продовжуйте тільки якщо рівень менше 1 мг/л (менше 3 мг/л для амікацину).

д) Якщо функція нирок пацієнта залишається незмінною протягом решти курсу, продовжуйте лікування зі зниженим дозуванням і згодом щотижня перевіряйте рівень.

е) Пікові рівні не вимірюються в плановому порядку, але можуть бути взяті, якщо існують побоювання відносно клінічного прогресу на зменшеній дозі. Проби необхідно взяти за 30 хвилин після закінчення інфузії. Цільовий результат - 20-30 мг/л для тобраміцину.

є) Щоразу записуйте результати вимірів рівнів: дату/час забору крові, режим дозування, результати (так само на листку призначень), будь-які зміни в дозуванні, будь-які інші виконані дії.

Розгляньте можливість вимірювання залишкових рівнів аміноглікозидів в інший час при

- дегідратації
- випадковій діареї та/або блюванні
- синдромі дистальної інтестинальної обструкції
- прийомі інших нефротоксичних препаратів, наприклад, ібупрофену.

Хронічна інфекція *Ps. aeruginosa*

• Визначається результатами аналізів за критеріями шкали Leeds:

- ніколи: жодного разу не висівалася
- відсутня: висівалася раніше, але не в минулому році
- минула: висівалася в менш 50% зразків торік (повинно бути 4 зразки на рік)
- хронічна: висівалася в більш ніж 50% зразків

Перша лінія терапії хронічної інфекції - тривалі інгаляції колістину.

Для дітей, які погано себе почувають і у яких хронічно виділяють *P aeruginosa*, розгляньте можливість чергування тобраміцину і колістину для небулайзера. Тобраміцин слід застосовувати, якщо, незважаючи на продовження терапії і дотримання режиму терапії, функція легень продовжує знижуватися або є необхідність проведення більш ніж одного курсу внутрішньовенних антибіотиків у попередньому році. Ми використовуємо брамітоб або ТОВІ (інгаляції тобраміцину). Рішення про призначення інгаляцій тобраміцину *приймає консультант*.

Коментар робочої групи:

Брамітоб та ТОВІ – торгові назви лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою *тобраміцин*.

- Інгаляційний азтреонам (Causton) є ліцензованим препаратом для дітей старших 6 років і зазвичай фінансується для лікування дорослих і дітей з МВ відповідно до національних клінічних критеріїв. Рекомендовано поетапний підхід до лікування, першою лінією залишається коломіцин, другою лінією лікування залишаються поперемінно тобраміцин/колістин. Азтреонам використовується як третя лінія.

Азтреонам може бути розглянутий до застосування, якщо все ще є прогресуюча втрата функції легень (більш ніж на 2% на рік зниження ОФВ1 в % від належного), або як і раніше є необхідність внутрішньовенної терапії загострень, тобто більш ніж 2 курси на рік, незважаючи на терапію з поперемінним режимом тобраміцином і колістином. Він може бути призначений також поперемінно з колістином або тобраміцином, залежно від клінічної відповіді на ці ліки раніше.

- При прийомі аміноглікозидів внутрішньовенно пацієнтам рекомендується уникати гучних звуків, наприклад прослуховування музики через навушники.

- На початку першого лікування дітям необхідно провести бронхопровокаційну пробу за участю фізіотерапевта. Перша доза кожного небулізованого антибіотику вводиться в лікарні з проведенням спірометрії перед і після прийомом. При виникненні бронхоспазму використовуйте попередньо дозований бронхолітик і повторіть провокаційну пробу під медичним спостереженням.

- Внутрішньовенний колістин тривалої дії. Інколи ми використовували пролонгований колістин два рази на день внутрішньовенно для дітей, які не можуть протриматися навіть 3 місяці без 2-тижневого курсу внутрішньовенних антибіотиків. Рішення приймає лікар-консультант.

- Інгалятори для антибіотика в сухому порошку: важливо відзначити, що навіть якщо дитина благополучно приймала небулізований антибіотик, то при переході на сухий порошок, перша доза повинна бути введена під контролем, щоб перевірити бронхоспазм. Важливо перевірити вміння дитини використовувати інгалятор з усіма інгаляційними препаратами.

- TOBI Podhaler Тобраміцин, який подається через інгалятор TOBI podhaler, як було показано, поступається TOBI™ і еквівалентний за вартістю. Прилад повинен бути запропонований дітям, які використовують небулізований тобраміцин або починали лікування з його використанням. Це не лікування першої лінії для інфекції *Pseudomonas aeruginosa*; існування цього пристрою не впливає на наш вибір інгаляційного препарату.

- Інгалятор Colobreatheturbospin

Тепер для введення колістину доступний інгалятор Colobreathe, який є еквівалентним за ефективністю небулізованому TOBI™. В даний час ми зобов'язані використовувати інструкцію Національного інституту здоров'я та якості медичної допомоги для впевненості в тому, що нам будуть відшкодовані витрати, тому його використання спочатку необхідно обговорити з консультантом. Інструкція вказує на те, що Colobreathe може використовуватися, якщо дитина матиме клінічну користь від подальшого використання колістину, але не переносить його в небулізованій формі і, таким чином, може бути розглянута терапія тобраміцином. Це складно, бо в основному ми не маємо проблем з пацієнтами, які не переносять небулізований колістин.

Метицилін-резистентний золотистий стафілокок (МРЗС)

- При первинному виділенні в мокроті/мазку мокротиння, ми намагаємося провести ерадикацію, оскільки є дані, що показують, що МРЗС негативно впливає на функцію легень. Ми проводимо лікування протягом 3 місяців двома пероральними препаратами, зазвичай рифампіцином з фузидієвою кислотою або триметопримом. Остерігайтеся гепатотоксичності.
- Профілактику флуклоксациліном або ко-амоксиклавом потрібно зупинити у пацієнтів з МРЗС, до тих пір, поки не проведена успішна ерадикація МРЗС.
- Також можна розглянути застосування небулізованого ванкоміцину.

- Ванкоміцин і тейкопланін є внутрішньовенними препаратами, активними щодо МРЗС. Тейкопланін не вимагає визначення рівнів в крові і є кращим вибором.
- Рішення для лікування хронічної інфекції МРЗС є клінічним, заснованим на ознаках, симптомах і дослідженнях, і має відповідати внутрішньолікарняній політиці з приводу інфекції.
- Розгляньте можливість використання лінезоліду (див. нижче), який доступний в пероральній та внутрішньовенній формі, у разі коли традиційні препарати не працюють (рішення приймає консультант).
- Перевірте діючу процедуру лікарні в інтернеті; також дотримуйтесь протоколів зі знезараження поверхні.

Лінезолід. Це оксазолідинон для перорального або внутрішньовенного введення. Біодоступність пероральної форми становить 100%, тому внутрішньовенне введення потрібно рідко. МРЗС і *S. aureus* можуть погано піддаватися лікуванню першою лінією препаратів. Препарат може призвести до патологічних змін крові, тому протягом усього лікування необхідно щотижня проводити загальний аналіз крові. Також в даний час повідомлялося про випадки невропатії зорового нерва при курсах лікування понад 28 днів. Таким чином, лікування лінезолідом слід починати тільки за погодженням з консультантом. Спочатку ми будемо прагнути до 2-тижневих курсів. Офтальмологічний огляд обов'язковий для пацієнтів, що проходять тривалий (4 тижні або більше) або повторний курси і повинен повторюватися кожні два місяці. По можливості, попередьте пацієнтів, щоб вони негайно повідомляли про будь-які візуальні зміни, незалежно від тривалості лікування.

Комплекс *Burkholderia cepacia*

Комплекс *Burkholderia cepacia* складається з 9 усталених геномних видів, так званих геномоварів: *B. cepacia*, *B. multivorans*, *B. cenocepacia*, *B. vietnamiensis*, *B. stabilis*, *B. ambifaria*, *B. dolosa*, *B. anthina*, and *B. pyrrocinia*; recently *B. pseudomultivorans* були описані як нові види. Хоча раніше геномовари відзначалися номерами, зараз бажано користуватися вказаними назвами (наприклад, геномовар 3 - це *B. cenocepacia*), і тільки перший з цих видів має бути переданий як *B. cepacia*. Для виявлення культури потрібно специфічне, селективне середовище, необхідно докласти зусиль для виявлення всіх штамів на молекулярному рівні; помилкова ідентифікація є поширеним явищем. Повідомлялося про епідемічні захворювання з декількома видами, захворюваність знизилася завдяки широкому розповсюдженню суворої сегрегації і заходів щодо контролю над перехресними інфекціями. Звіти підтвердили, що деякі штами забезпечують несприятливий прогноз (наприклад, *B. multivorans*, *B. cenocepacia* і *B. dolosa*) і *B. cenocepacia* - критерій виключення для багатьох програм трансплантації через явну шкоду для виживання після операції.

- Попросіть лабораторію відправити штам для типування. Місцевий діагноз може бути неправильним, тому що необхідна дійсно досвідчена, спеціалізована лабораторія з МВ, щоб типувати незвичайні мікроорганізми. Це характерно і для будь-яких інших незвичайних і рідкісних мікроорганізмів.
- Пацієнти, інфіковані *B. cepacia*, не відвідують звичайну клініку МВ, тепер їх приймають у клініках кожну другу п'ятницю місяця, по парних місяцях (лютий/квітень/червень/серпень/жовтень/грудень). Якщо пацієнти перебувають у стаціонарі, їх поміщають в ізолятор на весь термін госпіталізації.
- Ерадикація: вимагає обговорення з консультантом. Ми намагаємося провести ерадикацію первинного виділення внутрішньовенними антибіотиками, вибір буде залежати від чутливості і може включати меропенем, тиментин, темоцілін.
- Хронічна супресивна терапія: оскільки комплекс бактерій *B. cepacia* однаково стійкий до колістину, вибір буде між небулізованим цефтазидимом, меропенемом, тобраміцином, азтреонамом або темоциліном. Може бути розглянута тривала пероральна терапія, що

включає доксициклін.

- Ми можемо також розглянути лікування пероральним триметопримом або ко-тримоксазолом при незначних симптомах у хронічно інфікованого пацієнта.

Коментар робочої групи

Станом на 01.04.2016 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою темоцилін в Україні не зареєстровано.

Stenotrophomonas maltophilia

Вона, як правило, зникає спонтанно і часто не патогенна; однак у деяких пацієнтів її присутність пов'язана з новими симптомами та змінами у функції легень. При клінічних проявах проводиться лікування пероральним антибіотиком, якщо він доступний. Аналіз на чутливість до антибіотика для цього мікроорганізму не завжди надійний, тому найкращим рішенням є застосування ко-тримоксазолу. Може також використовуватися 2-4-тижневий курс хлорамфеніколу, або триметоприм, або міноциклін для дітей старших 12 років (доксициклін може бути використаний як альтернатива, для прийому один раз на день – під чутливістю до міноцикліну повинна матися на увазі чутливість до доксицикліну).

Коментар робочої групи

Станом на 01.04.2016 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою міноциклін в Україні не зареєстровано.

Нетуберкульозні мікобактерії (НТМ)

Нетуберкульозні мікобактерії (НТМ) представляють собою мікроорганізми довкілля з відносно низьким рівнем вірулентності, що живуть в ґрунті і воді і є потенційними збудниками легеневих захворювань, які все більшою мірою зачіпають хворих на муковісцидоз. Згідно багатоцентрових досліджень, проведених нещодавно в США, де зараження НТМ визначається як присутність щонайменше однієї культури НТМ, частота зараження НТМ серед хворих на МВ становить 13%. Є деякі фактичні дані, які свідчать про зв'язок НТМ при МВ з приналежністю до більш старших вікових груп, неповноцінним харчуванням, підвищеною частотою внутрішньовенного введення антибіотиків, діабетом, лікуванням за допомогою кортикостероїдів або нестероїдних протизапальних препаратів, алергічним бронхолегеневим аспергільозом (АБЛА), хронічним зараженням синьогнійною паличкою, стафілококом або аспергиллами, а також з погіршенням функції легень, однак така залежність не була достатньо обґрунтована.

Вони включають велику кількість видів, і найбільш поширеними, вражаючими легені, є *M avium complex* і *M abscessus*; інші включають *M kansasii*, *M xenopi* і *M malmoense*. При рості в мокроті дітей з МВ, вони часто присутні як умовно-патогенні бактерії і не чинять істотного впливу на дихальну функцію або статус харчування. Винятком є *M abscessus*, яка все частіше виявляється як причина вираженого захворювання легень, для *M. abscessus* характерно більш стрімкий перебіг і менш сприятливий результат хвороби.

Одноразове виявлення НТМ не лікується, навіть у дитини з декількома виділеннями є 50% шанс не бути інфікованою. Проте лікування потрібно все частіше (*рішення приймає консультант*). Важливо розглянути інші, більш легкі причини і переконатися, що симптоми не були помилково віднесені до НТМ. Визначення чутливості до антибіотика має вирішальне значення.

Мазки мокротиння не повинні направлятися для посіву на НТМ, оскільки наше дослідження показує, що вони завжди негативні. Посів мокроти або БАЛ-рідини береться спеціально на НТМ:

- при щорічному візиті оцінки

- у дітей, які погано себе почувають, але бактерії не виявлені
- будь-якій дитині, якій проводиться бронхоальвеолярний лаваж
- при поступленні з приводу загострення
- якщо культура виявлялася раніше.

Пацієнти з *M. abscessus* в стаціонарі перебувають в ізоляторі і оглядаються в самому кінці клініки.

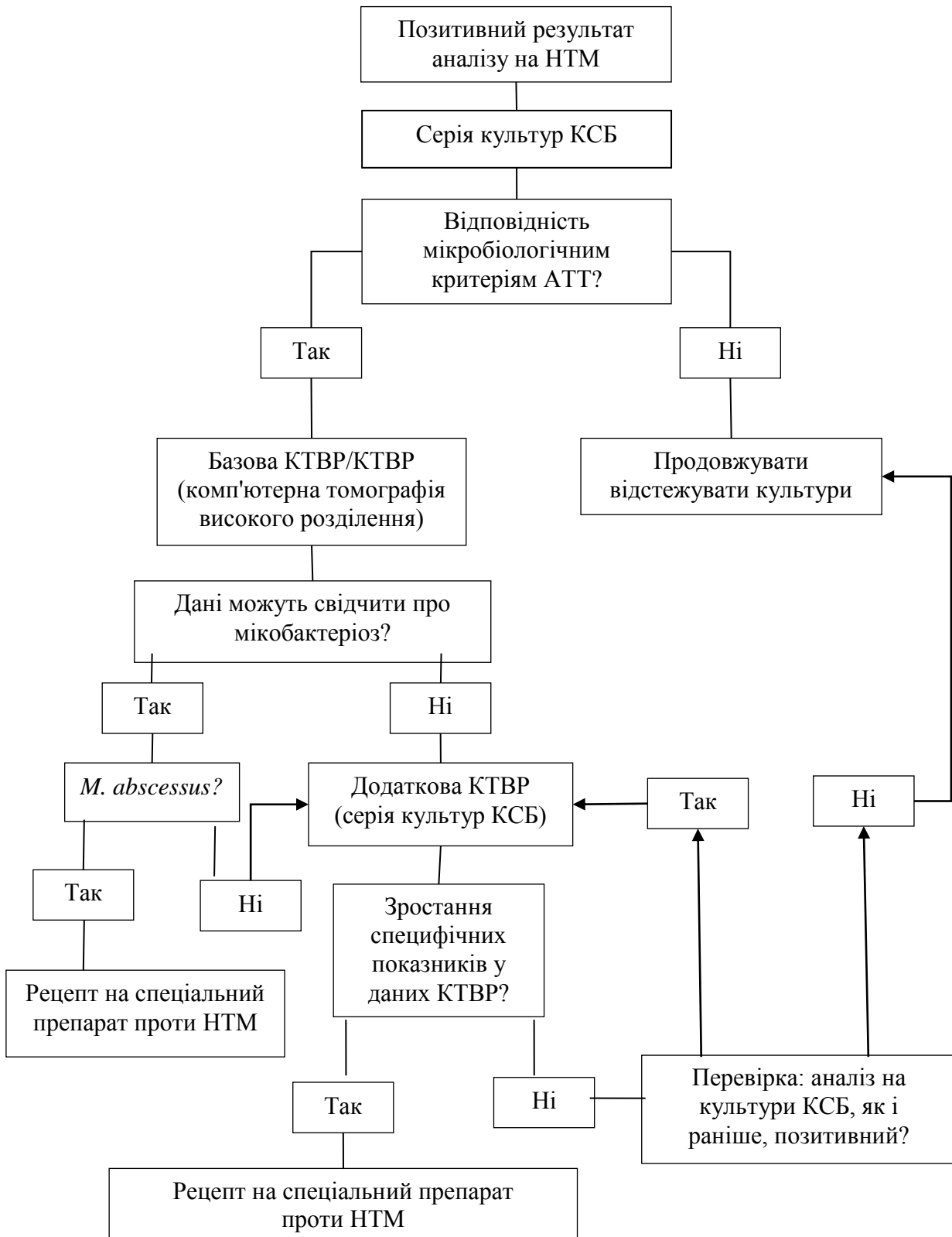
Призначення лікування при НТМ

Наявність НТМ в мокротинні хворих на муковісцидоз є істотною діагностичною проблемою, оскільки вона може свідчити про короткочасне зараження, утворення колоній або інфекцію. Не всі хворі проходять лікування від НТМ. Остання заява, прийнята на основі консенсусу Американським торакальним товариством (АТТ), хоча і не відноситься власне до муковісцидозу, може служити інструкцією для оцінювання легневих захворювань, пов'язаних з НТМ, на основі:

- Знімка грудної клітки за допомогою комп'ютерної томографії високої роздільної здатності (КТВР),
- Трьох або більшої кількості зразків мокротиння для аналізу на кислотостійкі бацили та
- Виключення альтернативного діагнозу.

Мікобактеріоз діагностується у хворих у випадку відповідності клінічним і радіологічним критеріям при позитивному результаті аналізу двох або більше окремих зразків відкашляного мокротиння, або однієї бронхоскопії, або однієї біопсії. Однак між клінічними та радіологічними проявами самих мікобактеріозу та муковісцидозу спостерігається значна спільність, так само як і між мікобактеріозом і зараженням іншими патогенами при муковісцидозі. Хоча у деяких хворих із постійно присутніми в мокротинні НТМБ клінічні та радіологічні показники знижуються, цього все ж не можна сказати про всіх хворих. При визначенні того, кому із хворих необхідне лікування від НТМБ, важливо спочатку, наскільки можливо, провести лікування від мікроорганізмів, які не є мікобактеріями. Хворі повинні перебувати під пильним наглядом, а для лікування слід керуватися такою схемою.

Малюнок 1: Алгоритм процедури, рекомендованої для діагностики та лікування інфекції НТМ у хворих на муковісцидоз.



Методика лікування повинна бути розроблена з урахуванням виду НТМ.

Лікування від *M. abscessus*

M. abscessus є стабільно стійким до звичайних протитуберкульозних агентів, і жоден режим лікування антибіотиками, заснований на тестах чутливості *in vitro*, не призвів до довгострокової зміни мокротиння пацієнтів, уражених цим мікроорганізмом.

Дозування та схеми прийому антибіотиків

На першому етапі терапії рекомендується режим, позначений у Таблиці 4, який включає 2-тижневий інтенсивний курс і подальший тривалий курс. Якщо у хворого спостерігається непереносимість будь-якого із препаратів, передбачених для другої фази, або проявляються побічні ефекти, можна використати альтернативні агенти з Таблиці 5.

Хворі, які проходять підтримуючу терапію першої лінії, вважаються такими, що переживають рецидив або їх лікування вважається безуспішним, якщо спостерігається таке:

- Збільшення кількості мокротиння та задишка
- Жар
- Піт
- Зростання показника С-реактивного білка
- Відсутність реакції на лікування немікобактеріальними антибіотиками
- Позитивний аналіз мазка мокротиння на КСБ, що зберігається

У цьому випадку їм показано інтенсивну та підтримуючу терапію другої лінії відповідно до Таблиці 6.

Підтримуюча терапія повинна включати в цілому чотири препарати (для інгаляційного або перорального прийому).

Якщо на стадії підтримуючої терапії у хворого відбувається загострення захворювання, слід продовжувати прийом всіх підтримуючих препаратів з одночасним прийомом препаратів для інтенсивної терапії (за винятком міноцикліну/ доксицикліну, прийом якого слід припинити, якщо застосовується тигециклін).

Реакція на лікування вважається сприятливою, якщо аналіз серії зразків мокротиння хворого є негативним протягом одного року. З цього моменту мікроорганізм вважається знищеним, і підтримуючу терапію можна припинити.

Таблиця 4. Інтенсивна і подальша терапія першої лінії проти *M. Abscessus*

Інтенсивна стадія терапії (2 тижні)	
Амікацин Дорослим Дітям	внутрішньовенно 7,5 мг/кг 2 р/доб. внутрішньовенно 30 мг/кг 1 р/доб.
Меропенем Дорослим Дітям	внутрішньовенно 2 г 3 р/доб. внутрішньовенно 40 мг/кг (max 2 г) 3 р/доб. або відповідно до дозування готових до застосування шприців
Цефокситин Дорослим і дітям	внутрішньовенно 200 мг/кг/доб. у вигляді 3-4 окремих доз (max 12 г/доб.)
Кларитроміцин Дорослим Дітям	500 мг 2 р/доб. для прийому всередину 7,5 мг/кг (max 500 мг) 2 р/доб. для прийому всередину

Інтенсивна стадія терапії (2 тижні)	
Подальша терапія (>/= 18/12 залежно від реакції)	
Амікацин Дорослим і дітям > 12 років дітям, старшим за 6 років	Для інгаляційного прийому 500 мг 2 р/доб., для інгаляційного прийому 250 мг 2 р/доб.
Ципрофлоксацин Дорослим Дітям	750 мг 2 р/доб. для прийому всередину 20 мг/кг (max 750 мг) 2 р/доб. для прийому всередину
Моноциклін Дорослим і дітям, старшим за 12 років	100 мг 2 р/доб. для прийому всередину
Кларитроміцин Дорослим Дітям	500 мг 2 р/доб. для прийому всередину 7,5 мг/кг (max 500 мг) 2 р/доб. для прийому всередину

Додати тигециклін, якщо у хворого є алергія на будь-який із препаратів першої лінії для внутрішньовенного введення. Тигециклін слід приписувати разом зі звичайними протиблювотними засобами, такими як ондансетрон.

Коментар робочої групи:

Станом на 01.04.2016 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою тигециклін в Україні не зареєстровано.

Хворі, які тривалий час приймають азитроміцин, повинні припинити його прийом, якщо вони починають приймати кларитроміцин.

Таблиця 5. Альтернативні препарати, що застосовуються у разі, коли у хворого спостерігається непереносимість або побічні ефекти від будь-якого із препаратів для прийому всередину при терапії першої лінії, що продовжує

Непереносимість	Альтернативний препарат	
Ципрофлоксацину	Моксифлоксацин^x (тільки дорослим)	400 мг/доб. всередину
Міноцикліну	Доксициклін[^] Дорослим і дітям, старшим за 12 років Ко-тримоксазол Дорослим і дітям, старшим за 12 років Дітям ≥6-12 років	100 мг 2 р/доб. всередину 960 мг 2 р/доб. всередину 480 мг 2 р/доб. всередину
Кларитроміцину	Азитроміцин[#] Дорослим Дітям	500 мг 1 р/доб. всередину 10 мг/кг (max 500 мг) 1 р/доб всередину

^x Уникати застосування моксифлоксацину хворими до 18 років. Може прийматися дорослими, якщо очікувана пластичність є незначною

[^] Уникати застосування міноцикліну, доксицикліну та тигецикліну хворими до 12 років

[#] Азитроміцин рекомендовано у випадках, коли очікувана пластичність є незначною, або коли хворий приймає супутні лікарські препарати, які взаємодіють із кларитроміцином.

Таблиця 6. Інтенсивна і подальша терапія другої лінії проти *M. Abscessus*

Інтенсивна стадія терапії (2 тижні)	
Амікацин Дорослим Дітям	внутрішньовенно 7,5 мг/кг 2 р/доб. внутрішньовенно 30 мг/кг 1 р/доб.
Меропенем Дорослим Дітям	внутрішньовенно 2 г 3 р/доб. внутрішньовенно 40 мг/кг 3 р/доб. (або відповідно до дозування готових до застосування шприців)
Тигециклін[^] Дорослим Дітям, старшим за 12 років	внутрішньовенно 50 мг 2 р/доб. ** внутрішньовенно 1 мг/кг (max 50 мг) 2 р/доб.
Кларитроміцин Дорослим Дітям	500 мг 2 р/доб. для прийому всередину 7,5 мг/кг (max 500 мг) 2 р/доб. для прийому всередину
Подальша терапія (>= 18/12 залежно від реакції)	
Амікацин Дорослим і дітям >12 років Дітям, старшим за 6 років	Для інгаляційного прийому 500 мг 2 р/доб. Для інгаляційного прийому 250 мг 2 р/доб.
Меропенем Дорослим і дітям >12 років Дітям 6-12 років	Для інгаляційного прийому 250 мг 2 р/доб. Для інгаляційного прийому 125 мг 2 р/доб.
Моноциклін Дорослим і дітям, старшим за 12 років	100 мг 2 р/доб. для прийому всередину
Кларитроміцин Дорослим Дітям	500 мг 2 р/доб. для прийому всередину 7,5 мг/кг (max 500 мг) 2 р/доб. для прийому всередину

Якщо у хворого є непереносимість або побічні ефекти від препаратів для прийому всередину, передбачених режимом подальшої терапії другої лінії можуть використовуватися альтернативні агенти для прийому всередину з Таблиці 4.

[^] Уникати застосування міноцикліну, доксицикліну та тигецикліну хворими до 12 років

** Прийом тигецикліну починати: дорослим - із дози 50 мг 2 р/доб., дітям - із дози 1 мг/кг 2 р/добу. Якщо у хворого спостерігається блювотна реакція, дозу можна зменшити до прийому

препарату 1 раз на добу, або 1 раз на 2 доби, або 2 рази на 3 доби.

Тигециклін слід приписувати разом зі звичайними протиблювотними засобами для внутрішньовенного введення, такими як ондансетрон.

Консультавання - загальні відомості

- Хворі отримують консультацію щодо режиму лікування від *M. abscessus* і можливих сприятливих і несприятливих його результатів. Зокрема, їх інформують про те, що лікування займе щонайменше 18 місяців і в кінцевому підсумку може не призвести до негативного аналізу на культуру цього мікроорганізму.
- Хворим слід перебувати під регулярним наглядом протягом усього періоду лікування - докладніше див. фармакопейні статті на окремі препарати.
- Хворим-жінкам дітородного віку слід використовувати відповідні протизаплідні засоби протягом періоду лікування.
- Хворим слід у найкоротші строки повідомляти про побічні ефекти лікування.

Спостереження - загальні відомості

- До початку лікування необхідно перевірити загальний аналіз крові та функції печінки та нирок хворого.
- Функції печінки та нирок слід перевіряти з інтервалами у 12 тижнів, якщо інше не передбачено фармакопейними статтями.
- Якщо функціональні проби печінки (ФПП) підвищуються до рівня, що п'ятикратно перевершує верхню межу норми, слід припинити застосування всіх препаратів для прийому всередину. Щойно ФПП нормалізуються, слід відновити прийом всіх препаратів по одному та щодня перевіряти ФПП відповідно до Інструкції з туберкульозу, прийнятої в 1998 році Британським торакальним товариством. Це може бути підставою для застосування двох інгаляційних препаратів. Поновлення застосування препаратів для прийому всередину слід почати з того препарату, який із найменшою вірогідністю може викликати патологію печінки.

Лікування від мікобактерій авіум-комплексу (МАК)

Рекомендується дотримуватися наступного режиму, розробленого відповідно до інструкції Американського торакального товариства.

Дозування та приймання

Початкова терапія передбачає застосування трьох препаратів для прийому всередину. Хворим, що нездужають, слід починати із внутрішньовенного введення амікацину та другого антисинегнойного антибіотика протягом 2 тижнів.

Таблиця 7. Лікування від МАК

Препарат	Дозування
Рифампіцин Дорослим Дітям	450 мг 1 р/доб. (якщо < 50 кг) всередину 600 мг 1 р/доб. (якщо > 50 кг) всередину 10 мг/кг (max 600 мг) 1 р/доб. всередину
Кларитроміцин Дорослим Дітям Або азитроміцин Дорослим Дітям	500 мг 2 р/доб. всередину 7,5 мг/кг (max 500 мг) 2 р/доб. всередину 500 мг 1 р/доб. всередину 10 мг/кг (max 500 мг) 1 р/доб. всередину

Препарат	Дозування
Етамбутол Дорослим і дітям	15 мг/кг (max 1,5 г) 1 р/доб. всередину

Консультавання - загальні відомості

- Хворі отримують консультацію щодо режиму лікування від МАК і можливих сприятливих і несприятливих його результатів. Зокрема, їх інформують про те, що лікування займе щонайменше 18 місяців або триватиме доти, поки негативний аналіз на дану культуру не зберігатиметься протягом 12 місяців.
- Хворим слід перебувати під регулярним наглядом протягом усього періоду лікування.
- Хворим-жінкам дітородного віку слід використовувати відповідні протизаплідні засоби протягом періоду лікування.
- Хворим слід у найкоротші строки повідомляти про побічні ефекти лікування.

Спостереження - загальні відомості

- До початку лікування необхідно перевірити загальний аналіз крові та функції печінки та нирок хворого.
- Функції печінки та нирок слід перевіряти з інтервалами у 12 тижнів.
- Якщо на будь-якій стадії функціональні проби печінки (ФПП) підвищуються до рівня, що п'ятикратно перевершує верхню межу норми, слід припинити застосування всіх препаратів. Щойно ФПП нормалізуються, слід відновити приймання всіх препаратів по одному та щодня перевіряти ФПП

Лікування при інших НТМ

При лікуванні від інших НТМ. слід керуватися чутливістю мікроорганізму. Лікування повинне включати комплекс із 3 препаратів.

Achromobacter xylosoxidans

- Доказів недостатньо, тому завжди обговорюйте це питання з консультантом.
- При первинному виділенні ми намагаємося провести ерадикацію і можемо використовувати внутрішньовенні антибіотики, якщо дитина погано себе почуває. Лікування зазвичай включає внутрішньовенний колістин.
- Якщо використовується внутрішньовенна терапія, то, напевно, правильно призначити небулізований колістин як мінімум на 3 місяці, можливо також з пероральними антибіотиками, якщо *Achromobacter* чутливий до будь-якого, відповідного для курсу лікування середньої тривалості.
- В іншому випадку ми можемо використовувати пероральний ко-амоксиклав протягом 1 місяця і небулізований колістин протягом 3 місяців. Пероральні альтернативні препарати - котримоксазол або міноциклін (дитина старша 12 років), в залежності від чутливості.
- Для встановленої хронічної інфекції небулізований колістин застосовують протягом довгого часу з небулізованим меропенемом як 2-у лінію.

Serratia marcescens

Існує дуже мало літератури про хворих з МВ і методи їх лікування неясні (у відділенні для дорослих теж не впевнені, але вони, як правило, намагаються провести ерадикацію пероральними препаратами з подальшим переходом на внутрішньовенні антибіотики). Ми бачимо кілька шляхів лікування і приймаємо рішення в кожному конкретному випадку, тобто, якщо дитина погано себе почуває і це тільки виділення, ми, як правило, проводимо лікування. Перевірте чутливість виділеного мікроорганізму. Або ми можемо просто повторити посів і подивитися прогрес.

Candida

Candida, вирощена у мокротинні, неминуче присутня в роті пацієнта. Місцеве лікування буде призначено, якщо у дитини є симптоми, наприклад, біль у роті, видимі білі бляшки; з використанням ністатину 100000 ОД/мл, по 1 мл, для полоскання і проковтування 4 рази на день. Альтернативним препаратом є міконазол. Існують спірні дані, згідно з якими *Candida* є маркером несприятливого прогнозу, але ми вважаємо, що це всього лише маркер, а не причина. При виділенні з БАЛ-рідини ми воліємо проводити лікування.

Грип

Інструкції Національного інституту здоров'я та якості медичної допомоги були змінені з моменту виходу наших останніх рекомендацій. Зараз вони заявляють, що озельтамівір і занамівір рекомендовані для попередження грипу, якщо виконані всі наведені нижче умови:

- Загальна кількість вірусу грипу в довкіллі достатня для того, щоб заявляти про зараження вірусом грипу за наявності грипоподібних симптомів.
- Людина перебуває в «групі ризику» (тобто, всі наші пацієнти з МВ).
- Людина була в контакті з кимось з грипоподібним захворюванням і може почати лікування протягом 36 годин (для занамівіру) або протягом 48 годин (для озельтамівіру).

Отже, якщо наші пацієнти імунізовані проти грипу, як їм і належить, то вони не потребують озельтамівіру або занамівіру. При високій захворюваності на грип, і якщо дитина не була щеплена, сім'ї необхідно завчасно побачитися зі своїм лікарем загальної практики для призначення. Озельтамівір (Таміфлю) (повинен призначатися при грипі Н1N1) приймається два рази на день протягом 5 днів, поставляється у вигляді суспензії або капсул і дозований за віком/вагою в Британському національному формулярі. Повинні бути взяті відповідні мазки (носоглотки, аспірату, мокротиння, або мазки з горла) для виявлення вірусів і підтвердження діагнозу.

ПРОЦЕДУРИ НАДАННЯ ПОСЛУГ

Коли пацієнти можуть знову прийти на звичайні процедури з лікування МВ?

- *V. serpens*: коли у них не було показань організму протягом 1 року, мінімум із 3 негативними результатами мазків мокротиння та кашлю або проб БАЛ (бронхоальвеолярних виділень) протягом звітного року. При цьому необхідно звернути увагу, якщо вихідна ізоляція була за результатами мазка мокротиння або БАЛУ, а наступні проби були тільки мазками від кашлю.
- МРЗС: коли у пацієнтів було три негативні результати мазків.
- Якщо МРЗС по мазках мокротиння / кашлю / БАЛ - 3 негативні проби з органів дихання, кожна з яких була взята з інтервалом через тиждень. Необхідна обережність при *V. serpens* по виду отриманої проби з органів дихання.
- *M. abscessus*: вважається чистим, коли в пацієнтів отримано 4 негативні результати протягом 1 року після їх першого негативного результату.

Пацієнти можуть приймати процедури коли їм зручно, хоча ми вітаємо і підтримуємо прагнення до наступності та безперервності, якщо це можливо. Більшість дітей приймають процедури у клініці лікування МВ кожні 2 місяці або кожні 3 місяці для тих, у кого встановлено м'яку форму хвороби.

ВНУТРІШНЬОВЕННЕ ВВЕДЕННЯ АНТИБІОТИКІВ У ДОМАШНІХ УМОВАХ***Коментар робочої групи:***

На момент розробки даної адаптованої клінічної настанови в Україні не практикується внутрішньовенне уведення антибіотиків в домашніх умовах.

- Брак ліжок-місць не є показанням для застосування антибіотиків внутрішньовенно на дому. Однак, якщо доводиться довго чекати місця, то необхідно обговорити інші рішення, такі як використання місцевої лікарні або введення антибіотиків в/в на дому, з викликаним або призначеним консультантом.
- Першу дозу обох антибіотиків завжди необхідно вводити в лікарні.
- Батьки або опікун, які бажають провести в/в терапію на дому, повинні ретельно відбиратися і обговорювати всі питання з медсестрою, що спеціалізується на МВ і консультантом, перш ніж прийняти будь-яке рішення.
- Сім'ї мають дотримуватися інструкції, бути повністю обізнані про тягар лікування і виконати це лікування з позитивним настроєм. Існує навчальний пакет, згідно з яким батьки проходять тренінг, по закінченні якого медсестра, що спеціалізується на МВ, надає свій висновок про компетентність батьків.
- Рішення про внутрішньовенну терапію в домашніх умовах є добровільним і не можна чинити тиск на батьків (навіть якщо дитина прагне піти додому), і вони повинні бути позитивно налаштовані для виконання цього завдання. Вони повинні бути впевнені, що зможуть впоратися з іншими аспектами лікування, тобто, додатковою фізіотерапією і ретельним дотриманням дієти.
- Сім'ї, які вже раніше ставили крапельниці вдома, необхідно опитувати щоразу на предмет можливості і бажання зробити це знову. Зокрема, якщо була довга перерва, особливу увагу необхідно приділити навчанню. Точно так само, щоразу консультант і медсестра, які спеціалізується на МВ будуть оцінювати чи є в/в терапія на дому найбільш відповідним методом для даного конкретного випадку.
- Батьки/опікуни повинні заповнити навчальний буклет із застосування антибіотиків внутрішньовенно на дому і підписати наступне:
 - катетер для в/в введення - оглянути на витoki і ознаки інфекції/тромбозу;
 - інфекційний контроль;
 - алергічні реакції - це те, за чим потрібно стежити, і при їх появі негайно припинити подачу препарату і звернутися до лікаря;
 - введення препарату і важливість дотримання точного часу введення (особливо для аміноглікозидів).

КОРТИКОСТЕРОЇДИ

Показання для оральних стероїдів:

- Алергічний бронхолегеневий аспергільоз.
- Важкий бронхоспазм, що не купірується/важке захворювання периферичних дихальних шляхів.
- Довгострокове застосування як протизапального засобу протипоказано в більшості випадків через несприятливе співвідношення ризик-користь
- Лікування хворих з несприятливим прогнозом - може виступати як загальний «підтримуючий».

Ми схильні використовувати преднізолон, який не повинен бути покритий шлунково-резистентною оболонкою, через погане всмоктування у хворих на МВ. Так само можна використовувати дексаметазон, який, за деякими даними, може бути кращим для пацієнтів, на чію поведінку/настрій негативно впливає преднізолон (NB! *преднізолон 5 мг дексаметазон = 0,75 мг*). При тяжкому бронхоспазмі, доза становить 2 мг/кг преднізолону, який вводять вранці після їжі, і доза буде знижена якнайскоріше, залежно від реакції. Ми іноді використовуємо внутрішньовенні ін'єкції метилпреднізолону 10-15 мг/кг/ день (максимальна доза 1г) протягом 3 днів, з щомісячним повтором - для важких випадків і в ситуаціях, коли прийом преднізолону перорально є проблемою.

Необхідно уважно ставитися до потенційних побічних ефектів, зокрема, порушення толерантності до глюкози, викликаного маніфестним цукровим діабетом, пов'язаним з МВ.

Пацієнтів необхідно проінформувати про те, що вони повинні повідомляти про випадки поліурії і полідипсії. Важливим є регулярний аналіз сечі на глюкозурію, особливо у дітей старшого віку. Інші проблеми - це недостатність росту і артеріальна гіпертензія (АТ вимірюють в клініці), рідше - кандидоз порожнини рота, катаракта, остеопороз і синдром Кушинга. Може знадобитися введення імуноглобуліну проти вітряної віспи дитині, яка ще не перенесла її, через небезпеку впливу вітряної віспи. Якщо дитина довгий час приймає пероральні стероїди, ітраконазол, як правило, призначається у випадку, якщо є небезпека впливу аспергільозу.

Показання для інгаляційних стероїдів:

- Симптоматичне свистяче дихання, що вимагає регулярного застосування бронхолітиків. Особливо у дітей, які страждають атопією. В ідеалі, необхідно документувати гостру оборотність бронхіальної обструкції.
- Свідчень для тривалого застосування як протизапальний засіб у дитини без симптомів, ймовірно, немає. Хоча, в теорії, це може здатися корисним через характер важковилікового запалення легень, однак його перевага не була доведена.

Ми використовуємо будесонід або флутиказон, але не беклометазон. Використання пристрою залежить від віку дитини, але аерозольні стероїди використовуються рідко. У дітей старшого віку, при низьких або помірних дозах (<400 мкг/день будесонід, <200 мкг/день) флутиказону сухі порошкові інгалятори є найбільш підходящими. Високі дози інгаляційних стероїдів краще вводити через спейсерний пристрій, щоб зменшити відкладення в роті і потенційні системні побічні ефекти. Однак будуть зустрічатися діти старшого віку, для яких спейсерний пристрій неприйнятний, і тоді слід використовувати сухі порошкові інгалятори. Застосування стандартного дозуючого аерозольного інгалятора має активно заохочуватися.

Побічні ефекти можуть включати в себе зниження кінцевого росту (довгострокові дослідження астми припускають 1 см втрат), кандидоз порожнини рота (тому рот необхідно промивати після введення дози, особливо при використанні сухих порошкових інгаляторів) і, рідко, хрипкий голос. Завжди розглядайте питання про можливість зниження дози, незалежно від того чи спостерігається дитина в клініці або ж напад був купірований. Пам'ятайте, що існує ризик адренальної супресії у хворих на ітраконазолі. Нарешті, може існувати зв'язок між застосуванням інгаляційних кортикостероїдів і сприйнятливістю до нетуберкульозних мікобактерій.

Дітям з бронхолегеневою обструкцією, які не реагують на профілактику вдихуваних стероїдів, слід призначати β_2 -агоністи пролонгованої дії двічі на день. Використовуйте або сальметерол (25-50 мкг 2 рази на добу через аккухалер або дозований інгалятор) або формотерол (6-12 мкг 2 рази на добу через турбохалер). Пацієнт також повинен приймати інгаляційні стероїди (ніколи не використовуйте тільки один сальметерол або формотерол). Ми, як правило, використовуємо комбінований інгалятор (Серетид або Симбікорт), щоб спростити процедуру для дітей.

Коментар робочої групи:

Серетид, Симбікорт – торгові назви комбінованого лікарського засобу сальметерол+флутиказон.

Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. Peter J. Mogayzel et al., 2013

Інгаляційні кортикостероїди

Асоціація МВ США не рекомендує рутинне використання інгаляційних кортикостероїдів для осіб з МВ віком 6 років і старше, без астми або алергічного бронхолегеневого аспергильозу з метою поліпшити функцію легень, якість життя або зменшити кількість загострень.

Рівень доказів: А. Користь від використання: відсутня. Сила рекомендації: D (не рекомендується для рутинного використання).

Пероральні кортикостероїди

Асоціація МВ США не рекомендує рутинне використання пероральних кортикостероїдів для осіб з МВ віком 6 років і старше, без астми або алергійного бронхолегеневого аспергильозу з метою поліпшити функцію легенів, якість життя або зменшити кількість загострень.

Рівень доказів: А. Користь від використання: негативна. Сила рекомендації: D (не рекомендується для рутинного використання).

МУКОЛІТИКИ

Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. Peter J. Mogayzel et al., 2013

Дорназа альфа

Асоціація МВ США прийшла до висновку, що для пацієнтів 6 років і старші є переконливі докази і значні істотні переваги від використання дорнази альфа у пацієнтів з помірною або важкою хворобою легенів. Докази були визнані якісними і користь від використання дорнази альфа у пацієнтів з помірною або м'якою хворобою легенів або у безсимптомних пацієнтів визнана помірною. Відкрите рандомізоване, плацебо-контрольоване перехрестне пілотне дослідження порівняння використання дорнази альфа з фізіологічним розчином у стабільних дітей з МВ показало середнє збільшення в потоках, пов'язаних з залишковою функціональною ємністю легенів і тенденції до підвищення нічному індексу десатурації при використанні дорнази альфа.

✓ Для людей з МВ віком 6 років і старше з помірним до важкого ступенем захворювання легенів, Асоціація МВ США наполегливо рекомендує постійне використання дорнази альфа, щоб поліпшити функцію легенів, поліпшити якість життя, і знизити частоту загострень.

Рівень доказів: А. Користь від використання: висока. Сила рекомендації: А (наполегливо рекомендується для рутинного використання).

✓ Для осіб з МВ 6 років і старше, з безсимптомним або м'яким захворювання легенів, Асоціація МВ рекомендує постійне використання дорнази альфа, щоб поліпшити функцію легенів і знизити частоту загострень.

Рівень доказів: А. Користь від використання: помірна. Сила рекомендації: В (рекомендується для рутинного використання).

Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. S. Alexander et al. Endorsed by the Medicines Management Board of Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. 2014

ДНКаза (Дорназа альфа, Пульмозим)

ДНКаза – це синтетичний фермент, який розщеплює нейтрофільну позаклітинну ДНК в мокроті, щоб зменшити в'язкість і, таким чином, теоретично додатково сприяє видаленню мокроти. Дослідження показують 5-8% загального поліпшення об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1), але це маскує широкий діапазон відповіді від погіршення до помітного поліпшення (більше 20%).

Коментар робочої групи: Пульмозим – торгова назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою дорназа альфа.

Показання:

У всіх випадках *консультант повинен приймати рішення* про початок прийому ДНКаз

– Наша нова політика - розглядатиме призначення дорнази альфа всім пацієнтам віком 6 років і старші, незалежно від функціонування легень (відповідно до рекомендацій Європейського

товариства з муковісцидозу). Ми маємо намір зробити прийом препарату звичайним для всіх дітей віком 6 років і старших.

- Що стосується наших нинішніх пацієнтів старших 6 років, то її застосування вимагає обговорення. Ми будемо наполягати на тому, щоб це лікування призначалося кожній дитині,
 - чий ОФВ1 становить <85%.
 - яка майже не відхаркує мокроту, але має симптоми.
 - у якої спостерігається постійна бронхолегенева обструкція.
- Ми б розглядали її призначення дітям дошкільного віку, якщо є побоювання щодо стану їх дихальної діяльності.

Інші показання включають.

- Постійні або періодичні вогнищеві зміни на рентгенограмі, наприклад, ущільнення в частці або сегменті. У такому випадку ми будемо розглядати бронхоскопію з інстиляцією під візуальним контролем. Можна було б очікувати, щоб така дитина регулярно отримувала таку процедуру.
- Було б корисно проводити госпіталізацію при загостренні захворювань грудної клітки, і ми будемо слідувати рекомендаціям фізіотерапевтів.

Існує ряд доказів ефекту профілактики, оскільки дослідження 6-10-річних пацієнтів з майже нормальною функцією легень показали зниження частоти загострення і зупинку прогресування бронхо-легеневих ускладнень. Мабуть, немає ніякої клінічної різниці між щоденним лікуванням та лікуванням через день. Подальше дослідження показало зниження загальної ДНК в мокроті при використанні дорнази альфа для зниження запалення.

Доза - дорназа альфа 2,5 мг вводиться за допомогою відповідного компресора і небулайзера, тобто, стандартний або більш швидкий E-flow або I-Neb (при використанні I-Neb 1мл дорнази альфа розпорошується, а інша частина видаляється). За замовчуванням, дорназа альфа буде застосовуватися щодня, але після 6 місяців лікування можна буде розглянути прийом препарату через день для тих, хто відчуває себе добре, чи для кого щоденний прийом видається особливо обтяжливим. Деякі пацієнти воліють приймати препарат щодня, оскільки це легше запам'ятати.

Немає необхідності проводити дослідження бронхоспазму у дітей при першому прийомі дорнази альфа - підтверджено виробником (проте, дорослим проводять це дослідження).

Час прийому - Зазвичай препарат приймають у другій половині дня за 1 годину до фізіотерапії. Однак, дослідження, проведене у дітей старшого віку і дорослих, показало незначне загальне поліпшення при введенні перед сном (тобто, за 10-12 годин до ранкової фізіотерапії) без нічного зниження насичення, але це може привести до нічного кашлю, так що необхідно перевіряти стан в клініці після прийому протягом місяця або більше. Перший час прийому залишається після полудня.

Оцінка відповіді: Спостереження повинно тривати 3 місяці, особливо для пацієнтів, які найбільш страждають (ОФВ1 <40%). Існує гарна кореляція між відповіддю після 3 місяців лікування і тією, що спостерігалася після 12 місяців лікування. Якщо є відповідь після 3-х місяців щоденного лікування, ми часто переключаємося на прийом препарату через день. Якщо спостерігається подальше погіршення, то доза може бути знову збільшена до щоденного прийому, хоча досі необхідності в цьому не було.

Коментар робочої групи:

Відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» призначення лікарських засобів в Україні здійснюється згідно з Інструкцією для медичного застосування, затвердженою МОЗ України.

Станом на 01.04.2016 в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу дорназа альфа зазначено, що препарат призначається пацієнтам з МВ віком від 5 років в комбінації зі стандартною терапією муковісцидозу з показником форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) не менше 40 % від норми з метою покращення функції легень.

Побічні ефекти: дуже безпечний препарат - побічні ефекти рідкісні і помірні; іноді спостерігався висип і хрипкий голос.

Немає необхідності припиняти його використання у хворих з кровохарканням або пневмотораксом

Коментар робочої групи:

Рекомбінантна людська ДНКаз (дорназа альфа) розщеплює позаклітинну ДНК. Накопичення в'язкого гнійного секрету в дихальних шляхах спричинює порушення функції зовнішнього дихання і загострення інфекційного процесу у хворих муковісцидозом. Гнійний секрет містить високі концентрації позаклітинної ДНК – в'язкого поліаніону, який вивільняється з лейкоцитів, що руйнуються, та накопичується у відповідь на інфекцію. In vitro дорназа альфа гідролізує ДНК в мокроті і суттєво зменшує в'язкість мокроті при муковісцидозі.

На сьогодні відсутні переконливі дані щодо використання дорнази альфа у дітей віком до 5 років.

ІНГАЛЯЦІЙНИЙ АБО ПЕРОРАЛЬНИЙ N-АЦЕТИЛЦИСТЕЇН, АБО ІНГАЛЯЦІЙНИЙ ГЛУТАТІОН

Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. Peter J. Mogayzel et al., 2013

Асоціація МВ США вважає, що доказів недостатньо, щоб рекомендувати або не рекомендувати для людей з МВ віком 6 років і старше постійне використання інгаляційного або перорального N-ацетилцистеїну, або інгаляційного глутатіону, щоб поліпшити функцію легенів і якість життя або зменшити частоту загострень.

Рівень доказів: С. Користь від використання: відсутня. Сила рекомендації: I (доказів недостатньо).

Коментар робочої групи:

Станом на 01.04.2016 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою глутатіон в Україні не зареєстровано.

Слід зазначити, що у попередні роки за відсутності дорнази альфа в Україні в якості муколітичної терапії для пацієнтів з МВ призначались лікарські засоби - муколітики ацеталцистеїн, карбоцистеїн. Тому вважаємо, що їх застосування може бути рекомендованим в якості муколітичної терапії за необхідності..

ГІПЕРТОНІЧНИЙ РОЗЧИН

European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Alan R. Smyth et al., 2014

Лікування гідраторами

Дихальні шляхи при МВ зневоднені, а збільшити обводненість дихальної поверхні можна за допомогою осмотичних агентів, званих гідраторами. Їх механізм дії відрізняється від такого у дорнази альфа, і обидва підходи доповнюють один одного. У Європі доступні як інгаляційні агенти гіпертонічний розчин натрію хлориду і манітол. Гіпертонічний розчин (7%) скорочує легеневі загострення і дещо покращує легеневу функцію, за даними систематичного огляду [35]. Гіпертонічний розчин (ГР) зараз використовується багатьма пацієнтами з помірною та важкою легеневою хворобою; він підтримується директивами і посібниками [19]. Манітол був запропонований пізніше; він також покращує легеневу функцію [36, 37]. Цей препарат доступний у формі сухого порошку, що скорочує час процедури. Обидва агенти діють

подразнююче, і вимагають попередньої дилатації бронхів і первинного випробування переносимості.

Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. S. Alexander et al. Endorsed by the Medicines Management Board of Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. 2014

Гіпертонічний розчин (ГР) може бути використаний в короткостроковій перспективі, щоб викликати мокроту у хворих, у яких багаторазові посіви з верхніх дихальних шляхів негативні, або як частина їх фізіотерапевтичного пакета; він також відіграє важливу роль для довгострокової перспективи в лікуванні на дому. ГР може викликати бронхоспазм, тому завжди необхідно проводити попередню обробку бронхорозширюючим засобом, і першу дозу завжди слід вводити зі спірометрії до і після його застосування (як правило, проводиться фізіотерапевтом). У всіх випадках ГР вводиться безпосередньо перед проведенням фізіотерапії (у порівнянні з дорназа альфа, яка дається мінімум за 1 годину до фізіотерапії. У деяких випадках його можна поєднувати з фізіотерапією. Хоча розчин знижує загальну депозицію препаратів в легенях, він поліпшує периферичну депозицію; це також економить час пацієнта. Часто пропонується збільшити дозу, наприклад, до 5-6 мл (але на практиці зазвичай не застосовується). Якщо є непереносимість ГР, можна розглянути більш низькі концентрації. Ми використовуємо Небусал (Nebusal) (7% гіпертонічного розчину натрію хлориду), який поставляється в окремих одноразових пластикових ампулах по 4 мл і його виписує лікар загальної медицини.

Для виклику мокротиння, що може бути показано для пацієнта з МВ віком старше 6 років, з деренчливим кашлем і поганим самопочуттям, що не відхаркує мокроту спонтанно, ми рекомендуємо 7% сольовий розчин. Він повинен застосовуватися в поєднанні з енергійною фізіотерапією.

Якщо ГР повинен використовуватися як доповнення до фізіотерапії, то слід використовувати 7% розчин. У пацієнтів з тяжкою обструкцією дихальних шляхів або зазначеною мінливістю максимальної швидкості видиху при кашлі розумно почати з більш низьких концентрацій, але необхідно докласти всіх зусиль для застосування 7% розчину; є докази того, що плато кривої залежності доза - ефект знаходиться на рівні 6-7% для мукоциліарного кліренсу. Немає ніякої користі в досягненні більш високих концентрацій. Якщо ГР передбачається для пацієнта в стаціонарі, спочатку обговоріть це питання з фізіотерапевтом.

Було б корисно проводити госпіталізацію при загостренні захворювань грудної клітки, і ми будемо слідувати рекомендаціям фізіотерапевтів.

Перша лінія препаратів, що допомагають очиститися від слизу - це дорназа альфа, але наші дані показують, що третина пацієнтів, які не відповіли на дорназу альфа, поліпшили функцію легень за допомогою ГР. Довгострокове дослідження в Австралії показало клінічно незначні поліпшення функції легень, але менше інфекційних загострень при застосуванні ГР. Дослідження ISIS було, по суті, негативним у дітей з МВ віком до 6 років, хоча в аналізі підгруп індекс рівня життя знизився в розглянутій групі. Це не виключає можливості використання ГР у маленьких дітей, але слід пам'ятати про слабку доказову базу у цій віковій групі. Неправильним рішенням також є дві додаткові інгаляції в день, що може бути недоцільно, особливо якщо дитина вже приймає аерозольні антибіотики. Тим не менш, індивідуально розглядається питання про довгострокове застосування ГР, особливо для пацієнтів з множинними інфекційними загостреннями і для тих, хто ще не показав гарних результатів із застосуванням дорнази альфа.

Коментар робочої групи.

Станом на 01.04.2016 в Україні інгаляційні форми 3% та 7% гіпертонічного розчину натрію хлориду зареєстровані як вироби медичного призначення.

МАНІТОЛ

Вдихуваний сухий порошок манітолу є речовиною, що змінює осмотичний тиск крові, який може збільшити мукоциліарний кліренс при МВ шляхом збільшення пауз між кашлем і регідрації слизової поверхні дихальних шляхів. На сьогоднішній день два опубліковані дослідження і два дослідження фази 3 показують, що цей препарат може поліпшити функцію легень у деяких пацієнтів з МВ. Національний інститут здоров'я і якості медичної допомоги (NICE) у своєму огляді ролі інгаляційного манітолу рекомендує його використання у дорослих з МВ. Діти, які не реагують на дорназу альфа і не показали відповіді або переносимості гіпертонічного розчину, можуть служити гарантією для досліджень вдихуваного манітолу.

В даний час сухий порошок манітолу упаковується в желатинові капсули і вводиться за допомогою спеціального інгалятора для сухого порошку. Велика кількість капсул, використовуваних в одній дозі, означає тривале лікування. Всі пацієнти попередньо приймають бронхолітичний засіб за 15 хвилин перед введенням. Як і у випадку з дорназою альфа, індивідуальна мінливість повинна бути позначена згідно з відповіддю на манітол. Крім того, кашель і бронхоспазм обмежує його переносимість у деяких пацієнтів з МВ. Враховуючи це, буде доцільно проводити пробне лікування окремих пацієнтів з формальною стимуляцією дихальних шляхів до початку лікування.

Коментар робочої групи

Станом на 01.04.2016 лікарський засіб манітол у лікарській формі порошок для інгаляцій в Україні не зареєстровано.

Застосування муколітичних препаратів направлено на розрідження бронхіального секрету і підтримання ефективного очищення бронхіального дерева від в'язкого мокротиння при МВ. Слід пам'ятати, що хворим МВ протипоказані засоби, що пригнічують кашель, зокрема препарати з додаванням кодеїну. Всі способи розрідження мокротиння необхідно поєднувати з видаленням її з дихальних шляхів, використовуючи кінезітерапію.

ДОВГОТРИВАЛЕ ЛІКУВАННЯ АЗИТРОМІЦИНОМ

Існують два основні показання застосування азитроміцину:

- як звичайний антибіотик для лікування інфекцій дихальних шляхів, особливо, якщо розглядаються мікоплазми або хламідії.
- як довгостроковий протизапальний засіб, хоча механізм його дії невідомий. Дослідження показують поліпшення ОФВ1 (середній 5,5%) і зниження використання пероральних антибіотиків. Препарат вважається ефективним у випадках з і без хронічної інфекції синьогнійної палички (*Pseudomonas*).

Критерії для тривалого використання: Дуже схожі на критерії для ДНКазу і повинні включати в себе пацієнтів, у яких не спостерігалось поліпшення після 3 місяців пробного лікування ДНКазою.

Дозування: 250 мг один раз на день (<40 кг) або 500 мг один раз на день (≥40кг) три рази на тиждень (пн ср пт)

Оцінка відповіді: Початок дії відбувається повільно (не менше 2 місяців) і мінімум 4 місяці, краще проводити пробне лікування протягом 6 місяців. Якщо була позитивна відповідь, то ми рекомендуємо знизити частоту прийому і приймати препарат тільки в понеділок/середу/п'ятницю.

Побічні ефекти: Теоретично, порушення функції печінки і двосторонній шум у вухах, хоча в ході дослідження порушення функції печінки спостерігалось тільки один раз. Печінкові проби повинні виконуватися в будь-який час, забір крові виконується з інших причин і для щорічної оцінки. Слід уникати довгострокового застосування азитроміцину та еритроміцину (прокінетики) через можливі додаткові побічні ефекти. У літературі висловлено кілька побоювань щодо азитроміцину, який діє як монотерапія при лікуванні нетуберкульозних

мікобактерій, хоча, вивчаючи наші власні дані та дослідження в США, ми не виявили ніякого підвищеного ризику виділення нетуберкульозних мікобактерій у пацієнтів, що приймають азитроміцин. Насправді, ми виявили, що довгостроковий прийом азитроміцину може знизити ризик появи нетуберкульозних мікобактерій.

На початку лікування азитроміцином необхідно прийняти рішення щодо припинення профілактичного флуклоксациліну або коамоксиклаву, якщо немає вагомих причин для продовження їх прийому, тобто, якщо вам відомо, що у пацієнта є організми, стійкі до макролідів.

ТРИВАЛЕ ВИКОРИСТАННЯ ІБУПРОФЕНУ

Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. Peter J. Mogayzel et al., 2013

✓ Для пацієнтів з МВ віком між 6 і 17 років з ОФВ1 > 60% прогнозованого, Асоціація МВ рекомендує постійне використання перорального ібупрофену з досягненням пікової концентрації 50-100 мг/мл у плазмі крові, щоб сповільнити втрату функції легень.
Рівень доказів: В. Користь від використання: помірна. Сила рекомендації: В (рекомендується для рутинного використання).

✓ Для людей з МВ віком 18 років і старше Асоціація МВ вважає, що доказів недостатньо, щоб рекомендувати або не рекомендувати тривале використання перорального ібупрофену, щоб сповільнити втрату функції легень або зменшити кількість загострень.
Рівень доказів: С. Користь від використання: відсутня. Сила рекомендації: І (доказів недостатньо).

Грунтуючись на огляді літератури, комітет Асоціації МВ визначає якість доказів та користь від використання великих доз ібупрофену для дітей 6-17 років як помірний.

Через брак даних по застосуванню ібупрофену у осіб з МВ з 18 років або старше, комітет вважає, що було недостатньо інформації, щоб зробити рекомендації для дорослого населення. Дослідження по впливу ібупрофену на міграцію нейтрофілів припускають, що міграція нейтрофілів збільшується, а не зменшується при низьких сироваткових концентраціях ібупрофену. Підтримку концентрації ібупрофену в сироватці 50-100 мг / мл слід вважати одним з ключових аспектів терапії ібупрофеном, що повинно бути включене у сучасні клінічні рекомендації.

Коментар робочої групи: У зв'язку з ризиком розвитку побічних ефектів та неможливістю забезпечення контролю концентрації препарату в крові робоча група не рекомендує призначення високих доз ібупрофену.

ТЕРАПІЯ МОДУЛЯТОРАМИ ТРБМ ІВАКАФТОР

European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Alan R. Smyth et al., 2014

Сучасне лікування спрямоване, головним чином, на симптоми, які викликаються дефектним геном, тоді як фармакотерапія ТРБМ повинна підвищити експресію білка на поверхні клітин, або підсилити його функцію за допомогою певних препаратів. Така стратегія лікування може внести докорінні зміни в розвиток, або навіть зупинити процес хвороби. Зараз вивчаються різні препарати, націлені на специфічні класи ТРБМ дефектів. На сьогодні тільки одні ліки показали явну клінічну ефективність. Івакафтор - засіб, потенціюючий ТРБМ, вивчався при регуляторній мутації G551D: він не тільки полегшував іонний транспорт (що проявилось зниженням рівня

хлориду в поті), але й покращував такі клінічні показники, як функція легень. Ефективна величина зміни легеневої функції перевищила зміну, що спостерігалася при будь-якій іншій доступній пацієнтам сьогодні лікарській терапії CF. Хоча ця мутація виявляється менше ніж у 5% у всьому світі, івакафтор підтверджує принципову можливість успішної фармакотерапії ТРБМ. У пацієнтів з мутацією G551D івакафтор повинен стати частиною стандарту допомоги.

Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. S. Alexander et al. Endorsed by the Medicines Management Board of Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. 2014

У грудні 2012 року івакафтор був схвалений NHS Великобританії для клінічного використання у пацієнтів з МВ віком 6 років і вище з принаймні одним екземпляром G551D мутації. Всім відповідним пацієнтам в нашій клініці було розпочато лікування цим пероральним препаратом, який призначений для довгострокового безперервного застосування.

Механізм дії

Івакафтор (Kalydесо™) - це низькомолекулярний лікарський засіб, який зв'язується з ТРБМ на поверхні клітини і призводить до відкриття каналу - транспортера для іонів хлору (це називається «потенціювання»). Клас 3, «порогова» мутація означає, що канали відкриваються недостатньо часто, і коли відкриваються, то відкриті протягом більш коротких періодів часу. Найпоширеніші з них - G551D. Це група, в якій ефективність лікарського засобу спочатку підтверджена. Фаза 3 випробувань показала значне поліпшення ОФВ1 (близько 16-17% від вихідного рівня), зниження загострень, значний приріст маси, і значне зменшення кількості хлоридів у поті (часто в граничному, або навіть нормальному діапазоні). Найбільш поширена мутація МВ, F508del, призводить до появи CFTR білка, який не доходить до поверхні клітин і існують явні докази того, що цей препарат не є неефективним як єдиний засіб. Випробування проходять на непороговій мутації G551D і R117H, але в даний час препарат не ліцензований для використання за межами G551D.

Коментар робочої групи:

Станом на 01.04.2016 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою івакафтор в Україні не зареєстровано.

ASPERGILLUS FUMIGATUS

Aspergillus fumigatus - це грибок, який росте при 37°C, і спори мають такий розмір, що вони осідають в дистальних дихальних шляхах. Грибок виділяє велику кількість токсичних і алергенних екзопродуктів. Існує велика кількість проявів при МВ. Звичайно дітям радять уникати прибирання стаєнь, і якщо вони наполягають на верховій їзді, то проводити її необхідно на відкритому повітрі.

1. Алергічний бронхолегеневий аспергільоз (АБЛА) є серйозною потенційною причиною пошкодження легень і є поширеним при МВ (поширеність коливається від 0,6 до 11%). Раннє визначення залежить від скринінгу і високої клінічної настороженості. Є поодинокі повідомлення про картину захворювань, схожу на АБЛА, які є ускладненням інших штамів *Aspergillus* та інших грибів, таких як *Scedosporium apiospermum*.

Діагностичні критерії - діагностика може виявитися складною, тому що в контексті МВ більшість великих і малих критеріїв може бути позитивною при відсутності АБЛА. В нетипових випадках всіх або деяких з цих критеріїв може не бути. Тому підтримуйте високий індекс настороженості, і, якщо у вас виникли сумніви, обговоріть свої питання з консультантом.

Клінічні прояви -

- Збільшення бронхолегеневої обструкції/відсутність грудного кашлю/стискання у грудях, особливо якщо немає реакції на антибіотики і на інгаляційні препарати.
- Лихоманка і нездужання.
- Густа мокрота з коричневими або чорними бронхіальними циліндрами.

Дослідження

Основні критерії

- Рентген грудної клітки, легеневі інфільтрати > 1 см в діаметрі і сегментарний колапс.
- Високий вміст IgE антитіл в сироватці - особливо різкий останній 4-кратний ріст вище 500 МО/мл, який знижується при лікуванні преднізолоном.
- Високий питомий вміст IgE антитіл аспергілли в радіоалергосорбентному аналізі. Нормальне значення <0,35 МО/мл може піднятися до 10-100х при АБЛА.
- Позитивний IgG аспергілли (ІСАР) > 90 - позитивна при МВ.
- Еозинофілія (> 0,4 x 10⁹/л).
- Позитивна шкірна ін'єкційна проба на антиген аспергілли (3 мм > контроль).
- Реверсивний бронхоспазм.
- Центральний бронхоектаз.

Допоміжні критерії

- • Культура *Aspergillus fumigatus* в мокроті (NB знайдений в 30% всіх пацієнтів з муковісцидозом).
- • Коричневі/чорні згустки в мокроті.
- • Запізніла реакція на шкірний тест.

Коментар робочої групи:

*На момент розробки даної адаптованої клінічної настанови визначення IgE антител *Aspergillus fumigatus* радіоалергосорбентним аналізом в Україні не проводиться. Шкірні ін'єкційні проби на антиген *Aspergillus fumigatus* в рутинній клінічній практиці не використовуються.*

Лікування

Кортикостероїди перорально. Преднізолон дається вранці після їжі (без кишковорозчинної оболонки, оскільки він тоді гірше засвоюється у пацієнтів з МВ), зазвичай: 2 мг/кг/день протягом 2 тижнів, потім 1 мг/кг/день протягом 2 тижнів, потім 1 мг/кг/день, протягом двох тижнів. Повторно оцініть клінічну відповідь, рентген грудної клітки і IgE. Зауважимо, що в деяких випадках, де спостерігається поліпшення, IgE не падає, тому необхідно застосовувати лікування як для пацієнта, що не має рівня IgE. Доза потім поступово знижується протягом 4-6 місяців на основі клінічної відповіді та IgE. Рецидив є звичайним явищем протягом 2-3 років після 1-го епізоду і часте застосування високих доз стероїдів буває необхідним протягом тривалого часу. Побічні ефекти від застосування стероїдів обговорюються в розділі вище. Замість них можна застосовувати еквівалентні дози дексаметазону. Деякі лікарі призначають інгаляційні і аерозольні кортикостероїди, але ми цього не робимо - немає ніяких підстав для їх використання.

Імпульсне лікування метилпреднізолоном. Цей метод є привабливим для пацієнтів, які не дотримуються режиму лікування і може мати менше побічних ефектів, але за рахунок додаткових незручностей. Ми використовуємо в/в метилпреднізолон 10-15 мг/кг один раз на день протягом 3 днів кожен місяць, максимальна доза - 1г. Це лікування, як правило, триває протягом 3 місяців, але може бути продовжено в залежності від реакції. Рішення про застосування такого лікування необхідно обговорювати з консультантом, але цей варіант стає найбільш оптимальним для нас.

Ітраконазол зазвичай використовується для лікування АБЛА в поєднанні з пероральними або внутрішньовенними кортикостероїдами. Наше власне дослідження показує, що при звичайних дозах жодна дитина не мала зареєстрованих показників крові. З цієї причини ми даємо стандартну дозу два рази щодня, а не раз на день. Пацієнтам молодше 12 років дають 5 мг/кг 2 рази на добу (макс 200 мг в р/д), або старше 12 років 200 мг 2 р/д перорально (контролювати функцію печінки) і продовжувати, поки вони залишаються на стероїдах. Оскільки капсули погано абсорбуються, запивайте їх чимось підкисленим (наприклад кока-колою, апельсиновим

соком) і заїдайте. Якщо можливо, використовуйте рідку композицію, яка абсорбується краще, хоча, через дуже гіркий смак, пацієнти можуть відмовитися приймати її! Рідину приймати на порожній шлунок.

Припиніть прийом ранітидину/омепразолу, якщо це можливо, для поліпшення абсорбції. Функціональні проби печінки повинні виконуватися щоразу, коли кров береться для повторного визначення АБЛА маркерів, в іншому випадку робіть їх при тривалому курсі лікування, наприклад, не менше, ніж через 1-2 місяці, або якщо є історія дисфункції печінки. NB! Його також необхідно давати тим, хто приймає пероральні стероїди (з будь-якої причини), якщо є будь-які підозри на супутню інфекцію аспергілли, поки вони приймають стероїди. Остерігайтеся лікарських взаємодій, наприклад, з рифампіцином, омепразолом; інгаляційні кортикостероїди можуть викликати адренальну супресію, якщо пацієнт також приймає ітраконазол.

Рівні ітраконазолу

Ми більше не вимірюємо рівні ітраконазолу регулярно. Однак рівні можуть бути все ж вказані, якщо є побоювання, що пацієнт не реагує на лікування належним чином; щодо токсичності; або якщо вводяться взаємодіючі препарати. У зв'язку зі зміною методики обробки, будь ласка, зверніть увагу, що зараз потрібно вказувати залишкові рівні.

- Пробу з мінімальною концентрацією препарату необхідно брати після того, як пацієнт приймає препарат принаймні 14 днів (як правило, від останнього забору крові до виписки)
- Діапазон: вихідна молекула: 0,5-2мг/л і загальна 1-4мг/л
- 1 мл сироватки в запеченій крові у вакуумному вакутейнері

Вориконазол - це новий пероральний протигрибковий антибіотик, який має кращу абсорбцію, ніж ітраконазол і не залежить від рН шлунка. Тому, він може бути корисним як засіб 2-ї лінії для пацієнтів, які не відповіли на лікування або не можуть переносити ітраконазол два рази в день. Недавній аудит ітраконазолу у дітей в Королівській лікарні Бромптона показав, що багато пацієнтів на низькій дозі ітраконазолу (5 мг/кг 1 р/д - макс 200 мг) не досягнули терапевтичних рівнів. Тому, перед заміною на вориконазол у пацієнтів, які не реагують на ітраконазол, перевірте і переконайтеся, чи був рівень ітраконазолу терапевтичним. Якщо ні, розгляньте спочатку збільшення дози. Вориконазол слід починати тільки за згодою консультанта. При введенні в період гострого АБЛА, напад купірується, коли припиняється прийом стероїдів. Регулярні (щомісячні) функціональні проби печінки є обов'язковими, і про них не можна забувати. Побічні ефекти не є рідкістю і включають, зокрема, втрату волосся і світлочутливість шкіри (давайте поради про захист від сонця). Аналогічно щодо ітраконазолу повідомлялося про адренальну супресію у хворих на вориконазолі, які також приймали інгаляційні кортикостероїди. Ми не використовуємо вориконазол внутрішньовенно, але тривале в/в застосування (> 6 місяців) рідко було пов'язано з раком шкіри.

Рівні вориконазолу

- Може бути взята проба крові до введення препарату після того, як пацієнт приймає його не менш 3 днів
- Діапазон: 1,3-5,7 мг/л
- 1 мл сироватки в запеченій крові у вакуумному вакутейнері

Позаконазол є альтернативою, коли вориконазол не переноситься, і він має вирішальне значення для лікування пацієнта засобом другої лінії. Рівні в крові необхідно перевірити на початку терапії. Він не ліцензований для дітей до 18 років, так що рішення про його використання у дітей більш старшого віку *приймає консультант*.

Коментар робочої групи:

Станом на 01.04.2016 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою позаконазол в Україні не зареєстровано.

Аерозольний **амфотерицин** (неліпосомальний) може використовуватися в складних випадках в

дозі 5-10 мг двічі на день після фізіотерапії (проведіть перевірку на бронхоспазм і використовуйте бронхолітик перед використанням препарату). Якщо його необхідно використовувати, а дитина не переносить нормальний амфотерицин, розгляньте питання про використання аерозольного ліпосомального амфотерицину; зверніть увагу на його високу вартість.

Інші підходи: Іноді ми використовували тривалі курси Амбізому внутрішньовенно (ліпосомальний амфотерицин) у випадках, що не піддаються лікуванню. Внутрішньовенний каспофунгін також можна розглядати як терапію третьої лінії. Ці препарати є дорогими і незручними, а їх застосування залежить від рішення консультанта. Анті-IgE моноклональне антитіло омалізумаб рідко може розглядатися до застосування на основі повідомлень про клінічні випадки; *рішення приймає консультант* і, для початку, необхідно отримати підтвердження фінансування.

Коментар робочої групи:

Амбізом – торгова назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою амфотерицин В.

2. Інші прояви аспергільозу легень

- Той факт, що *Aspergillus fumigatus* є причиною більш серйозною, ніж АБЛА (Алергічний бронхолегеневий аспергільоз) стає все більш очевидним, сенсibilізацію або постійні позитивні бакпосіви пов'язують з гіршим прогнозом захворювання. Це слід брати до уваги при повторних позитивних культурах мокротиння у дітей, особливо при хронічних симптомах, а також якщо у дитини $IgE > 150$ і *Aspergillus* RAST (радіоалергосорбентний тест) $> 17,5$. Також у дітей з хронічною аспергільозною інфекцією спостерігається більше загострень. Необхідно розглянути прийом ітраконазолу тривалістю 1 місяць і більше (*рішення консультанта*). Іноді потрібен небулізований амфотерицин. Останні спостереження показали, що у сенсibilізованих дітей (як визначено вище) краще зберігаються функції легень, якщо призначені протигрибкові препарати. Тому варто розглянути варіант такої терапії при сенсibilізації до *Aspergillus*, або позитивних культурах посіву, навіть якщо хвороба асимптоматична.
- Може розвинутися інвазивна хвороба, якій передують погіршення симптомів і прогрес тіней на рентгенологічному дослідженні, іноді з кавітацією, кровохарканням і плевритними болями. Також можливе метастатичне поширення грибка у важко хворих, імуносупресованих (включаючи пацієнтів на стероїдах), або хворих з нейтропенією. КТ сканування корисне для підтвердження діагнозу. Такі випадки виправдовують парентеральне лікування ліпосомальним амфотерицином (Амбізом) 5 мг/кг/день протягом 4-6 тижнів. В/в каспофунгін також застосовується як препарат третьої лінії.
- Міцетома дуже рідко спостерігається при муковісцидозі, але випадки були описані. Її необхідно підозрювати при виявленні «симптому німба» в порожнині і 6-8 позитивних *Aspergillus* IgG. Підтвердіть за допомогою КТ. Лікування персоніфіковане, оскільки зустрічається занадто рідко для того, щоб розробити інструкції.
- Інші: Амліодоз - пізні і дуже рідкісні ускладнення АБЛА і іноді муковісцидозу. Його слід підозрювати, якщо спостерігаються протеїнурія з набряками (нефротичний синдром), зоб, гепатоспленомегалія, не пов'язані з захворюванням печінки при муковісцидозі.

Показання для внутрішньовенного ліпосомального амфотерицину.

- Доведений інвазивний аспергільоз.
- Важкий, хронічний і важковиліковний аспергільоз легень (у тому числі АБЛА), з множинними побічними ефектами від звичайної стероїдної терапії. *Рішення приймає тільки консультант.*

Scedosporium apiospermum

З появою молекулярних методів, зараз оцінюється важливість інших грибів, такі як *Scedosporium apiospermum*. *Scedosporium* є другим по розповсюдженню грибом, який

виділяється з секрету дихальних шляхів при муковісцидозі. Клінічні прояви колонізації погано вивчені, як правило, вони не пов'язані з симптомами, але, як відомо, викликають алергічний бронхолегеневий мікоз (схожий на АБЛА). При прийнятому рішенні проводити лікування, препаратами вибору стають азоли.

European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Alan R. Smyth et al., 2014

Як слід лікувати грибкові інфекції і важкий/рецидивуючий алергічний бронхіт-легеневий аспергільоз?

Aspergillus fumigatus, а також інші грибки зазвичай виявляються в мокроті пацієнтів з МВ. Хоча наслідки цього не зовсім зрозумілі, останні дані вказують на те, що *A. fumigatus* може діяти як патоген у деяких пацієнтів з МВ [42]. Тому культивування мокротиння пацієнтів з МВ повинно включати оцінку грибків. Алергічний бронхо-легеневий аспергільоз - це добре вивчене ускладнення в пацієнтів із МВ, і воно повинно перевірятися у будь-якого пацієнта з клінічним погіршенням, який не піддається антибіотичній терапії [17]. Діагностичні тести містять: шкірну алергічну пробу, визначення рівнів IgE і специфічного до *Aspergillus* IgE в сироватці крові, визначення преципітинів сироватки до *Aspergillus*. Такі аналізи повинні бути доступні в кожній установі допомоги при МВ. Лікування: пероральний преднізолон плюс-мінус протигрибкова терапія [17].

ЛЕГЕНЕВІ УСКЛАДНЕННЯ

У пацієнтів з МВ може розвинути ряд ускладнень, які не дуже часто, але все ж зустрічаються, і центр МВ повинен бути підготовлений до їх терапії. Нижче пропонуються стандарти діагностики і терапії цих ускладнень, а також додаткові джерела інформації.

Які кращі методи терапії кровохаркання у пацієнтів з МВ?

Кровохаркання - це звичайне ускладнення, яке по тяжкості може варіювати від мізерного до масивного, що визначається як >240 мл/добу або >100 мл/добу протягом декількох днів [65]. Директиви з ведення були опубліковані [64]. Центр повинен дати пацієнту і родині чіткі вказівки, коли звертатися у разі кровохаркання, і повинен проводити рекомендовану терапію. На випадок сильної кровотечі, центр повинен мати доступ до інвазивної рентгенології (наприклад, емболізація бронхіальної артерії) та/або торакальної хірургії.

Кровохаркання

Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. S. Alexander et al. Endorsed by the Medicines Management Board of Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. 2014

Кровохаркання з прожилками крові часто зустрічається при хронічній інфекції, але може вказувати на погіршення стану, тому варто зробити посіви і провести курс антибіотикотерапії. Кровохаркання повинно бути диференційовано від гематемезису (блювання кров'ю). Джерелом є місця з хронічним запаленням дихальних шляхів. Масивне, рясне кровохаркання внаслідок розриву судини може бути небезпечним для життя (зазвичай >250 мл/24, але обсяг понад півчашки протягом 24 годин, вимагає госпіталізації). Важке кровохаркання зазвичай спостерігається у пацієнтів з поганою функцією легень, але також трапляється у пацієнтів з нормальною спірометрією. Це трапляється у 1% пацієнтів на рік. Звичайним місцем кровотечі є звивисті бронхіальні артерії. При кровохарканні при муковісцидозі пам'ятайте про можливість легеневої емболії, якщо дитині встановлений центральний венозний катетер. Пацієнт може відчувати булькаюче відчуття, яке є надійним симптомом, що вказує на місце кровотечі. Пацієнт може бути дуже наляканим, тому його потрібно заспокоїти. Первинною дією є

реанімація, якщо є в цьому необхідність (вкрай рідко). Необхідно покласти пацієнта на бік (булькаюча сторона знизу) і дати кисень. Не існує доказів, які пропонують припинення дорнази альфа, але якщо пацієнти приймають НППЗ, їх потрібно скасувати. Також необхідно прийняти рішення про припинення використання гіпертонічного розчину, якщо він викликає більше кашлю. Можлива необхідність адаптації фізіотерапії. Необхідно проконсультуватися у фізіотерапевта.

Коментар робочої групи

Справжнє кровохаркання необхідно диференціювати від спльовування крові через кровотечу з носа, прикус щік, або кровотечу з глотки, стравоходу чи шлунку.

Дослідження -

- Гемоглобін і тромбоцити
- Коагулограма
- Група і резус фактор крові
- Бакпосів харкотиння
- Рентген грудної клітки може показати нові інфільтрати, але може не мати змін і дає мало користі в локалізації джерела кровотечі.

Початкове лікування

- Призначте переливання крові та скоректуйте дефекти коагуляції при необхідності (в/в вітамін К/свіжозаморожена плазма/кріопреципітат).
- Почніть прийом внутрішньовенних антибіотиків; високі пероральні дози препаратом, спрямованим проти *S aureus*, повинні бути частиною схеми антибіотикотерапії, незалежно від попередніх результатів посіву.
- З обережністю продовжуйте регулярну фізіотерапію, але краще утриматися від поплескувань по грудях протягом 24 годин. Ця умова є важливою, також зверніться до нашого фізіотерапевта за рекомендаціями.

Подальше лікування

Більшість кровотеч припиняться у відповідь на це лікування, однак якщо масивна кровотеча зберігається, або якщо виникає повторна кровотеча протягом короткого періоду (щодня протягом 7 днів з >100 мл на 3/7 день) необхідно розглянути введення:

- В/в вазопресин іноді корисний - педіатрична доза становить 0,3 одиниць/кг (максимум 20 одиниць) протягом 20 хвилин з наступним 0,3 од/кг/год (максимум 1 одиниця/кг/год) протягом 12 годин після того, як кровотеча зупинена; введення препарату поступово припиняється протягом 24-48 годин (максимальна тривалість 72 годин). Це може призвести до водної інтоксикації і викликати бронхоспазм. В/в терліпресин (для дітей старших 12 років) має менше побічних ефектів; доза (від BNFc (Британський національний формуляр для дітей)) 2 мг, по 1-2 мг кожні 4-6 годин до контролю над кровотечею (максимальна тривалість 72 годин); використовується в одиницях для дорослих.
- Бронхоскопія - дуже рідко буває корисна при гострих кровотечах у дітей. Якщо ви розглядаєте проведення цієї процедури, спочатку слід спробувати гнучку бронхоскопію, а потім розглянути жорстку, під загальним наркозом. При масивному кровохарканні, необхідно відразу починати з жорсткої бронхоскопії. Технічно це може бути складно, проте може дозволити видалити згусток (остерігайтеся ускладнення у вигляді подальшої кровотечі), проведіть тампонаду місця кровотечі за допомогою катетера Фогарті або проведіть гемостаз за допомогою тромбінового клею, або промивання крижаним фізіологічним розчином.
- Селективна **бронхіальна ангиографія та емболізація** можуть здійснюватися тільки досвідченими фахівцями в високоспеціалізованому медичному центрі. Часто виявляються численні розширені звивисті бронхіальні артерії, деякі з яких можуть походити з аберантних джерел. Фактичне джерело кровотечі важко визначити, але в основному великі судини (>2,5

мм) емболізуються з використанням тампонів з гелю і піни різних розмірів. Необхідно бути дуже обережними, щоб уникнути емболізації спінальної артерії (з подальшою параплегією) та інших системних артерій. Нерідко спостерігаються постемболізаційні болі, які вимагають використання наркотичних анальгетиків та транзиторної дисфагії. Це не вирішує проблему, а у багатьох пацієнтів розвиваються нові судини протягом декількох місяців або років, які можуть кровоточити і вимагати подальшої емболізації.

- Довгий час з деяким успіхом використовувалася **пероральна форма транексамової кислоти** при повторних кровотечах. Доза 15-25 мг/кг 3 рази на день. (максимально 1,5 г/доза).
- **Пероральний атенолол** був використаний на основі непідтверджених даних - за рішенням консультанта; пам'ятайте, що навіть селективні БАБ можуть викликати бронхоспазм. Початкова доза становить 0,5 мг/кг один раз на день (максимально 12,5 мг раз на день). Доза може бути змінена, якщо це необхідно.
- Як крайній захід може також бути виконана **лобектомія**.

Пневмоторакс у пацієнтів з МВ

Зберігайте високий рівень настороженості - розгляньте діагноз, якщо є несподіване погіршення, незрозумілі болі в грудях, загострення задишки. У разі сумнівів зробіть рентгенографію грудної клітки, але може знадобитися КТ для визначення оптимального місця для розміщення дренажу. Частота пневмотораксу зростає з віком (в цілому 8%) і є маркером тяжкої хвороби легень. Він припускає поганий прогноз, зокрема, якщо дренаж не може бути незабаром видалений. У всіх випадках пневмотораксу, навіть найбільш незначного, пацієнта необхідно госпіталізувати.

Напружений пневмоторакс є невідкладним станом, і вимагає термінового лікування з грудним дренажем, незалежно від діагнозу муковісцидоз. При незначному пневмотораксі, який протікає безсимптомно, можна тільки спостерігати і чекати його вирішення, однак у пацієнта з гіпоксією подібний витік може призвести до декомпенсації. Якщо у пацієнта спостерігається декомпенсація або великий пневмоторакс, лікування включає -

- Моніторинг SpO₂ і кисневу терапію (перевірте на предмет затримки CO₂)
- Міжреберний грудний дренаж.
- Локальну анестезію і подальшу пероральну анальгезію.
- Антибіотики (застосування в/в антибіотиків доцільно у всіх випадках, крім найбільш незначних пневмотораксів).
- Обережна фізіотерапія може бути продовжена, проте можливо буде потрібно змінити техніку виконання (не використовуйте позитивний тиск видиху маски або переривчастий подих під позитивним тиском). Рекомендується глибоке дихання з затримкою вдиху. Будь ласка, обговоріть це зі старшим фізіотерапевтом у лікарні Бромптон.
- Якщо дитина використовує ВіРАР (дворівневий позитивний повітряний тиск), це може бути важким завданням і бажано тимчасово припинити ВіРАР.

Легені можуть довго розправлятися, і якщо після трьох днів немає ніяких ознак розв'язання з постійним витокм повітря, необхідно проконсультуватися з хірургами (обговорити з консультантом-педіатром). У разі відсутності прогресу, необхідно розглянути можливість проведення операції. У деяких центрах смертність сягає 50%, якщо пацієнт має грудний дренаж більше 7 днів. Так само, часто зустрічаються рецидиви (> 50% іпсилатеральні і до 40% контрлатеральні), що потребують проведення операції. Склерозуючий плевродез або плевректомія зроблять подальшу трансплантацію важкою, хоча не є абсолютними протипоказаннями для майбутньої трансплантації. Локалізований абразивний плевродез +/- хірургічна резекція або торакоскопічне зшивання булл веде до меншої кількості спайок і тому є кращим варіантом, крім випадків, коли трансплантація ніколи не проводитиметься. Плевродез рекомендується при першому іпсилатеральному рецидивуючому пневмотораксі. Протягом 2 тижнів після розв'язання спірометрія заборонена.

Також пам'ятайте про рекомендацію Британського торакального суспільства щодо польотів після пневмоторакса - рекомендований термін утримання від польотів - 6 тижнів.

European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Alan R. Smyth et al., 2014

Пневмоторакс - це ускладнення, яке зустрічається найчастіше у пацієнтів з важким обструктивним станом дихальних шляхів [63]. Центр МВ повинен виявляти велику настороженість до цього ускладнення у пацієнтів з гострим болем у грудях і задишкою, і мати можливість для постановки діагнозу з використанням рентгенографії (тобто рентген або томографія грудної клітини). Директиви по веденню були опубліковані; центр повинен мати можливість надання основної допомоги (тобто плевральний дренаж, знеболювання). Для пацієнтів, яким можуть знадобитися складні процедури (наприклад, Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS)), центр повинен мати заздалегідь узгоджені шляхи спрямування до відділення торакальної хірургії.

Нерозв'язні хрипи/важке захворювання дрібних дихальних шляхів

Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. S. Alexander et al. Endorsed by the Medicines Management Board of Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. 2014

Принаймні у 50% хворих на муковісцидоз виявляють атопічні прояви на підставі шкірних проб із загальними алергенами, хоча, якщо *Aspergillus* виключається, поширеність атопії є такою ж, як в популяції без МВ. Значна більшість випадків добре контролюється при застосуванні лікування, стандартного для хвороб астматичного характеру, з використанням стандартних інструкцій для астми.

На противагу цьому, далі обговорюється невелика група пацієнтів (які зустрічаються все рідше), яка характеризується -

- продукцією невеликої кількості або відсутністю мокротиння (незважаючи на її велику кількість в грудній порожнині)
- свистячими хрипами
- почуттям стиснення в грудній клітині
- зразками важкої обструктивної функції легень
- незначним або відсутністю бронхоектазу на КТ
- часто, але не завжди IgE > 500 МО/л.
- може зустрічатися частіше у дівчаток.

Таких дітей не можна лікувати без консультації фахівця, оскільки їх лікування вкрай важке завдання, а також вони в обов'язковому порядку потрапляють в категорію пацієнтів, що вимагає проходження «протоколу складного випадку муковісцидозу».

Особливо важкими випадками можуть бути пацієнти, які раніше відносилися до «звичайних виробників мокротиння», і у яких досить несподівано припиняється відходження мокротиння, і починаються хрипи. Дослідження на цю тему не проводилися, тому всі припущення є емпіричними.

- Перевірте дотримання пацієнтом режиму терапії, відсутність фізіотерапії порівнюється до відсутності мокротиння.
- Чи є АБЛА? Це є найбільш поширеним і звичайним поясненням.
- Чи присутній *Aspergillus fumigatus* в мокроті?
- Чи є нова бактерія в мокроті, у тому числі - нетуберкульозні мікобактерії?
- Чи є очевидний атопічний анамнез (не тільки шкірні проби), наприклад, тварини в будинку, кліщі домашнього пилу тощо?

Якщо всі вони негативні:

- Необхідно провести КТ для оцінки структурного пошкодження/bronхоектазу (включаючи знімки на видиху).
- Також можливо необхідна бронхоскопія і дослідження рН.
- Розглянути необхідність перорального тесту толерантності до глюкози або краще тест СТМРГ (система тривалого моніторингу рівня глюкози).

Лікування-

- Почніть з **β 2-агоністів тривалої дії** (сальметерол або формотерол). Якщо вік пацієнта >6 років формотерол (Оксіс) через турбохалер є кращим, оскільки він є чистим агоністом. Дози можуть бути емпірично збільшені під наглядом фахівця. Слідкуйте за виникненням побічних ефектів (тремор, серцебиття і т.д.), при їх виявленні, понизьте дозу. Є ризики гіпокаліємії, тому рівень калію в сироватці повинен бути перевірений, якщо необхідно продовжувати лікування з високим дозуванням (банани багаті калієм). Існує також теоретичний ризик подовження QTc інтервалу, тому необхідно проводити ЕКГ при використанні високих доз після 2-х тижнів терапії (примітка - у нас ніколи не було таких випадків). Симптоматична вигода повинна бути доведена і розглянута можливість використання пневмотахометра або ОФВ1 моніторингу в домашніх умовах.
- Симбікорт (комбінація будесоніду і формотеролу) може регулярно використовуватися з додатковим дозуванням при необхідності протягом дня. Максимальна рекомендована доза, 400/12 двічі на день за 4 додатковими дозами 200/6, дозволеними протягом 24 годин.
- Збільште дозу інгаляційних стероїдів до 800 мкг двічі на день еквівалентно дозі будесоніду. Однак з'являється все більше доказів, що стероїди (пероральні та інгаляційні) збільшують ризик NTM (нетуберкульозної мікобактерії), тому важливо зважити співвідношення ризиків і користі такої терапії.
- Розгляньте можливість використання агоністів β 2 короткої дії, 10 інгаляцій 3-4 рази на день через спейсер.
- Розгляньте застосування інгалятора з тіотропієм - антиму斯卡риновим засобом. Хоча він ліцензований для використання з 18 років, він може бути також необхідний для використання при тяжкій проблемі у молодших пацієнтів. Рішення приймає лікар-консультант. Необхідно використовувати Spiriva® Handihaler (сухий порошок) 18 мкг один раз на день. Ми не використовуємо Respimat® MDI, оскільки згідно з ліцензією на препарат він не призначений для використання при МВ.
- Обміркуйте вживання пролонгованої форми теофілінів, наприклад Slophyllin.
- А також в/в амінофілін для госпіталізованих пацієнтів з важкими свистячими хрипами (використовуйте стандартні дози для гострої астми).
- Розгляньте пробне застосування монтелукасту.

Коментар робочої групи:

Станом на 01.04.2016 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою амінофілін в Україні не зареєстровано.

Якщо запропоновані методи не працюють після 2-4 тижнів лікування:

- Преднізолон 2 мг/кг/день вранці на 14-21 днів, потім переглянути результати. Якщо препарат приносить результати, спробуйте зменшити дозування протягом двох тижнів до 1 мг/кг через день.
- Також можна розглядати імпульсний курс метилпреднізолону 10 мг/кг один раз на день (максимум 1 г/день) протягом 3 днів (всього 3 дози), курс можна повторити у вигляді одиночної тижневої дози у важких, нерозв'язних випадках.

Якщо проблеми зберігаються, необхідно знову розглянути альтернативні діагнози (АБЛА, нові бактерії) і провести бронхоскопію, вимірювання рН, КТ грудної клітки і СТМРГ. У цій ситуації, а також якщо пацієнту краще, але у нього спостерігаються неприпустимі побічні ефекти від

стероїдів, необхідно розглянути:

- **в/в терапію імуноглобулінами.** Доза 1 г/кг протягом 16 годин протягом двох днів підряд, потім 1 г/кг на один прийом кожен місяць. Пробна терапія повинна тривати 6 місяців. Користь зазвичай не видима до 3 місяців. Забір крові слід робити перед кожною дозою на визначення IgG, IgA, IgM, IgE і функції печінки; IgG підкласи повинні бути виміряні до початку режиму. Перед початком терапії пацієнти проходять бронхоскопію з біопсією, дослідження рН, КТ, якщо вони не були проведені раніше.

ПРИМІТКА: Перед **КОЖНОЮ** дозою необхідно провести премедикацію пацієнта антигістамінними препаратами (наприклад цетиризин або хлорфенірамін) і в/в гідрокортизоном, оскільки імуноглобулін, особливо після першої дози, може активувати систему комплемент з виникненням побічних ефектів (сильний головний біль, припливи тощо).

- Азитроміцин. Немає об'єктивних доказів у цій ситуації, але застосування 250 мг/день при масі менше 40 кг або 500 мг/день при вазі більше 40 кг щодня протягом шести місяців може бути корисним, хоча поява ефекту може зайняти принаймні 2 місяці.
- Підшкірне введення Тербуталіну іноді також виявлялося дуже успішним. Доза 2,5 мг/день (5 мл) внутрішньовенної форми, збільшуючи протягом 7 днів до 5 мг/день (10 мл), щоб уникнути побічних ефектів, а іноді до 10 мг в день.

Коментар робочої групи

Станом на 01.04.2016 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою тербуталін в Україні не зареєстровано.

- **Метотрексат** використовується в невеликій кількості випадків, результат часто розчаровував. Доза дається один раз на тиждень, в один і той же день тижня. Стандартна доза становить 10 мг/м²/на тиждень і ця доза повинна бути досягнута поступово протягом декількох тижнів. Наростання дози Зазвичай 2,5 мг, дозування однієї таблетки (він також поставляється в таблетках по 10 мг). Проводиться 3-місячна пробна терапія. Більш високі дози до 20 мг/м²/тиждень необхідно розглядати, якщо не спостерігається ефекту від дози 10 мг/м²/тиждень. 5 мг фолієвої кислоти приймається через 48 годин після метотрексату, незалежно від дози метотрексату. Щотижня проводяться аналізи крові: загальний аналіз крові, печінкові проби, електроліти та креатинін, після стабілізації максимальної дози моніторинг проводять щомісяця.
- **Вориконазол.** Пероральний протигрибковий препарат з набагато кращим засвоєнням, ніж ітраконазол, який потрібно пробувати в терапії перед призначенням в/в ліпосомального амфотерицину при стійкому АБЛА. Недавній аудит ітраконазолу у дітей в Королівській лікарні Бромптона, показав, що багато пацієнтів на низькій дозі ітраконазолу (5 мг/кг 1 р/д - макс 200 мг) не досягнуло терапевтичних рівнів. Тому перед переходом на вориконазол у пацієнтів, які не реагують на ітраконазол, необхідно перевірити, чи був рівень ітраконазолу терапевтичним. Якщо ні, розгляньте спочатку збільшення дози. Для дозування див. розділ препаратів, але може знадобитися курс від 4 до 6 місяців і цей препарат дуже дорогий і є високо фотосенсибілізуючим. Аналогічно щодо ітраконазолу повідомлялося про адренальну супресію у хворих на вориконазолі, які також приймали інгаляційні кортикостероїди.
- В/в ліпосомальний амфотерицин. Розгляньте його застосування при стійкому АБЛА, але також випробуваний у дітей без формальних критеріїв для АБЛА (були виявлені в минулому), але *Aspergillus* продовжує рости в посівах. Повністю емпірична теорія свідчить про те, що АБЛА не виникає без присутності *Aspergillus*.
- Пробна доза становить 100 мкг/кг (максимально 1 мг) протягом 10 хвилин. Спостерігайте протягом 30 хв. Потім доза становить 1 мг/кг раз на день із зростанням до 5 мг кг/день протягом 3 днів, і продовжують протягом приблизно 4 - 6 тижнів. Необхідно вимірювати функцію нирок і печінки, принаймні 3 рази на тиждень на початковому етапі, особливо, якщо вводяться інші в/в препарати - був відзначений один випадок короткочасної ниркової

недостатності. **Проявляйте обережність при використанні одночасно з в/в колістином або аміноглікозидами** (існує ризик ниркової недостатності).

- **Омалізумаб** (Kсolaір) Якщо формальні діагностичні критерії АБЛА відсутні, але IgE підвищені (хоча <1500 МО/мл) та інші заходи виявилися неефективними, існують повідомлення про те, що препарат допомагав і був навіть дуже успішним у нашому відділенні. Вводиться підшкірно кожні 2-4 тижні залежно від рівня IgE. Оскільки препарат не ліцензований при даних показаннях, перед початком лікування необхідно отримати підтвердження фінансування.

Методи терапії дихальної недостатності у пацієнтів з МВ

European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Alan R. Smyth et al., 2014

Природний розвиток хвороби легень при МВ прогресує і в пізній стадії веде до обструкції дихальних шляхів і, нарешті, до дихальної недостатності. Центр повинен розпізнавати прогресію на цій стадії, і провести консультацію з трансплантації легень і просунутої стратегії допомоги. У пацієнта на пізній стадії хвороби легень (FEV₁ <40% від належного) слід оцінити потребу в додатковому кисні, як у спокої, так і з навантаженням [56]. Підтримка вентиляції (наприклад, неінвазивна вентиляція) повинна надаватися згідно з бажанням пацієнта для полегшення задишки [43]. Центр повинен мати можливість оцінки необхідності в опіатах для полегшення задишки і болю, пов'язаних з пізньою стадією хвороби [66, 67].

БРОНХОСКОПІЯ

Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. S. Alexander et al. Endorsed by the Medicines Management Board of Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. 2014

Показання при муковісцидозі:

1. Потреба в мікробіологічній діагностиці у дитини, у якої не відходить мокротиння:
 - Немає відповіді на антибіотикотерапію.
 - Пацієнти, які раніше не інфіковані *Ps. aeruginosa*, але щодо яких існує клінічна підозра у зв'язку з тривалим погіршенням (не потрібно просто починати емпіричну терапію антисиньогнійними препаратами).
 - Мазок мокротиння/зразка мокротиння повинен бути взятий в той же день до бронхоскопії.
 - Ми можемо спробувати отримати індуковану мокроту до прийняття рішення про бронхоскопію. Організувати заходи з відділенням фізіотерапії.
2. Терапевтичне відсмоктування:
 - Важковиліковне вогнище з колапсом/консолідацією на рентгені грудної клітки, також може включати процедуру інстиляції ДНКаз (2,5 мг в 10 мл 0,9% розчину натрію хлориду (фізіологічний розчин)).
 - Значення змін на рентгені грудної клітки рідко бувають узагальненими.
3. Вперше діагностований пацієнт (включаючи новонароджених, які пройшли скринінг)
4. Інші показання:
 - Нерозв'язні свистячі хрипи, для виключення бронхомалії.
 - Лаваж, для пошуку макрофагів, поглинаючих ліпіди, щоб виключити аспірацію.
 - Стійкий дефект на ізотопному скануванні вентиляції.
 - Знижена функція легень або LCI вище, ніж очікувалося (раніше передбачалося, що це відбувається через техніку виконання).
 - Кровохаркання іноді може потребувати жорсткої бронхоскопії.

– Під час загальної анестезії для іншої процедури.

Бронхоскопії проводяться під загальним наркозом і часто пацієнти не вимагають попереднього прийому антибіотиків, але вимагають мінімум 48 годинного введення в/в антибіотиків, якщо спостерігалися значні виділення. На практиці, бронхоскопія часто проводиться на початку 14-денного курсу в/в антибіотиків, коли пацієнт почуває себе погано і немає можливості отримати матеріал для мікробіологічних досліджень або ж культури не висіялись. Для щойно діагностованих у результаті скринінгу новонароджених немовлят, якщо бронхоскопія чиста, вони не потребують перебування в лікарні для курсу в/в антибіотиків, але будуть в будь-якому випадку госпіталізовані для нічного перебування для вимірювання рН.

Інша підготовка не потрібна, але повинна бути підписана форма згоди на проведення даної процедури. Пацієнти не повинні приймати їжу протягом 6 годин і чисті рідини до 2 годин до процедури.

Присутність фізіотерапевта часто буває корисною під час процедури. ДНКза іноді може бути по краплях введена через канал відсмоктування бронхоскопа в фокус з колапсом, який закритий густим слизом. Дозу 2,5 мг в 10 мл 0,9% розчину хлориду натрію, а потім невелика кількість повітря закачують по бронхоскопу вниз, щоб виключити наявність препарату, який залишився у каналі відсмоктування.

БАЛ рідина відправляється на мікробіологічний посів культури (в тому числі НТМ, грибів), вірусологічний аналіз за допомогою імуофлуоресценції і цитологію для визначення макрофагів, поглинаючих ліпіди. Протокол включає 3 аліквоти 1 мл/кг лаважу, як правило, з правої середньої частки або язичкової частки (або часток, які виглядають найгірше). Ми завжди проводимо лаваж з більш ніж однієї частки, щоб збільшити мікробіологічну продуктивність.

КІНЕЗІТЕРАПІЯ. ФІЗІОТЕРАПІЯ

Методи очищення дихальних шляхів

Педіатричний фізіотерапевт доступний в клініці для оцінки всіх пацієнтів, він обговорює і аналізує введення всіх пацієнтів. Використовувані методи очищення дихальних шляхів (МОД) варіюють у вікових групах і завжди оцінюються на індивідуальній основі:

- **Новонароджені і немовлята** - методи, яким навчають батьків, можуть включати в себе модифікований метод позиціонування за допомогою сили земного тяжіння (не те ж саме, що нахили) і переривчасте поплескування по грудній клітці; так само як і позитивний тиск на видиху для немовлят, асистований аутогенний дренаж і відповідні до віку вправи.
- **Діти віком 3-4 роки і старші** - почніть з дмухаючих ігор з метою переходу до методу активного циклу дихання в модифікованих позиціях або позиціях за участю сили тяжіння. Позитивний тиск на видиху (ПТВ) та інші осцилюючі ПТВ пристрої можуть бути представлені при показаннях.
- **Діти віком 8 років і старші** - заохочувати більш незалежні методики лікування з використанням повної різноманітності пристроїв для очищення дихальних шляхів і підходящих методів (з підтримкою/наглядом членів сім'ї).
- Про важливість фізичних вправ протягом усього життя пацієнтові нагадують кожен раз при візиті в клініку, у відділенні, і під час домашніх візитів. Докази свідчать про зв'язок фізичного навантаження з поліпшенням виживаності, і, отже, вони являють собою ключову частину лікування і повинні проводитися поряд з АЦД (активним циклом дихання). Вправи також знижують в'язкість мокротиння, покращують вентиляцію, показники максимальної швидкості видиху і полегшують рух слизу з периферії до центру дихальних шляхів, звідки вони відхаркуються. Сучасне уявлення про вправи передбачає заняття від 3 до 5 разів на тиждень, тривалістю не менше 30 хвилин за сеанс. Вправи потрібно робити послідовно, вони повинні бути різноманітними, легко вписуватися в образ особистого та соціального життя пацієнта, мати позитивний зворотний зв'язок і реалістичні цілі. Мета вправ - досягти цільового ЧСС 65% від максимальної частоти серцевих скорочень для даного віку дитини. Розгляньте можливість використання технологій, таких як крокоміри, пов'язані з комп'ютерними іграми і журналами, встановленими на інтернет ресурсах. На момент

написання даної статті робоча група з вправ Європейського Товариства з муковісцидозу готує клінічні рекомендації.

Частота і тривалість АЦД змінюватиметься залежно від інфекційних загострень, тяжкості захворювання та індивідуальних особливостей. У більшості випадків рекомендується проводити два рази на день протягом 10-15 хвилин мінімум.

Методи очищення дихальних шляхів яким навчають, включають в себе:

- Метод активного циклу дихання - поєднання вправ з розширення грудної клітки, контролю дихання і методів форсованого видиху.
- Дмухаючі ігри, включаючи пухирцевий ПТВ - ідея, що включає дуття в футбольний м'яч, маюоче дуття, видування пухирців і використання свистків. При пухирцевому ПТВ дитина повинна дутти в ємність з водою (10см) через 40 сантиметрову трубку (із засобом для миття посуду), щоб створити бульбашки. Вода виробляє протидію видиху, і тому створюється позитивний тиск на видиху і коливання в дихальних шляхах, які мобілізують виділення.
- Позитивний тиск видиху (ПТВ) - Забезпечує протидію видиху через мундштук або маску, що тимчасово збільшує функціональну залишкову ємність, заохочуючи колатеральну вентиляцію і альвеолярну взаємозалежність, задіює закриті дихальні шляхи та доставляє повітря за виділення. За цим іде форсований видих.
- Дитячий ПТВ - ПТВ адаптований для немовлят за допомогою маски над носом і ротом дитини. Виконання на руках або сидячи на колінах вихователя, який підстрибує на гімнастичному м'ячі.
- **ПТВ з високим тиском** - 8-10 звичайних ПТВ дихання, за якими йде форсований видих в ПТВ маску. Це створює тиск 40-100 см H₂O і, отже, не буде підходити для всіх пацієнтів. Зверніться до фізіотерапевта за рекомендацією.
- Коливальні ПТВ пристрої (наприклад, Flutter® і Acapella®) . Створюють позитивний тиск на видиху і осциляції на видиху, щоб запобігти передчасному закриттю дихальних шляхів, мобілізувати виділення, поліпшити прохідність дихальних шляхів і знизити в'язкість мокротиння.
- Flutter® - трубчастий пристрій, який створює коливання і позитивний тиск видиху, використовується в поєднанні з форсованим видихом.
- Acapella Choice® - використовує протизважний корок і магніт, який створює коливання і позитивний тиск на видиху. Використовується спільно з форсованим видихом.
- Аутогенний дренаж - Використовує контрольоване дихання, яке спрямоване на досягнення найвищого повітряного потоку для переміщення виділень з периферичних в центральні дихальні шляхи, уникаючи появи кашлю і значного закриття/або стиснення дихальних шляхів. Дихання виробляється з зон низького обсягу до зон високого обсягу легень, звідки відхаркується секретія.
- Асистований аутогенний дренаж - використовується для немовлят або пацієнтів, з якими неможливо організувати співпрацю. На грудну клітку на вдиху прикладають тиск рукою, який стимулює пацієнта видихнути трохи більше з кожним подихом і направляє пацієнта до бажаного об'єму легень, щоб мобілізувати виділення.
- Позитивний тиск (переривчастий подих під позитивним тиском або неінвазивна вентиляція під позитивним тиском). За допомогою пристроїв, що використовують позитивний тиск, щоб збільшити дихальний об'єм і зменшити роботу дихання. Корисний в деяких ситуаціях в лікарні, а іноді і вдома. Не повинен використовуватися без обговорення з лікарями через запобіжні заходи і протипоказання, пов'язані із позитивним тиском.
- Високочастотні коливання стінки грудної клітки (Vest) - Багато людей запитують про Vest в якості альтернативного методу лікування. Досвід показує, що Vest є менш ефективним за кількістю евакуйованого мокротиння в порівнянні з іншими методами очищення дихальних шляхів при використанні лише одного цього методу. У довгостроковому дослідженні протягом 1 року проводилося порівняння методу Високочастотних коливань стінки грудної клітки і маски ПТВ терапії, використання ПТВ було пов'язано з більш коротким терміном

лікування і значно меншою кількістю легеневих загострень і застосуванням антибіотиків, ніж високочастотні коливання стінки грудної клітки. Тому ми використовуємо Vest тільки у виняткових обставинах і завжди в поєднанні з іншим методом очищення дихальних шляхів.

*** Очищення і дезінфекція пристроїв очищення дихальних шляхів є життєво важливими (див. інструкції виробників)**

Іншими питаннями фізіотерапії, які можуть обговорюватися, є:

- Поставка - Оцінка, навчання і лікування надаються.
- Нетримання сечі - стресове нетримання сечі може виникнути навіть у маленьких дітей під час таких дій, як кашель, сміх і фізичні вправи. Пацієнта потрібно навчити методикам вправ зі зміцнення м'язів тазового дна, відомим як «Кнак» (стиснення м'язів тазового дна). Будь ласка, зверніться до фізіотерапевта за порадою.
- Пацієнти також можуть бути навчені методиці очищення верхніх дихальних шляхів за допомогою носового спринцювання у відповідних випадках. Застосування інгаляційних лікарських засобів має бути узгоджене з фізіотерапією:
- Бронхолітики застосовуються перед фізіотерапією, якщо є необхідність і вигода від їх застосування. Необхідності робити це регулярно протягом 10-15 хвилин до фізіотерапії немає, ефект настає досить швидко, тому його можна використовувати під час сеансу фізіотерапії.
- Гіпертонічний розчин використовується перед фізіотерапією, але після бронхолітика. А також може бути введений під час очищення дихальних шляхів з ПТВ і осцилюючим ПТВ. Це може заощадити час пацієнта, і хоча покращує периферичні відкладення, загальна кількість відкладень в легенях зменшується, і тому часто пропонується збільшити дозу, наприклад, до 5-6 мл (хоча зазвичай цього не відбувається на практиці).
- ДНКЗа - терміни введення визначаються на індивідуальній основі. У більшості випадків вона вводиться, принаймні, за 1 годину перед фізіотерапією. NB. деяким дітям він вводиться за 1-2 години до фізіотерапії, а в деяких випадках навіть більше, іноді ми рекомендуємо приймати препарат перед сном, рішення приймає консультант, при цьому потрібно ретельно проводити моніторинг кашлю вночі.
- Інгаляційні стероїди зазвичай приймаються після фізіотерапії. NB. Після використання стероїдних або комбінованих інгаляторів необхідно прополоскати рот.
- Інгаляційні антибіотики приймають після фізіотерапії. Використовують або інгалятори з сухим порошком або небулайзери. Користуються тільки відповідними небулайзерами.

БРОНХОПРОВОКАЦІЙНА ПРОБА ІНГАЛЯЦІЙНИМИ АНТИБІОТИКАМИ (ОЦІНКА ВІДПОВІДІ НА ПРЕПАРАТ)

Для інгаляційних антибіотиків і гіпертонічного розчину дитини завжди потрібно перевірити наявність реакції бронхоспазмом на введення препарату, особливо 1-ї дози. Це має бути зроблено в лікарні і вимагає виконання спірометрії до і після введення дози препарату. Якщо пацієнт вже приймає інгаляційний бронхолітик, то це має бути зроблено до оцінки базової функції легень.

Наступне рівняння корисне для оцінки % спазму:

$$\frac{\text{Пре-ОФВ1} - \text{Пост-ОФВ1}}{\text{Пре-ОФВ1}} \times 100 = \% \text{ бронхоспазму.}$$

• Якщо ОФВ1 показує <15% спазму після інгаляції препарату без будь-яких істотних несприятливих симптомів, то препарат пройшов тестування.

• Якщо ОФВ1 показує >15% спазму, то спірометрію необхідно провести через 20 хв і перерахувати.

Якщо після 20 хвилин ОФВ1 показує ще >15% спазму, препарат не пройшов тестування.

Якщо ОФВ1 показує між 10-15% спазму і у пацієнта спостерігаються симптоми, наприклад,

чути хрипи, неконтрольований кашель, то, швидше за все, препарат не придатний для використання, але цей факт необхідно обговорити зі старшим лікарем.

Якщо пацієнт не проходить пробу, ми повторюємо її пізніше і призначаємо інгаляційний бронхолітик короткої дії перед прийомом інгаляційного антибіотика.

Якщо дитина не може пройти спірометрію, то при прийомі першої дози за нею потрібно спостерігати. Протягом тестування, необхідно проводити моніторинг SpO₂ і аускультацію. Крім оцінки бронхоспазму, важливо також переконатися, що препарат добре переноситься і пацієнт не має яких-небудь несприятливих реакцій на нього.

НЕБУЛАЙЗЕРИ

Для використання доступні наступні небулайзери Pari LC Plus, Pari eFlow Rapid® і I-neb®. Pari Ці пристрої можуть не підходити всім пацієнтам, тому важливо отримати пораду від фізіотерапевта. Якщо інгаляційні антибіотики необхідні дитині віком до 5 років, то ми рекомендуємо, де це можливо, використовувати більш швидкий небулайзер (наприклад, Pari eFlow Rapid). Небулайзери в цій віковій групі повинні бути показані з обережністю і поетапно, щоб зменшити занепокоєння і переконатися, що вони добре переносяться в довгостроковій перспективі. **Очищення та дезінфекція небулайзера є життєво важливими (дотримуйтесь порад виробника).**

Коментар робочої групи:

Інформацію щодо зареєстрованих в Україні небулайзерів можна знайти в Державному реєстрі медичної техніки та виробів медичного призначення на сайті Державної служби України з лікарських засобів за електронною адресою <http://portal.diklz.gov.ua/PublicSite/PUB/VMLList.aspx>.

ІНДУКОВАНЕ МОКРОТИННЯ

Виділення бактерій з нижніх дихальних шляхів у дітей, котрі не відкашлюють мокроту, є важким. Тому індукція мокротиння може бути рекомендована для тих, у кого спостерігається зниження функції легень з непродуктивною мокротою, без істотного бактеріального росту. Ми також рекомендуємо проводити її дітям, у яких раніше виділялися бактерії тільки на бронхоскопії і які знаходяться в завершальному періоді ерадикації антибіотика. Ми можемо спробувати отримати індуковану мокроту, не вдаючись до бронхоскопії.

Для відвідування, виділеного на індукцію мокротиння, виділяють 1 годину. Воно включає в себе інгаляцію 7% гіпертонічного розчину протягом 15 хвилин за допомогою струменевого небулайзера. Проводять забір кашльового мазка і вводять бронхолітик перед виконанням тесту. У дітей старших 5 років спірометрія проводиться для встановлення функції легень після бронхолітика. Спірометрія повторюється кожні 5 хвилин під час небулізації для оцінки бронхоспазму. У ці 5-хвилинні інтервали дитину попросять голосно видихнути і кашляти або використають методики очищення дихальних шляхів для відхаркування секрету.

Тест також можна виконати у маленьких дітей, які не можуть пройти спірометрію; при цьому для оцінки переносимості препарату використовують сатурацію кисню і аускультацію легень. У дітей, які не можуть відкашлювати, може бути встановлений пероральний дренажний катетер, з'єднаний з пасткою для мокротиння, для відсмоктування.

КИСЕНЬ

Всі діти з муковісцидозом, госпіталізовані з респіраторним загостренням, повинні проходити **безперервний** нічний контроль сатурації кисню, який проводиться в першу або другу ніч (особливо, якщо OFV1 <50% або SpO₂ <92% у стані спокою). SpO₂ необхідно перевірити кожній дитині, як мінімум, при надходженні і протягом першої ночі. Киснева терапія зазвичай призначається в лікарні, якщо сатурація <90% протягом >5% часу, але доказової бази для цього не існує. Кисень, метод доставки і цільова сатурація повинні бути прописані у відповідному розділі листа призначень (лікарів) і зміни в потоці кисню повинні бути задокументовані у

відповідному розділі сестринським персоналом.

Якщо сатурація була низькою і кисень був необхідний на початку госпіталізації, тоді в кінці госпіталізації необхідно провести повторний нічний моніторинг. Якщо вона залишається низькою (сатурація <90% протягом >5% часу), то слід розглянути питання про надання кисню вдома, в більшості випадків, тільки вночі. При призначенні терапії киснем на дому проводять черезшкірний запис CO₂ протягом ночі, оскільки він може підніматися на початку проведення такої терапії.

Оскільки це займає більше 8 годин, тоді віддають перевагу концентратору кисню перед циліндрами.

НЕІНВАЗІЙНА ВЕНТИЛЯЦІЯ З ПОЗИТИВНИМ ТИСКОМ (НВПТ)

НВПТ використовують в певних випадках:

- Нічне або денне використання НВПТ корисно в разі тяжкої хвороби, особливо при затримці CO₂, а також у пацієнтів, що вимагають «мосту до трансплантації». Вона покращує очищення від мокрот, знижує роботу дихальних м'язів, може стабілізувати функцію легень і поліпшити переносимість фізичних навантажень. Дітям потрібна дуже рідко і вимагає проведення дослідження сну і ретельної його оцінки.
- Іноді нічна НВПТ може бути використана під час загострення в стаціонарі для поліпшення відходу мокротиння, особливо у випадку дуже щільної обструкції. Кокрановський огляд за 2009 рік показав кілька досліджень на цю тему про користь методу, особливо у пацієнтів із задишкою.
- Частіше може бути використаний пристрій позитивного тиску BIRD як доповнення до фізіотерапії грудної клітки в стаціонарі - принцип якого полягає в тому, що позитивний тиск повітря потрапляє в простір «за мокротою», допомагаючи його очищенню і підтримує роботу дихального апарату пацієнта.

У певних обставинах, коли це доречно, НВПТ пристрій (iSleep) може бути взятий напрокат для домашнього використання, щоб позитивний тиск у дихальних шляхах підтримував очищення після виписки зі стаціонару.

ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ЛЕГЕНІВ І НАЛЕЖНЕ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ У ТЕРМІНАЛЬНОМУ СТАНІ

European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Alan R. Smyth et al., 2014

Трансплантація - це встановлене лікування в останніх стадіях хвороби легень і печінки у пацієнтів з МВ. Скеруванню в службу трансплантації сприяють знання команди допомоги при МВ щодо процесів, що призводять до успішної імплантації. Для деяких пацієнтів трансплантація непридатна як вибір лікування або ж не проводиться. Ефективне ведення хворих при доживанні (термінальній стадії хвороби) конче необхідне, і вимагає уваги до взаємозв'язку, контролю симптомів і міждисциплінарної допомоги, включаючи кваліфікацію з паліативної допомоги.

Які важливі детермінанти періодизації та призначення на трансплантацію легень у пацієнтів з МВ?

Час, який потрібен на обстеження і очікування відповідного донора варіюється, але може скласти більше двох років. Фактори, які пов'язані з підвищеною смертністю та рекомендаціями скерування на трансплантацію, відносяться до пацієнтів з:

- FEV1%: ≤ 30% від належного
- Швидким погіршенням, особливо у жінок і молодших пацієнтів
- Кисневою терапією при гіпоксемії
- Гіперкапнією

- Частими загостреннями, які важко лікуються внутрішньовенними антибіотиками.

Раннє скерування слід розглянути у пацієнтів зі стійким пневмотораксом і періодичним масивним кровохарканням. Підвищення виживання, обмежена доступність донорів і відмінності в схемах розподілу органів призвели до створення моделей смертності/виживання, які допомагають прийняти рішення про пріоритет пацієнтів на трансплантацію. Складність тимчасового узгодження скерування на трансплантацію вимагає тісного зв'язку зі службою трансплантації. Це також допомагає пацієнтам сприйняти складну інформацію і прийняти інформоване рішення.

Які клінічні показники підвищують ризик смерті під час очікування в списку на трансплантацію легень?

Пріоритет на трансплантацію повинен бути наданий пацієнтам МВ з:

- Залежною від кисню легеневою недостатністю
- Хронічною гіперкапнією
- Легеневою гіпертензією
- Недостатністю харчування, особливо у жінок.

Обмежена кількість донорів визначає можливе число трансплантацій. Національні політики по-різному оптимізують ефективність розподілу донорських органів, залежно від систем ідентифікації донорів та практичної/географічної логістики. Пріоритет невідкладних випадків встановлюють на національному рівні.

Регулярне і інформативне спілкування зі службою трансплантації життєво важливе для регулярного оновлення даних про клінічний перебіг у всіх пацієнтів в списку очікування.

Які важливі показники пацієнтів, які можуть виключити трансплантацію легень при МВ?

До виключень на імплантацію легень відносяться:

- Ракові захворювання за 2 останні роки. Як правило, потрібен «чистий» період 5 років. Можна розглянути деякі випадки уrogenітального раку і раку шкіри
- Невиліковні дисфункції інших важливих органів (наприклад, серця, печінки, нирок)
- Хронічна позалегенева інфекція (наприклад, гепатит В, гепатит С, ВІЛ)
- Великі деформації скелету
- Тривале недотримання режиму і нерегулярне відвідування клініки
- Невиліковні психологічні стани, що обмежують здатність співпрацювати з терапією
- Відсутність узгодженої системи соціальної підтримки
- Пристрасть до речовин (наприклад, до алкоголю, тютюну в попередні 6 місяців).

Більшість служб трансплантації НЕ обстежують хворих з:

- хронічною *Burkholderia cepacia*
- *Mycobacteria abscessus*.

Інші інфекції (наприклад, мультирезистентна *Pseudomonas aeruginosa*, *Scedorsporium species*, *Clostridium difficile*) залежать від політики і досвіду місцевої клініки трансплантації, і вимагають докладного розгляду.

Трансплантації «тільки легень» або поєднання «печінка-легені» вимагають ретельної оцінки у пацієнтів з пізньою стадією хвороби легень і портальною гіпертензією.

Коментар робочої групи. На момент розробки даної адаптованої клінічної настанови в Україні трансплантація легень чи печінки пацієнтам з МВ не проводилась.

ОПТИМАЛЬНЕ ХАРЧУВАННЯ ТА ЛІКУВАННЯ МЕТАБОЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ. ЛІКУВАЛЬНЕ ХАРЧУВАННЯ ТА ЙОГО РОЗРАХУНОК

Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. Drucy Borowitz et al., 2009

Зростання та харчування

Вкрай важливо приділяти особливу увагу зростанню та харчуванню на початку першого року життя є, тому що це час екстраординарних метаболічних потреб; здорові немовлята повинні подвоїти вагу, що була при народженні, до 4-місячного віку і збільшити втриє до 1 року. МВ Фонд рекомендує, щоб діти досягли відношення маса-зріст 50 перцентилля до 2 рокам життя, хоча досягнення цієї мети раніше в дитинстві може бути корисним (9). Дані реєстру МВ Фонду показують, що високий індекс маси тіла на 2 році життя тісно пов'язан з кращою легеневою функцією в дитинстві. Епідеміологічні дані показують, що поліпшення стану харчування дітей пов'язано з покращенням прогнозом. Немовлята, які не досягають очікуваних показників маси і зросту, або ті, які менш, ніж 25 перцентиль, знаходяться в значному ризику і повинні доглядатись дуже ретельно. Існує виражена кореляція між низькими показниками фізичного розвитку, генотипом і фенотипом функції підшлункової залози.

Розрахунок середньодобового приросту маси від останнього візиту та порівняння з очікуваним *

Віковий діапазон	Чоловіки (г/день)	Жінки (г/день)		Віковий діапазон	Чоловіки (г/день)	Жінки (г/день)
Від народження до 1 місяця	30	26		4 - 5 місяців	17	16
1 - 2 місяці	35	29		5 - 6 місяців	15	14
2 - 3 місяці	26	23		6 - 9 місяців	10-13	10
3 - 4 місяці	20	19		9 - 24 місяці	7-10	7-10

* На підставі очікуваних темпів приросту маси відповідно 50-му перцентиллю за віком (Guo et al. J Pediatr 1991;119:355-362)

Очікуваний приріст маси не досягнутий: зверніться до дієтолога та оцініть годування**

Від народження до 3 місяців	≥115-130 ккал/кг/день
Від 3 до 6 місяців	≥100-110 ккал/кг/день
Від 6 до 24 місяців	≥110 ккал/кг/день

1. Збільшіть калорійність годувань
2. Збільшіть дозу ЗТПФ (замісна терапія панкреатичними ферментами) до верхньої границі діапазону
3. Розглянути наступне (не обов'язково послідовно):

↑ витрати або метаболічні порушення?	Недостатнє всмоктування?	Соціально-економічні/освітні /поведінкові проблеми?	Знижений апетит?
Легеневе загострення (гостре, підгостре або рецидивуюче) Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба Сольове виснаження Дефіцит цинку ↑↑Активність	Проблеми з прийомом ЗТПФ або з прихильністю до лікування пацієнтів з недостатністю підшлункової залози Потреба в блокаторі кислоти Проблеми зі смоктанням/ ковтанням	Недостатні знання з вигодовування Неадекватна харчова поведінка Фінансові труднощі Неадекватні сімейні відносини	Дефіцит заліза Запор Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба Дефіцит цинку Проблеми зі смоктанням/ ковтанням

- Виникають та проходять з інтервалом 2-6 тижнів (для дітей молодшого віку інтервал коротший)
- Обговорити розміщення гастростоми з родиною на ранній стадії процесу; виконати гастростомію перш за все пацієнтам молодшого віку або тим, у яких дефіцит маси більш тяжкий

** Взято з Beal, VA in Human Growth and Development, McCammon ed, Charles C Thomas, Springfield, IL 1970; 63-100

Типи годування

Основні принципи годування здорових немовлят відносяться і до грудного годування дітей з МВ.

Переваги грудного годування молоко, у тому числі потенційно корисні компоненти грудного молока, для здорових дітей широко визнаються. Керівні Харчові принципи, Асоціації МВ, Європейський консенсус по харчуванню у пацієнтів з МВ та Консенсус Великобританії рекомендують грудне вигодування. Одне проспективне когортне дослідження не виявило відмінностей у вазі або довжині між дітьми, які знаходились виключно на грудному і тими, хто був виключно на штучному вигодуванні. Три ретроспективних дослідження надали докази на користь грудного вигодування в порівнянні з штучним для дітей грудного віку з МВ. В одному дослідженні було виявлено зниження засвоєння білка при грудному вигодовуванні, але не виявлено різниці в антропометричних показниках, азоті сечовини крові, або рівні сироваткового альбуміну в порівнянні з штучним вигодовуванням в 7 тижнів. Ще одне дослідження показало, що немовлята, що отримували людське молоко, мали більшу масу і зріст, ніж ті, хто отримував штучні суміші. Два когортних дослідження припустили, що грудне вигодування забезпечує легеневі або інші медичні переваги для пацієнтів з МВ.

Існує обмежене число доказів стосовно вибору суміші для штучного годування (стандартна формула для немовлят чи формула з гідролізованим білком)

Дитинство - час високої метаболічної потреби. Пацієнтам з МВ рекомендується висококалорійна дієта протягом усього їхнього життя. Немає доступних даних щодо використання збагаченого грудного молока, високо-калорійних сумішей або високо-калорійного прикорму (твердого) у немовлят і дітей ясельного віку, які ростуть добре. Тим не менш, збагачене грудне молоко, високо-калорійні суміші або високо-калорійний прикорм повинні використовуватись, якщо втрата маси або недостатній набір маси визначені. Для дітей з дефіцитом зросту, Асоціація МВ рекомендує використовувати ентеральні добавки на додаток зі звичайною їжею, щоб поліпшити швидкість підвищення маси.

Першим прикормом повинно бути м'ясо, як хороше джерело заліза і цинку.

Команда медичної допомоги хворим на МВ повинна переконатися, що родина має доступ до достатнього харчування для годуючих матерів і харчування для дітей.

Жиророзчинні вітаміни. Про симптоми дефіциту вітамінів А і Е у пацієнтів повідомлялось у пацієнтів з МВ. Більш високий ризик дефіциту жиророзчинних вітамінів у пацієнтів, які є гомозиготними по F508del та осіб з гіпоальбумінемією або при збільшенні лужної фосфатази на момент встановлення діагнозу. Низький рівень вітаміну Е пов'язаний зі зниженням когнітивних здібностей. Через поширеність дефіциту жиророзчинних вітамінів і у зв'язку з клінічним впливом цього дефіциту, рівні цих вітамінів в крові слід вимірювати регулярно.

Цинк. Пацієнтам з недостатньою прибавкою у зрості незважаючи на зростаюче адекватне споживання калорій і ферментів підшлункової залози можна додати цинк у дозі 1 мг елементарного цинку / кг / день в розділених дозах протягом 6 місяців

European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Alan R. Smyth et al., 2014

Стан харчування має міцний позитивний зв'язок із легеневою функцією та виживанням при МВ. Забезпечення нормального зростання дитини та підтримання нормального харчування в дорослих становить важливі цілі для команди МВ.

Які цілі поставлено для аліментарного / нутритивного статусу в пацієнтів із МВ? Немовлята і діти повинні нормально зростати, так щоб немовлята досягали нормальних перцентилів маси та зросту, подібних до іншої популяції, до віку двох років. Діти і підлітки повинні досягати 50-го перцентилію ІМТ. У дорослих абсолютний ІМТ повинен підтримуватися понад 20 кг/м², ідеально - 22 кг/м² (жінки) та 23 кг/м² (чоловіки). Всі пацієнти повинні мати нормальний статус щодо жиророзчинних вітамінів і мікроелементів. Слід контролювати статус незамінних жирних кислот, якщо такий аналіз є доступним. Із дієтологічного оцінювання та

ведення хворих видані директиви й інструкції.

Як слід контролювати аліментарний / нутритивний статус при веденні хворого? Поки не закінчиться зростання при кожному відвідуванні центру повинні проводитися точні вимірювання маси (кг), зростання (м) і окружності голови (см) (до віку 2 років). У дорослих зріст слід вимірювати щороку. Виміри повинні бути перераховані в ІМТ (> 2 років) і порівняні з національними еталонними картами. Молодшим дітям і підліткам потрібна особлива увага, зважаючи на їх прискорений процес зростання.

Як слід визначати екзокринну недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ) й адекватне заміщення панкреатичних ферментів?

Потрібна перевірка ЕНПЗ. Визначення коефіцієнту поглинання жиру - «золотий стандарт», але воно дуже обтяжливе. Фекальна панкреатична еластаза-1 (ФПЕ1) - простий і надійний метод із двох тижнів життя за відсутності рідкого випорожнення.

У пацієнтів із достатньою функцією підшлункової залози ФПЕ1 слід перевіряти щорічно в немовлячому та дитячому віці, а також у періоди уповільнення зростання, втрати маси і діареї. Адекватність замісної терапії ферментами підшлункової залози (ЗТФПЗ), визначають клінічно, спостерігаючи аліментарний статус, ознаки та симптоми порушення всмоктування, а також надмірний апетит при повільному набиранні маси. Підвищені дози ЗТФПЗ можуть призвести до болю в животі та запору. Є директиви й інструкції з тестування на ЕНПЗ та дозування ферментів.

Які основні стратегії превентивного дієтологічного ведення хворого?

Центри МВ повинні бути ознайомлені з рекомендаціями щодо дієтологічного консультування в різному віці, що проводиться дієтологами центру МВ. Вони включають у себе:

- Оцінку ЕНПЗ та призначення ЗТФПЗ
- Вибір підходящої дієти з увагою до високого споживання жиру.
- Психологічну терапію для досягнення позитивного ставлення до прийому їжі.
- Додаткове забезпечення натрієм, за необхідності, з особливою увагою до немовлят, виявлених під час скринінгу новонароджених.
- Забезпечення жиророзчинними вітамінами за показаннями лабораторних аналізів.

Жінкам з МВ, які планують вагітність, слід отримати попередню консультацію щодо поліпшення свого аліментарного статусу [55].

Які фактори слід оцінювати в пацієнтів з уповільненим зростанням?

Обстеження має проводитися у випадках: втрати маси або зниження перцентилію маси або довжини / зросту (вік < 2 років); зниження перцентилію ІМТ, що відповідає віку і статі (вік > 2 років); повільного лінійного зростання (< 18 років); погіршення ІМТ (> 18 років). Раннє втручання важливе, щоб уникнути значної втрати маси або зростання.

Діагностика причини поганого харчування заснована на уважному обстеженні та міждисциплінарному підході. Можливі причини включають у себе: недостатнє споживання їжі, великі втрати енергії із випорожненням (неадекватність ЗТФПЗ або недотримання режиму), зараження лямблією, целиакію, гіперкатаболізм у зв'язку з ураженням легенів, блювання або гастропарез, глюкозурию, психологічний вплив МВ.

Які можливі варіанти дієтичних втручань?

Втручання повинні вводитися поступово на обмежений період часу або до досягнення оптимізації аліментарного статусу залежно від ступеня недостатності харчування та віку пацієнта.

- *Попереджувальне ведення.* Наполегливість у дотриманні дієти, рекомендації щодо натрію та ферментів, зміна моделі поведінки або мотивуючі бесіди
- *Помірне недоїдання.* Дієтичні добавки, що вживаються через рот, слід використовувати для додаткової калорійності як тимчасову пробу або тимчасове заміщення у хворих пацієнтів.

Може бути корисним тимчасове харчування через назогастральний зонд (НГЗ) або назоеюнальне. (NJ)

- *Тяжке недоїдання.* Ентеральне харчування через НГЗ або гастростомічний зонд зазвичай покращує та підтримує харчування пацієнтів із МВ/

Інші методи терапії: Ципрогептадин і гормон росту не входять до звичайної терапії. Парентеральне харчування застосовується, тільки якщо ентеральне харчування неможливе або не діє.

Дієтологічна реабілітація може зайняти 3-6 місяців, тому її проведення перед операцією повинно починатися задовго до призначеної дати операції (наприклад, трансплантації органу).

Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. S. Alexander et al. Endorsed by the Medicines Management Board of Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. 2014

Метою впровадження лікувального харчування є сприяння нормальному зростанню та розвитку протягом усього життя. Хоча хворі на муковісцидоз можуть мати дуже різні потреби в калоріях, споживання від 120% до 150% від середньої індивідуальної потреби вважається придатним для більшості пацієнтів.

Жиророзчинні вітаміни (А, D та Е) необхідні тим, хто страждає на недостатність підшлункової залози; вітамін К дається дітям віком 6 років і старшим.

Окрім того, через вплив на метаболізм кісткової тканини тепер ми даємо вітамін D дітям, які не страждають на недостатність підшлункової залози, а також вітамін К, починаючи із шестирічного віку.

Більшість дітей їдять добре та здатні задовольнити потребу в харчуванні за допомогою звичайної їжі; проте поганий апетит (і, як наслідок, недостатнє поглинання їжі) іноді стає проблемою. Це може бути наслідком різних факторів, включаючи легеневу недостатність або часті загострення, млявопротікаючу хронічну інфекцію, надмірний кашель, недолікований гастроєзофагеальний рефлюкс, депресію, шлунково-кишкові розлади (тобто запори, синдром дистальній кишкової непрохідності, роздутий або болючий живіт), або неприйняття висококалорійної їжі.

План лікувального харчування складається індивідуально та включає в себе практичні пропозиції щодо того, як збільшити поглинання калорій і задовольнити харчові потреби. Мова тут може йти про рекомендації щодо підвищення калорійності харчування (наприклад, додавання вершкового масла / сиру / рослинної олії / вершків до їжі, щоб збільшити калорійну цінність їжі) або про використання запропонованих харчових добавок.

Стимулювання висококалорійної дієти з високим вмістом жирів має бути пов'язане із заохоченням збалансованого та різноманітного харчування, коли можливо, включаючи зміни в сімейному продуктовому кошику. Це дозволить уникнути надалі поведінкових труднощів у процесі годування. Раніше просувалися продукти з низьким вмістом мікроелементів, такі як солодощі та солодкі напої, тоді як зараз ми віддаємо перевагу поживним, висококалорійним продуктам харчування.

У клініці з муковісцидозу є фахівець-дієтолог, який на постійній основі проводить огляд усіх дітей. Під час кожного огляду оцінюється зростання, споживання калорій, дозування ферментів і даються рекомендації за необхідності. Під час кожного відвідування клініки дитиною необхідно перевіряти її вагу та зріст. Діти віком 5 років і молодші перевіряються в нижній білизні, діти, старші за 5 років - у легкому одязу, їм не потрібно роздягатися повністю. Крім того, в дітей, молодших за один рік, необхідно вимірювати окружність голови. Ці дані потім буде перенесено до відповідних процентних графіків маси, зросту й ІМТ.

Оцінка харчових потреб

Хоча дієтологічний скринінг хворих на муковісцидоз відбувається однаково по всій Великобританії, консенсусу щодо того, як найкраще оцінити чи розпізнати збої у зростанні або

відмову від харчування в дітей із муковісцидозом, поки досягнуто не було. Раніше широко використовувалися % співвідношення маса / зріст, проте у своїй практиці ми ставимо за мету розпізнати дітей, які потрапляють до таких категорій:

- Немовлята, які зазнають труднощів у відновленні маси, що була в них при народженні, які дрейфують між межами норми перцентильних графіків на ранніх стадіях, і немовлята, які страждають розладами шлунково-кишкового тракту.
- Усі діти з ІМТ <25-и центилів.
- Діти, які перетинають нижню межу норми центильного графіку. Картина може бути ясною із самого початку або може відобразити більш тривалі, потенційно менш помітні зміни.

Клінічне оцінювання зросту і маси в перцентилях здійснюється в рамках Британських графіків зростання ВООЗ. Моніторинг проводиться раз на один-два місяці для немовлят і раз на два-три місяці для більш старших дітей і підлітків.

В даний час недоїдання рідко є причиною недостатнього збільшення зросту, тому діти, в яких виявлено порушення у зростанні за їхніми графіками, направляються до ендокринолога для подальшого обстеження.

У дітей із незрозумілими збоями у зростанні необхідно звернути увагу на таке:

- Перевірити порушення всмоктування, зробити, наприклад, аналіз калу на жири (що може вимагати повторних зборів калу протягом декількох днів); споживання креону. Фекальну еластазу слід перевірити, якщо раніше дитина не страждала на недостатність підшлункової залози.

Коментар робочої групи:

На момент розробки даної адаптованої клінічної настанови в Україні проводиться напівкількісний аналіз калу на наявність нейтрального жиру та рівень фекальної еластази-1.

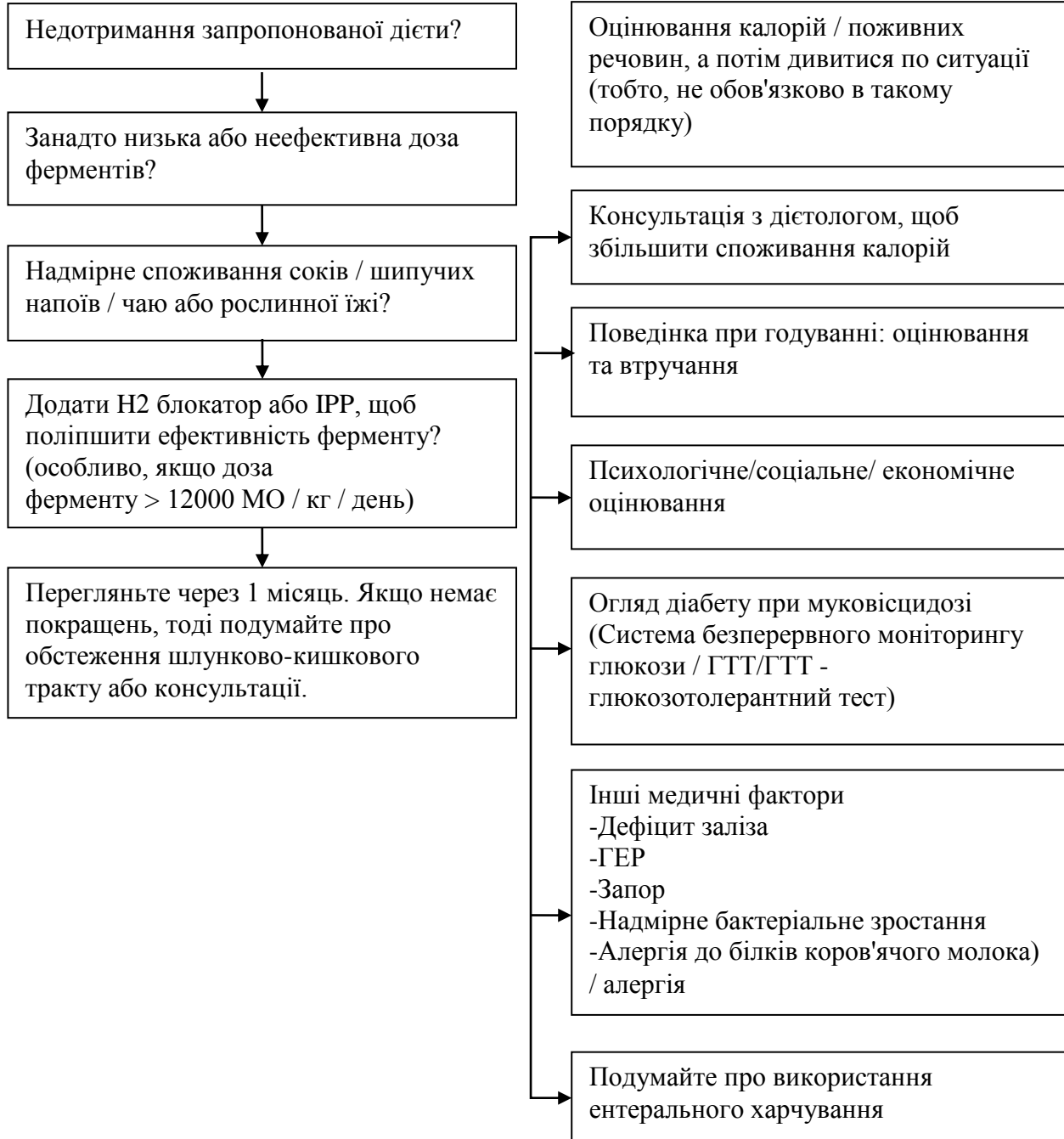
- За допомогою щоденника для спостережень за харчуванням перевірити споживання калорій.
- Сироваткові рівні вітамінів А, D та Е.
- Аналіз сечі та крові на електроліти. Пляма сечі натрію <20 ммоль/л вказує на низький рівень натрію в тілі та вимагає корекції для того, щоб пацієнт почав набирати вагу. Однак ми зазвичай не беремо ці аналізи в новонароджених, що обстежуються, якщо в них немає проблем із вагою.
- Слід взяти до уваги діабет при муковісцидозі.
- Необхідно виключити порушення в роботі шлунково-кишкового тракту, а саме: непереносимість лактози та глютену, запальні захворювання кишечника, лямбліоз або синдром укороченої тонкої кишки (в тих, хто раніше піддавався хірургічному втручання в районі клубової кишки).
- У немовлят слід брати до уваги алергію на коров'яче молоко.

**Алгоритм,
дій при втраті маси або за відсутності збільшення маси**

Чи є ознаки / симптоми порушення всмоктування їжі?

Так

Ні



Пероральна харчова підтримка

Для дітей із відставанням у зростанні існує широкий асортимент продуктів, які можна призначити; в основному це напої та харчові добавки. Після відповідної консультації з дієтологом діти можуть почати вживати добавки.

Зазвичай, не більше 20% від середньої індивідуальної потреби в калоріях повинні надаватися харчовими добавками, за винятком випадків гострої інфекції або якщо пацієнта збираються перевести на ентеральне харчування.

Надмірне споживання може погіршити апетит і зменшити надходження поживних речовин зі звичайних продуктів харчування. Харчові добавки необхідно давати в час, інший ніж час вживання їжі, або перед сном. Батьки можуть використовувати добавки творчо (наприклад, у кулінарії), щоб стимулювати споживання й уникнути стомлення смакових відчуттів. Виходячи з нашого досвіду, зазначимо, що дотримання приписів щодо приймання та короткостроковість використання добавок збільшують їх ефективність.

Коментар робочої групи:

На момент розробки даної адаптованої клінічної настанови в Україні зареєстровані продукти для спеціального дієтичного споживання, призначені для вигодовування та харчової підтримки пацієнтів з МВ.

Ентеральна харчова підтримка

Харчові добавки забезпечують довгострокову "агресивну" харчову підтримку. Необхідність ентерального харчування через гастростому або в деяких випадках через НГЗ розглядається тоді, коли збільшення маси було незадовільним і супроводжувалося прогресивним падінням кривої маси на центильному графіку, незважаючи на такі заходи:

- Інтенсивна дієтична підтримка при повторних спробах поліпшити раціон, включаючи відповідні зміни режиму харчування та використання різних висококалорійних харчових добавок.
- Контроль за мальабсорбцією (розглянути інші причини, крім екзокринної недостатності підшлункової залози).
- Сприяння лікуванню.
- Оптимальний контроль за респіраторними захворюваннями.
- Підключення лікарняного психолога.
- Виключення інших станів, особливо діабету при муковісцидозі та псевдо-синдрому Бартера.

Необхідно провести такі дослідження, і це можна зробити в рамках складного протоколу муковісцидозу:

- Оральний тест на толерантність до глюкози або безперервний моніторинг глюкози при діабеті.
- Натрій у сечі.
- Електроліти у плазмі.
- Перевірка на глютену ентеропатію: антитіла до гліадину, скринінг (IgG + IgA); також ТТГ (антитіла до тканинної трансглютамінази) IgG й IgA. Переконайтеся, що загальні дані щодо плазми IgG / IgA відомі, як і
- ШОЕ

Ми виявили, що потреба в гастростомії знизилася за останнє десятиліття, ймовірно, внаслідок підвищення рівня обізнаності про важливість харчування в ранньому віці та впровадження програми скринінгу для новонароджених.

Харчування через гастростомічний отвір зазвичай проводиться у вигляді безперервної інфузії (через харчової насос) протягом 8-10 годин протягом ночі, з 1-2 годинною перервою перед ранковою фізіотерапією. Протягом дня заохочується приймання їжі через рот. Іноді здійснюється допоміжне годування на додаток до денного споживання, особливо під час

гострого захворювання. Дозвіл вільних вечорів щотижня може допомогти у дотриманні режиму, особливо в підлітків. Близько 40-50% середньої індивідуальної норми калорій слід давати через трубку, а вагу та зріст необхідно регулярно перевіряти.

З великою обережністю слід приймати рішення про проведення гастростомії у дитини з поведінковими труднощами годування. Персонал, можливо, забажає зібрати відомості для складення психологічного портрету родини та дитини, і визнає, що проблему з годуванням не можна вирішити за допомогою гастростомії.

Пацієнтів і батьків слід детально ознайомити з концепцією гастростомії та поінформувати про потенційний позитивний вплив гастростомії на зростання, своєчасний початок статевого дозрівання, рівень стресу в родині та на здоров'я в цілому. Для деяких дітей і батьків корисно поговорити з пацієнтом, у якого вже встановлено трубку. Заклопотаність зовнішністю може стати проблемою, особливо у дівчаток-підлітків, які воліють бути "тонкими". Раннє розпізнавання проблеми спотвореного образу тіла має важливе значення, тому можна організувати консультацію.

Супутній гастроєзофагеальний рефлюкс слід розглядати по можливості з вивченням рівня кислотності; може знадобитися фундоплікація за Ніссеном, оскільки гастростомія може погіршити рефлюкс.

Організація ентерального годування на дому зазвичай займає щонайменше 5 днів.

Дитині призначається передопераційний курс антибіотиків. Іноді дитині потрібно від 7-и до 10-и днів курсу антибіотиків IV покоління перед черезшкірною ендоскопічною гастростомією, яка проводиться в стаціонарі. Після встановлення трубки, початок годування та подальший догляд здійснюються відповідно до рекомендацій хірурга або існуючих протоколів щодо використання обладнання для гастростомії (для дітей і дорослих).

Догляд за черезшкірною ендоскопічною гастростомією.

- Очищайте область навколо виходу стоми щодня, використовуючи воду і вату. Важливо, щоб ця область залишалася сухою. Витирайте її обережно, але ретельно.
- Акуратно повертайте трубку на 360 градусів кожного дня.
- Прикріпіть трубку пластиром до живота.
- Протягом перших 3-х тижнів ви не повинні повністю занурювати стоми у воду, тому перевагу варто віддати душу або ванні з невеликою кількістю води.
- Перевіряйте область навколо трубки на почервоніння, запалення, набряки, подразнення, пролежні, болісні відчуття або надмірну рухливість трубки. Якщо ви стурбовані будь-якою з перерахованих вище проблем або у хворого піднімається температура чи присутній поганий запах, зв'яжіться, будь ласка, з лікарнею.
- Регулярно міняйте положення затиску на трубці.
- Споліскуйте трубку як мінімум 10 мл води перед годуванням і прийомом ліків і після.
- Переконайтеся, що всі ліки подаються в рідкому вигляді.
- Підтримуйте гігієну ротової порожнини за допомогою регулярного чищення зубів.

Типи годування

Більшість дітей із муковісцидозом, які страждають на недостатність підшлункової залози, набиратимуть вагу добре, якщо їм давати стандартну полімерну висококалорійну їжу. Дієтолог може порадижити відповідні дози ферментів, які даватимуться разом із їжею. Пацієнтам зазвичай рекомендується приймати від половини до двох третин дози ферментів перед їжею, а решту після їжі. Будити дітей ночами, щоб дати їм ферменти, в той час, як годування подається через трубку, настійно не рекомендується.

Хоча це і не ліцензована практика, фактично Креон Мікро іноді додають у трубку для годування. Струмінь повинен бути сильним, щоб уникнути закупорки та пошкодження самої трубки. Підходять тільки трубки FR 12, оскільки гранули насилу проходять через трубки меншого діаметру, у випадку яких можна використовувати порошкові склади.

Якщо проблеми з мальабсорбцією та поганим набиранням маси продовжують турбувати, тоді

варто подумати про перехід на елементне харчування з гідролізованого білка та жирів із тригліцеридів середнього ланцюга в якості джерела жирів. Природа цього виду харчування така, що в більшості випадків не знадобиться додатково вживати ферменти, або знадобиться, але в більш низьких дозах.

Більшість поживних сумішей являють собою заздалегідь приготовлені пляшки, готові до використання, і поставляються в закритій системі. Ці суміші легко використовувати в домашніх умовах, і при їх використанні знижений ризик мікробного зараження. Сухі суміші, такі як Emsoge, слід розводити водою; вони можуть бути не такими зручними в застосуванні, але виявляються простішими в дозуванні, коли справа доходить до розрахунку калорійності харчування. Потреби кожної дитини оцінюються індивідуально, і для неї вибирається найоптимальніший режим харчування, який відповідав би її способу життя, а також харчовим і соціальним потребам.

Дієтолог надасть родині необхідну інформацію про приготування харчування та його подачу, про роботу з командою співтовариства та компаніями ентимального харчування, щоб забезпечити батьків і персонал із догляду обладнанням і доступом до тренінгів.

Коментар робочої групи:

Креон – торгова назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою *панкреатин* / поліферментний препарат (ліпаза, протеаза тощо) – за класифікацією АТС/ДДД (ВООЗ).

ТРУДНОЩІ ПОВЕДІНКИ, ПОВ'ЯЗАНІ З ГОДУВАННЯМ

Труднощі з годуванням не є рідкістю у пацієнтів із муковісцидозом, і можуть стати проблемою для їх фізичного стану, а також для їх родин і осіб, які здійснюють професійний догляд за ними. Для дітей із муковісцидозом і їхніх батьків дійсно важливо культивувати спокійне та позитивне ставлення до продовольства і харчування, незважаючи на особливу увагу, яку ми акцентуємо на вазі та зростанні.

Труднощі з годуванням можуть складатися з комбінації марних, але звичайних реакцій дитини (наприклад, відмова від їжі, вередування) та батьківських реакцій, які можуть погіршити ситуацію (наприклад, крики або приготування кількох страв, якщо від звичайної їжі дитина відмовилася).

Більшість дітей пройдётиме через фази підйому та спаду в бажанні їсти "добре". Батькам, які стурбовані поведінкою своєї дитини під час годування або які хотіли б почути пропозиції щодо того, як звести до мінімуму стрес під час приймання їжі, нагально рекомендується зв'язатися з дієтологом, із медсестрою, що спеціалізується в цьому питанні, та / або безпосередньо з лікарняним психологом, або попросити рекомендації в іншого фахівця з лікарняного персоналу. Чим раніше це станеться, тим краще для всієї родини.

Для більшості батьків переведення грудних дітей на тверду їжу є приємним досвідом; проте їм часто потрібні додаткова допомога та консультації на даному етапі. Методичні рекомендації Департаменту охорони здоров'я щодо типів і фактур продуктів харчування при відлученні від грудей підходять також для дітей із муковісцидозом. Дієтолог повинен бути до ваших послуг у цей час для індивідуальної консультації, щоб гарантувати, що дози ферментів призначено правильно залежно від запропонованих продуктів.

Нижче наведено рекомендації, що дозволяють знизити ризик виникнення поведінкових труднощів при годуванні:

- Всі дорослі, залучені до процесу годування дитини, повинні діяти узгоджено.
- Створювати приємну, не напружену атмосферу за столом, уникаючи таких подразників як телевізор.
- Робити їжу якомога більш привабливою, що передбачає, в першу чергу, подавання до столу розумної за розміром порції (занадто велика порція змусить дитину опустити руки; вона завжди може попросити добавки).
- М'яко заохочувати і хвалити дитину за хорошу поведінку (замість того, щоб фокусувати увагу на її поганій поведінці).

- Встановити режим харчування відповідно до віку та способу життя дитини.
- Обмежити час, відведений для приймання їжі, до 30 хвилин. Годування, яке триває довше, рідко призводить до більш високого споживання калорій.
- Не пропонувати альтернативних страв або закусок (особливо печива або чипсів), якщо дитина відмовилася від першої страви.
- Заохочувати дітей до активних дій, пов'язаних із їжею (наприклад, дозволити пограти з їжею, погодувати себе самостійно, приготувати прості страви).
- Вечеряти, коли є така можливість, у сімейному колі або з ровесниками.

ЗАМІСНА ТЕРАПІЯ ФЕРМЕНТАМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. Drucy Borowitz et al., 2009

У дітей віком до 2 років замісна терапія ферментами підшлункової залози (ЗТФПЗ) повинна починатись, якщо відомо, що пацієнт має дві ТРБМ мутації, пов'язані з недостатністю підшлункової залози або за об'єктивних доказів наявності недостатності підшлункової залози. У дітей віком до 2 років ЗТФПЗ не повинна починатись у дітей з мутаціями ТРБМ які, як відомо, пов'язані з фенотипом нормальної функції підшлункової залози, якщо немає однозначних ознак або симптомів мальабсорбції; об'єктивна міра підшлункової залози.

Функція підшлункової залози повинна бути визначена лабораторно для підтвердження клінічної підозри.

Таблиця 8. ТРБМ мутації, пов'язані з фенотипами функції підшлункової залози

ТРБМ мутації, пов'язані з недостатністю функції підшлункової залози	ТРБМ мутації, пов'язані з достатньою функцією підшлункової залози
F508del	R117H
Y122X	R347P†
G542X	3849+10kbC>T
1898+5G>T	A455E
G551D	R334W†
3120+1G>A	G178R
N1303K	R352Q
E822X	R117C
W1282X	3272-26A>G
2751+2T>A	711+3A>G
R334W†	D110H
R553X	D565G
296+1G>C	G576A
621+1G>T	D1152H
R1070Q-S466X*	L206W
1717-1G>A	V232D
R1158X	D1270N
R1162X	
W496X	
3272-26A>G	
I507del	
2789+5G>A	
394del1TT	
2184insA	
G85E*	

ТРБМ мутації, пов'язані з недостатністю функції підшлункової залози	ТРБМ мутації, пов'язані з достатньою функцією підшлункової залози
1811+1.6kbA>G R560T 1898+1G>A 1078delT 2143delT 3659delC 1811+1.6kbA>G 1898+1G>T R1066C 711+1G>T Q890X 2183AA>G 2869insG 3905insT K710X S549N 1609delCA 2184delA	

ЗТФПЗ слід приймати з грудним молоком, продуктами, що містять триглицериди та всією їжею.

Дозування ЗТФПЗ: початок ЗТФПЗ в дозі від 2000 до 5000 одиниць ліпази для кожного годування (зазвичай описується об'єм 120 мл, хоча новонароджений може спочатку споживати менше 120 мл на годування, при наявності показів ЗТФПЗ повинна бути розпочата). По мірі зростання немовляти зростає і обсяг споживання їжі, тому потрібно коригувати дозу до рівня не вище ніж 2500 одиниць ліпази на кілограм їжі з максимальною добовою дозою 10 000 одиниць ліпази на кг в день.

Доза ферментів і швидкість приросту маси тіла по відношенню до калорійності їжі повинні бути оцінені при кожному відвідуванні, оскільки доза ЗТФПЗ на кілограм і обсяг споживання їжі будуть швидко збільшуватися в перші кілька місяців життя. Доза ЗТФПЗ не повинна бути збільшена за верхню межу рекомендованого діапазону, тому що у дітей існує ризик розвитку фіброзуєчої колонопатії.

Сім'ї повинні бути проінструктовані не налаштовувати дози ЗТФПЗ самостійно, а тільки під наглядом центральної команди з МВ.

Коментар робочої групи.

Не рекомендується вживання панкреатину як ЗТФПЗ разом з грудним молоком через його лужну рН, що призводить до передчасного розкриття ентеросолюбильної оболонки в шлунку і денатурації ферментів кислим шлунковим соком. Відповідно до рекомендації виробника панкреатин слід давати дитині у ложечці з водою або (більш старшим дітям) з яблучним пюре.

Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. S. Alexander et al. Endorsed by the Medicines Management Board of Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. 2014

Приблизно 90% пацієнтів з МВ у північній Європі страждають на недостатність підшлункової залози. Найбільш ефективним тестом для підтвердження діагнозу є перевірка концентрації **фекальної еластази**, яка є заниженою в людей із недостатністю підшлункової залози. Результати аналізу не спотворюються, якщо діти вже приймають ферменти підшлункової

залози.

- Норма > 200 мкг/г калу (зазвичай > 500)
- Легка / помірна недостатність підшлункової залози 100-200 мкг/г калу
- Важка недостатність підшлункової залози <100 мкг/г калу
- Недостатність підшлункової залози при муковісцидозі (типовий випадок) < 15 мкг/г калу

Показник <15 мкг/г калу зазвичай спостерігається у хворих на муковісцидоз, які страждають на недостатність підшлункової залози. Нормальний рівень фекальної еластази очікується до 3-го дня у немовлят, що народилися у строк, і до кінця другого тижня у немовлят, що народилися раніше 28-ми тижнів вагітності, тому аналізи не повинні проводитися раніше зазначеного часу. Через затримку в отриманні результатів аналізів фекальної еластази, не завадить зробити запит на мікроскопію фекальних глобул, яка вкаже на необхідність початку терапії із заміщення ферментів підшлункової залози. Хоча деякі немовлята спочатку не страждають на недостатність підшлункової залози, вона може з'явитися в них через деякий час. До кінця першого року життя недостатність підшлункової залози (ПЗ) може проявитися у 90% дітей із муковісцидозом. Оскільки діти, які не страждають на недостатність ПЗ, можуть розвинути недостатність у більш старшому віці, це повинно братися до уваги за наявності симптомів поганого всмоктування жирів чи поганого набору маси тіла.

Якщо в обстеженій новонародженій дитині не знайдено ознаки недостатності підшлункової залози, обстеження слід повторити після досягнення дитиною тримісячного віку та під час першого щорічного огляду. Повторне обстеження можна провести раніше, якщо результати аналізів нижчі за аномальний діапазон (100-250) або за наявності симптоматики. Після першого року життя подальші повторні обстеження проводитимуться не на постійній основі, а тільки тоді, коли це необхідно.

Необхідні умови для призначення замісної терапії із застосування ферментів підшлункової залози широко варіюються та повинні оцінюватися в кожному випадку індивідуально, керуючись аналізом дієти і симптомів. Черевні симптоми і такі характеристики випорожнення, як жирне, плаваюче, сіре або жовте рідке випорожнення вказують на те, що замісна терапія із застосування ферментів підшлункової залози не є оптимальним варіантом. Аналіз фекальних глобул жиру може бути корисним за наявності симптомів або тоді, коли в дитині спостерігаються збої у зростанні. Триденний збір фекальних жирів більше не практикується, але ми здійснюватимемо мікроскопію випорожнення на наявність глобул жиру час від часу (іноді з повторними зборами протягом більше ніж одного дня).

Існує кілька ферментів, доступних за рецептом, але найчастіше використовується марка під назвою Креон. Креон містить три травні ферменти: ліпаза, протеаза й амілаза. Вони допомагають перетравлювати різні харчові компоненти, окремо жири, білки та вуглеводи. Ферменти розрізняються за силою впливу, а також покриттям (включаючи мікросфери з ентросолубільним покриттям Креон Мікро) і формою капсул (по 10000 або 25000 одиниць).

Ферменти підшлункової залози слід приймати з усіма стравами, закусками та напоями, що містять жири. Інформацію щодо приймання Креону з різними видами їжі можна отримати у дієтолога. Деякі види їжі не вимагають ферментних добавок. До них належать:

- Фрукти (крім авокадо) й овочі.
- Цукор, джем, мед і сироп
- Фруктові соки, шипучі напої та лимонади.
- Фруктове морозиво або льодяники
- Желе та карамель
- Харчові добавки на основі соку

Капсули із ферментами слід ковтати цілими та зазвичай на початку вживання їжі. Однак ферменти можна приймати як на початку або під час вживання їжі, так і наприкінці; хоча проведено безліч досліджень щодо найкращого моменту для замісної терапії із застосування ферментів підшлункової залози, жодне з них не є переконливим. Ферменти є найбільш ефективними протягом 20-30-ти хвилин, тому в ідеалі вживання їжі має бути завершено до

цього часу; однак такий варіант підходить не для всіх дітей, тому додаткові ферменти можна дати ближче до кінця їди або між головним блюдом і десертом. Для дотримання режиму важливо, щоб ферменти були завжди під рукою. Віком 2-5 років дітям необхідно допомогти навчитися ковтати капсули цілком. Завжди є можливість відкрити капсулу та перемішати вміст із фруктовим пюре або йогуртом, але це може позначитися на ефективності ферментів, до того ж може стати незручним у застосуванні, коли дитина стане старшою. Для того, щоб навчити дітей більш старшого віку ковтати капсули Креон цілком, може бути корисним звернення до психолога.

Мікросфери з ентеросолюбільним покриттям можна давати навіть немовлятам. Якщо дитина молодша за 4 місяці, гранули із ферментами слід давати на початку годування з ложечки у невеликій кількості яблучного пюре (достатній, щоб гранули з ним перемішалися). Починаючи з 6-ти місяців, можна на бажання використовувати сир. Ферментні гранули не слід підмішувати у пляшкову суміш або в їжу (особливо гарячу), оскільки в цьому випадку ферменти активуються до потрапляння до тонкого кишечника, тим самим викликаючи денатурацію ферментів у кислому середовищі шлунка. Крім того, ферментні гранули неприємно жувати, що може призвести до утворення виразок у порожнині рота, і викликати в дітей страх по відношенню до їди.

Мікросфери з ентеросолюбільним покриттям можуть подаватися через харчової зонд, але струмінь повинен бути інтенсивним, щоб уникнути закупорки та пошкодження самої трубки. Для цього придатні тільки зонди FR 12, тому що в зондах меншого діаметру гранули ледве проходять.

Не існує конкретних рекомендацій щодо дозування ферментів. Дози збільшуються, виходячи з кожного випадку окремо, доти, поки не зникнуть симптоми мальабсорбції.

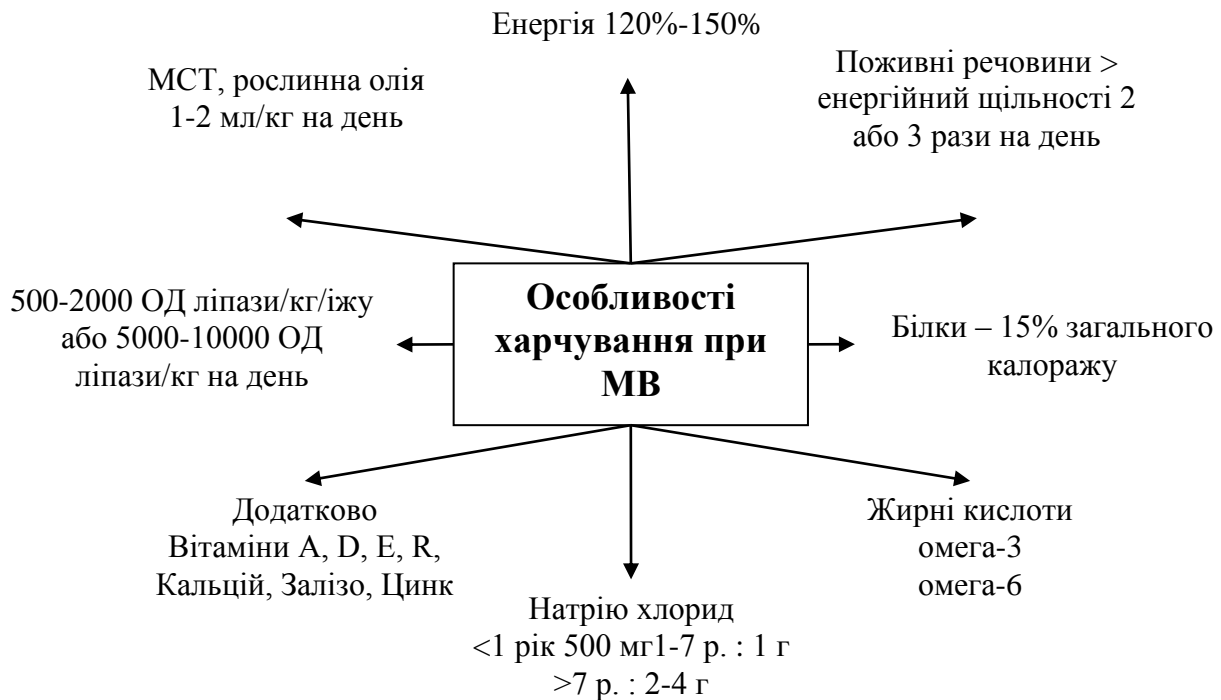
Зазвичай, дози, що перевищують 10000 МО ліпази/кг, намагаються уникати, однак помічено, що багатьом дітям потрібні навіть більш високі дози, щоб контролювати симптоми мальабсорбції, особливо під час стадії прискороеного зростання. Коли дитина перебуває на особливо високій дозі, призначення Креону й інші рутинні клінічні дослідження буде переглянуто в повному обсязі, щоб упевнитися у відсутності іншої причини мальабсорбції.

Надмірні дози можуть викликати подразнення періанальної зони; дітям із запаленою періанальною областю стане у пригоді захисний крем під підгузок, щоб запобігти екскоріації. При дуже високих дозах може трапитися гіперурикемія і гіперурикозурия, хоча це буває рідко. Якщо надмірно високі дози вважаються необхідними, ефективність ферменту можна підвищити, використовуючи інгібітор або блокатор H_2 , щоб знизити кислотність шлункового соку.

Pathophysiology of cystic fibrosis and drugs used in associated digestive tract diseases World, Haack A. et al., 2013

Лікування панкреатичними ферментами пацієнтів з панкреатичною недостатністю направлено на підвищення коефіцієнту абсорбції жиру, зниження частоти випорожнень, поліпшення консистенції кала і втрати маси. Одним з завдань замісної терапії панкреатичними ферментами є зведення нанівець неприємних гастроінтестинальних симптомів [1].

Початкова доза панкреатичних ферментів, які застосовуються виключно у вигляді мікросфер/мікрогранул/міні-мікротаблеток в кишковорозчинній оболонці повинна розраховуватись по вазі жиру в їжі, яку вживає пацієнт. Від 500 до 1000 Одиниць ліпази/кг призначають на основні прийоми їжі, дозування може бути підвищеним в залежності від клінічних симптомів, максимум добової дози не повинен перевищувати 2500 U/kg на прийом або 10000 U/kg на день по ліпазі. [2]



ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНА ДОПОМОГА

Ускладнення в печінці та підшлунковій залозі

European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Alan R. Smyth et al., 2014

Які найкращі методи терапії панкреатиту в пацієнтів із МВ?

Панкреатит - менш часте ускладнення в популяції МВ, але болісне в деяких пацієнтів МВ зі збереженою функцією підшлункової залози [72]. Періодичний гострий панкреатит може сприяти переходу від збереженої функції підшлункової залози до панкреатичної недостатності при МВ. Скарги можуть бути на неспецифічний біль у животі, тому повинна бути висока настороженість при огляді пацієнта з періодичним незрозумілим болем разом із нудотою та блюванням. Центр повинен мати можливість обстеження за допомогою стандартних лабораторних аналізів (тобто амілаза, ліпаза) та знімків (наприклад, ультрасонографія, комп'ютерна й магніто-резонансна томографія). Принципи ведення не відрізняються від загальної терапії панкреатиту. Однак гострий панкреатит пов'язаний із важкою дегідратацією, а в популяції МВ вона може бути ще серйознішою; тому важлива увага до регідратації та контролю за електролітами.

Ураження шлунково-кишкового тракту

Які найкращі методи терапії гастроєзофагеального рефлюксу (ГЕР) у пацієнтів із МВ?

Рефлюкс часто зустрічається в пацієнтів із МВ, проявляючись приблизно у 30% [73]. Центр повинен знати про ознаки та симптоми рефлюксу і мати можливість проведення необхідної діагностики (тобто зондування імпедансу та рН, верхня ендоскопія) і лікування [74].

Які найкращі методи терапії запору в пацієнтів із МВ?

Запор має повільний прояв, зі зменшенням частоти випорожнень [75]. При МВ він звичайний і може обтяжуватися з використанням наркотиків. Більшість тимчасових запорів піддаються

гідратаційній терапії, розм'якшенню випорожнення (наприклад, поліетиленгліколем) або проносним [76]. Клізми потрібні рідко.

Які найкращі методи діагностики і терапії синдрому дистальної інтестинальної обструкції (СДЮ, англ. - DIOS)?

Симптоми СДЮ мають гострий прояв із болем у правому нижньому квадранті [75]. Центр повинен бути здатним розпізнати це ускладнення (та його варіанти), і мати стандартні протоколи діагнозу та лікування на основі опублікованих рекомендацій [43, 75, 77]. Пацієнтам може допомагати пероральна регідратація в поєднанні з розм'якшувачами випорожнень, але більш важкі випадки потребують в/в гідратації, назогастральної аспірації та клізми. Пацієнтів, яким не допомагає така консервативна терапія, необхідно обов'язково направити до гастроентеролога зі знанням СДЮ. Хірургічне втручання слід застосовувати тільки у крайніх випадках, і тому в центрі повинні бути хірурги, які знають про шлунково-кишкові ускладнення при МВ.

Які найкращі методи попередження фіброзуючої колонопатії?

Це рідкісне ускладнення. Єдина ясна рекомендація для попередження фіброзуючої колонопатії - використовувати відповідну дозу панкреатичних ферментів, не збільшувати дозу ферментів без точних вказівок, і не перевищувати повної дози ферментів більше 10000 одиниць ліпази на кг маси хворого на добу [49].

Які найкращі методи терапії мукоцеле апендикса?

Діагноз ставиться за допомогою ультрасонографії [78]. У разі виявлення симптомів, операція апендектомії з резекцією країв апендикса та кінчика сліпої кишки усуне ризик рецидиву.

Які найкращі методи терапії надлишкового бактеріального зростання в тонкому кишечнику в пацієнтів із МВ?

Колонізацію тонкого кишечника підозрюють, якщо в пацієнта розлитий або біляпупковий біль, надмірні кишкові газы, нудота і неперетравлення їжі, незважаючи на достатній прийом ферментів. Ризик є підвищеним у пацієнтів після проведення операції на кишечнику або в тих, хто використовує наркотики. Діагноз рекомендується ставити із клінічною терапевтичною пробою метронідазолу [79]. Потрібна консультація гастроентеролога.

Які найкращі методи терапії меконієвої непрохідності кишечника (МНК) у пацієнтів із МВ?

МНК - це невідкладний неонатальний стан, який підлягає компетенції хірурга-педіатра з досвідом в МНК (та педіатричного рентгенолога), який повинен терміново зв'язатися із центром МВ. Хірургічна команда повинна бути ознайомленою як із консервативною, так і з хірургічною терапією [80, 81]. МНК з ускладненнями протікає важче, важче виліковується та може вимагати тривалої госпіталізації. При післяопераційному веденні може знадобитися ознайомлення центру з дієтичною терапією синдрому вкороченого кишечника.

Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. S. Alexander et al. Endorsed by the Medicines Management Board of Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. 2014

Звіти поширеності захворювань печінки при муковісцидозі різняться, але цироз зустрічається у 24% пацієнтів із муковісцидозом, а у 50% виявлено при посмертному розтині. Тим не менш, симптоматична хвороба печінки є рідкістю і повідомляється в якості причини смерті тільки у 2% пацієнтів із муковісцидозом.

Захворюваність не наростає поступово, але, вочевидь, загострюється на другому десятилітті життя і частіше зустрічається в чоловіків. Не існує відомої генотип-фенотипної кореляції, але є

висока сімейна узгодженість і тісний зв'язок із певним поліморфізмом, який може бути передвісником майбутнього захворювання. Існує широкий спектр гепатобіліарних ускладнень, що виникають у пацієнтів із муковісцидозом. Вони включають у себе стеатоз і фокальний або мультилобулярний / біліарний цироз. У ранньому дитинстві прояв хвороби може бути двояким: гіпербілірубінемія може бути наслідком непрохідності жовчних шляхів (холестаз новонароджених) у зв'язку із застоєм жовчі або зміною жирів, які можуть призвести до здуття живота. Каміні в жовчному міхурі та холецистит можуть трапитися в пізньому дитинстві.

СДЮ і запори

Синдром дистальної кишкової непрохідності - поширене ускладнення при муковісцидозі (педіатрична поширеність протягом життя ~ 8%). Захворюваність варіюється в широких межах, але в основному цьому недугу піддаються пацієнти, які страждають на недостатність підшлункової залози. Патофізіологія ясна не повністю, але існує кілька факторів, що сприяють захворюванню, включаючи:

- Важкий генотип.
- Недостатність підшлункової залози.
- Нерозумне споживання солі.
- Зневоднення.
- Погано контрольована мальабсорбція жирів.
- Посттрансплантаційний період після пересадки органів.

В'язкий, слизисто-мутний матеріал накопичується у клубовій / сліпій кишці, що веде до часткової обструкції з болем зазвичай у правому нижньому квадранті живота, до повноти живота й утворення відчутної маси у правій клубовій ямці. Діти часто повідомляють про те, що їх кишечник працює у звичайному режимі, іноді повідомляють про діареї (через переповнення).

Важливі симптоми, що дозволяють запідозрити СДЮ:

- Гострий біль в області пупка або правому нижньому квадранті живота.
- Блювання.
- Відчутна маса у правому нижньому квадранті.

Диференційна діагностика

Запор (найпоширеніше), спайкова хвороба черевної порожнини після абдомінальної хірургії, апендицит, інвагінація, заворот кишок, фіброзуюча колонопатія, хвороба жовчних шляхів або жовчного міхура, гострий панкреатит, інфекції сечовивідних шляхів.

Обстеження

Простої рентгенографії органів черевної порожнини, як правило, достатньо, щоб діагностувати або СДЮ, або запор. Рівні кишкової рідини й ілеоцекальна маса говорять про СДЮ.

Якщо є сумніви щодо причин болю в животі, може допомогти наступне:

- Аналізи білих кров'яних клітин, амілази та функції печінки.
- Аналіз сечі
- УЗД черевної порожнини.
- Барієва клізма / Гастрографін під контролем фахівця-рентгенолога може допомогти встановити діагноз і водночас допомогти в лікуванні.
- Після гострого нападу, подумати про мікроскопію жирових глобул.

УРАЖЕННЯ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ

European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Alan R. Smyth et al., 2014

Які найкращі методи терапії захворювання печінки в пацієнтів із МВ?

У багатьох пацієнтів МВ з ЕНПЗ зустрічаються також патологічні зміни печінки, які

варіюються за тяжкістю від дуже слабкого біліарного фіброзу до цирозу останньої стадії. Захворювання печінки, пов'язане з МВ - це біліарний цироз, який зазвичай маніфестує до віку 20 років і призводить до портальної гіпертензії та печінкової недостатності. Центр повинен перевіряти всіх пацієнтів на патологію печінки при поточному фізичному огляді та при періодичному аналізі ферментів печінки. Вказівки щодо використання ультрасонографії, урсодезоксихолевої кислоти і можливої біопсії печінки є в опублікованих директивах і інструкціях.

Пацієнтів із портальною гіпертензією слід направляти до гастроентеролога / гепатолога для діагностичної ендоскопії та лікування ускладнень легеневої гіпертензії. Поточне ведення пацієнтів МВ із цирозом має включати імунізацію проти вірусів гепатиту А та В, виключення нестероїдних протизапальних ліків (НПЗП) і гепатотоксичних агентів (наприклад, алкоголю), моніторинг функціонального стану печінки (тобто коагуляція, альбумін). Центр повинен мати шлях направлення до програми пересадки печінки для пацієнтів із пізньою стадією хвороби печінки.

Які найкращі методи терапії жовчнокам'яної хвороби в пацієнтів з МВ? Жовчнокам'яна хвороба не завжди проявляється симптомами. Центр повинен проявити увагу при обстеженні пацієнта з неспецифічним болем у животі та нудотою. Центр повинен мати доступ до ультрасонографії жовчного міхура.

При симптоматичних жовчних каменях урсодезоксихолева кислота не є ефективною, і хворому зазвичай потрібне направлення до хірургії.

Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. S. Alexander et al. Endorsed by the Medicines Management Board of Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. 2014

Стеатоз (жирова інфільтрація печінки)

Це відносно поширене захворювання в пацієнтів із муковісцидозом, що зустрічається у 23-67% хворих. Патогенез залишається неясним, хоча було висунуто припущення, що хвороба виникає як побічний ефект жирних кислот або дефіциту карнітину, або резистентності до інсуліну. Її природний розвиток все ще залишається невизначеним, і частота прогресування до цирозу невідома. За відсутності гепато- або спленомегалії, та при нормальній функції печінки ми не застосовуємо урсодезоксихолеву кислоту, а робимо повторно ультразвукове дослідження через 1 рік.

Виявлення захворювання печінки

Не існує золотого стандарту для діагностики захворювань печінки, але особливу увагу слід приділяти наступному:

- При пальпації збільшення печінки та / або селезінки.
- Рутинне щорічне обстеження ультразвуком 1 раз на два роки у віці від 5 років і старше. Повторити через 1 рік, якщо є проблеми.
- Аналізи функції печінки (трансамінази) мають слабку чутливість і специфічність. Подумати про те, чи не є причиною ліки; обговорити з персоналом аптеки за першої можливості.
- Подовжений протромбіновий час (хоча швидше за все це пов'язано з порушенням всмоктування вітаміну К, ніж із захворюванням печінки).

Стандартне лікування

Для дітей із гепатомегалією, зі значно підвищеною функцією печінки, з порушенням згортання або присутністю ознак змін через цироз печінки на ультразвуковому обстеженні:

- Урсодезоксихолева кислота (збільшує виділення жовчі) - 10-15 мг/кг двічі на день. Вона добре переноситься, основний побічний ефект - пронос, у цьому випадку зменшити дозу. Це лікування змінює картину захворювання печінки при муковісцидозі, але незрозуміло, чи може воно відкласти або скасувати фіброз. У випадках значного захворювання

печінки, можна використовувати 5-15 мг/кг тричі на день.

- Вітамін К (якщо подовжений протромбіновий час); якщо протромбіновий час у нормі, тоді продовжити щоденний прийом вітаміну К перорально. Іноді 2 дози в/в потрібні негайно.
- Уникайте аспірину й НПЗП у хворих із задокументованим цирозом печінки.
- Догляд за допомогою фузидієвої кислоти, міноцикліну, рифампіцину, азитроміцину.
- Обережно з ітраконазолом і вориконазолом.
- **Направлення до гепатолога**
- Направляти пацієнтів із цирозом печінки або ознаками портальної гіпертензії.
- Також направляти будь-якого пацієнта з атипичним болем у животі або абдомінальним сепсисом, або раптовою зміною функції печінки.

Лікування ускладнень - (Усі дії з лікування ускладнень повинні бути обговорені з гепатологом дитини)

- Портальна гіпертензія.
- Спленомегалія - уникайте контактних видів спорту.
- Варикоз (стравоходу та шлунка).

Заходи під час гострого нападу: Заміщення початкового об'єму кровотечі кров'ю. Поради для подальших заходів мають виходити від персоналу відділення гепатології та можуть включати в себе: октреотид внутрішньовенно, терліпресин (вісцеральний вазоконстриктор), ендоскопічну склеротерапію.

Заходи при хронічному перебігу: За вказівкою гепатолога: приклади включають ендоскопічну склеротерапію, неселективні бета-блокатори (будьте обережні, якщо в дитини обструкція дихальних шляхів) або хірургічні шунти (наприклад, трансяремний внутрішньопечінковий портосистемний шунт).

- Асцит.
- Стандартне лікування включає в себе: обмеження натрію та сечогінні засоби.
- Гепаторенальний синдром - рідко зустрічається при муковісцидозі.
- Спонтанний бактеріальний перитоніт - рідко зустрічається при муковісцидозі.
- Печінкова енцефалопатія - рідко зустрічається при муковісцидозі.
- Гепатоцелюлярна недостатність зустрічається рідко, але має злоякісний перебіг.
- Жовтяниця - зустрічається рідко. Виключити інші причини (сепсис, реакції на ліки та гемоліз).
- Камені в жовчному міхурі - висока поширеність, але не завжди симптоматично при муковісцидозі. Якщо симптоматика присутня - направлення до хірурга для розгляду холецистектомії.

ІНШІ НЕЛЕГЕНЕВІ УСКЛАДНЕННЯ МУКОВІСЦИДОЗУ. ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНА АНЕМІЯ

Дані щодо захворюваності залізодефіцитною анемією у хворих на муковісцидоз помітно різняться. Залізодефіцитна анемія (гіпохромна мікроцитарна анемія з низьким феритином) є екстремальним випадком у спектрі хвороб, пов'язаних із дефіцитом заліза. Найбільш ранні ознаки - низькі запаси заліза / його дефіцит, тобто низький феритин, який прогресує до залізодефіцитного еритропоезу, що означає низький феритин, підвищену загальну залізов'язуючу здатність, зниження насичення трансферину та гіпохромію еритроцитів. Все це вестиме до анемії, якщо запаси заліза не відновлюються.

Багато хто із застереженням ставиться до додаткового введення заліза у пацієнтів з муковісцидозом, особливо тих, хто інфікований синьогнійною паличкою, оскільки організм потребує залізо для росту та має сформований механізм його вимивання. Також було встановлено, що вільне залізо, тобто не зв'язане з феритином, каталізує утворення високореакційних гідроксильних радикалів і сприяє руйнуванню клітини окисленням. У дорослих зі стабільним муковісцидозом було виявлено збільшення концентрації заліза, феритину та ізоферритинів.

Ще однією важливою причиною мікроцитарної гіпохромної анемії є хронічні захворювання, при яких залізо погано засвоюється за рахунок збільшення синтезу певних цитокінів. Основною відмінністю від залізодефіцитної анемії є нормальний або підвищений рівень феритину. Таким пацієнтам не підходить пероральний прийом залізовмісних препаратів.

Потрібно також пам'ятати, що феритин також в гострій фазі є реактантом і може рости до гострої інфекції/запалення (хоча це рідко можна побачити на практиці). Якщо рівень феритину високий, перевірте С-реактивний білок, щоб дізнатись, чи це не є запальною реакцією.

На даний момент ми лише вимірюємо гемоглобін, середній об'єм еритроцитів та феритин для оцінки статусу заліза в щорічному огляді.

Наша політика полягає у лікуванні вираженої залізодефіцитної анемії, яку рідко можна побачити у наших пацієнтів (1%), але ми, як правило, не даємо заліза на ранніх стадіях зниження запасів через проблеми з можливими побічними ефектами при захворюваннях легенів. До того ж, воно часто погано переноситься і призводить до побічних ефектів шлунково-кишкового тракту. При необхідності ми використовуємо ЕДТА (рідкий лимон) або, якщо є непереносимість, рідкий фумарат заліза, в той час як для старших дітей терапією першого ряду є таблетки сульфату заліза Кров слід перевірити після 3 місяців лікування. При низьких запасах заліза ми рекомендуємо збільшити вміст заліза в харчуванні (червоне м'ясо, зелені овочі та яйця).

	Запаси заліза	Перенесення заліза/постачання заліза			Функціональне залізо	
		Феритин сироватки крові	Загальна залізов'язувальна здатність (ЗЗЗС) сироватки	Насичення трансферину сироватки	Гіпохромні еритроцити	Гемоглобін
Дефіцит заліза						
Виснаження запасів	↓	Н	Н	Н	Н	Н
Залізодефіцитний еритропоез	↓	↑	↓	↑	Н	Н
Залізодефіцитна анемія	↓	↑	↓	↑	↓	↓
Порушення засвоєння заліза						
Анемія хронічного захворювання	Н або ↑	↓	↓	Н або ↑	↓	Н або ↓

Н – норма

ДІАБЕТ, ПОВ'ЯЗАНИЙ З МУКОВІСЦИДОЗОМ

European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Alan R. Smyth et al., 2014

У яких випадках і як слід перевіряти наявність цукрового діабету?

Всі пацієнти із МВ, яким не було діагностовано діабет, включаючи тих, у кого міг бути діабет під час вагітності, повинні перевірятися з 10-річного віку щороку в період клінічної стабільності згідно зі стандартним протоколом ВООЗ. Одиначний аномальний пероральний тест на толерантність до глюкози (ПТТГ) вимагає підтвердження повторним тестом. Додаткові подробиці див. в опублікованих директивах.

Опубліковані директиви й інструкції [57-59] передбачають більш часту перевірку глюкози натщесерце / після їди та / або ПТТГ в таких ситуаціях: легенева заострення, введення глюкокортикоїдів, годування через ентеральний зонд, планування вагітності, під час вагітності,

планування трансплантації органів, клінічні симптоми діабету.

Яке поточне ведення пацієнтів з діабетом, пов'язаним з МВ (ДМВ)?

Допомога пацієнтам із ДМВ повинна відповідати стандартам надання допомоги всім хворим на діабет; особливі відмінності для хворих із МВ показано нижче [57-59].

Пацієнтам із ДМВ потрібна допомога міждисциплінарної лікарської команди з досвідом щодо ДМВ, у взаємодії та консультації з командою МВ. Рекомендується лікувати ДМВ інсуліном, а не оральними діабетичними засобами. Під час легеневих ускладнень може знадобитися посилення контролю за глюкозою з частішими пробами та підвищенням інсуліну. Дієтологічні директиви при МВ стосуються також пацієнтів із ДМВ. Зміна споживання калорій, жиру, білка та солі внаслідок діагностованого діабету не є доцільною. Моніторинг ускладнень ДМВ такий самий, як при інших формах діабету.

Особливу увагу слід звертати на пацієнтів МВ зі зниженою толерантністю до глюкози (IGT), особливо під час загострень, оскільки їм може знадобитися періодична інсулінова терапія.

Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. S. Alexander et al. Endorsed by the Medicines Management Board of Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. 2014

Всі особи з муковісцидозом та ендокринною недостатністю підшлункової залози мають дефіцит інсуліну, що погіршується з віком. Секреція інсуліну зменшується навіть в осіб з нормальною переносимістю глюкози. Ситуація погіршується з віком та призводить до порушення переносимості глюкози та діабету. Діабет, пов'язаний із муковісцидозом, рідко буває у віці до 10 років, хоча майже третина цієї вікової групи вже має порушену переносимість глюкози. Заявлена поширеність ДМВ залежить від критеріїв діагностування та методів скринінгового обстеження, проте приблизно 50% осіб з муковісцидозом до 30 років захворіють на ДМВ. ДМВ відрізняється від цукрового діабету I та II типів, тому ми застосовуємо різні підходи до їх діагностування та лікування.

При муковісцидозі інсулінова реакція на навантаження глюкози або їжі знижується по амплітуді та із затримкою у порівнянні зі здоровими особами, але базальна секреція інсуліну порівняно зберігається на тому ж рівні. На ранніх стадіях рівень глюкози натще є типово нижчим, ніж після їди.

Критерії ВООЗ щодо діабету та схильності до діабету (2006 та 2011).

Діабет - будь-який з цих критеріїв:

- Глюкоза натще $\geq 7,0$ ммоль/л.
- Глюкозотолерантний тест через 2 години $\geq 11,1$ ммоль/л.
- Глікозильований гемоглобін (HbA1c) $\geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль) можна використовувати як діагностичний тест на діабет (показник $< 6,5\%$ не виключає діабет).

Порушена толерантність до глюкози:

- Глюкоза натще $< 7,0$ ммоль/л та Глюкозотолерантний тест через 2 години $\geq 7,8$ ммоль/л, проте $< 11,05$ ммоль/л

Порушена глікемія натще:

- Глюкоза натще 6,1 - 6,9 ммоль/л.

Чому ми лікуємо зв'язаний з муковісцидозом діабет та порушення толерантності до глюкози?

Діабет, пов'язаний із муковісцидозом скорочує прогнозовану тривалість життя, а також є докази того, що лікування діабету покращує загальний результат, таким чином ДМВ є вагомим аспектом лікування муковісцидозу. Особи з муковісцидозом, які мають діабет або порушення толерантності до глюкози мають гірші показники (функцію легенів, статус харчування, зниження рівня виживання) у порівнянні з тими, у кого нормальна переносимість глюкози. Лікування інсуліном дало покращення цих клінічних маркерів. Діабет при муковісцидозі викликаний дефіцитом інсуліну, отже логічним варіантом лікування є інсулін. Пероральні

гіпоглікемічні препарати не продемонстрували тих же позитивних результатів щодо клінічного статусу у порівнянні з інсуліном. Ризик мікровазкулярних ускладнень при діабеті зв'язаний з лікуванням (оцінюється рівнем HbA1c) та тривалістю діабету та є таким же при діабеті викликаному муковісцидозом, як і про інших формах діабету.

Негативний вплив дефіциту інсуліну пов'язаний з втратою анаболічного ефекту інсуліну, погіршенням харчування, пов'язаним з глюкозурією і, можливо, підвищеним ризиком інфекції внаслідок підвищення рівня глюкози.

Категорії діагностування діабету та схильності до нього на основі пероральних тестів на переносимість глюкози або голодного натще (див. вище) базуються на факторах ризику серцево-судинних захворювань при цукровому діабеті 2 типу. При ДМВ існують докази клінічного впливу відхилень рівня глюкози, котрі не відповідають критеріям діагностики діабету, а також докази позитивних результатів лікування порушення переносимості глюкози. Більшість лікарів-клініцистів застосовують стандартні визначення для діабету при муковісцидозі, але оскільки клінічні ситуації є різними, лікування може бути призначено особам, котрі не відповідають критеріям діагностування діабету.

Скринінгове обстеження на порушення толерантності до глюкози і діабет при муковісцидозі

Коли слід проводити тести на статус глюкози при муковісцидозі:

- Рекомендація фонду муковісцидозу — всім пацієнтам з муковісцидозом після досягнення 12 років проходити ПТТГ (пероральний тест на толерантність до глюкози) раз на рік. Наша нова політика — запровадити систему тривалого моніторингу рівня глюкози для пацієнтів віком 12 і 15 років під час їх щорічних оглядів замість щорічного ПТТГ.
- Клінічні ускладнення - погіршення набирання маси тіла, відхилення функції легенів без інших очевидних причин.
- Виявлення високого рівня глюкози не натще (у більшості здорових людей рівень глюкози тримається на рівні <7,8 ммоль/л, незалежно від того, що вони їдять). Формальна оцінка потрібна, якщо кілька аналізів на рівень глюкози показують рівень >8,0 ммоль/л або один аналіз показує >11,0 ммоль/л.
- HbA1c під час щорічного огляду або іншого обстеження >6,5% (Міжнародна федерація клінічної хімії та лабораторної медицини, HbA1c >48 ммоль/моль).
- Симптоми гіперглікемії, у т.ч. збільшення спраги, поліурія, розмитий зір, застій шлунку та грибкові інфекції.
- Слід провести тести перед початком прийому високих доз стероїдів, нічним прийомом їжі чи перед серйозним оперативним втручанням.
- Слід провести тести, якщо є задокументовані епізоди гіпоглікемії чи симптомів, що припускають її можливість.

Доступні тести статусу глюкози при муковісцидозі

- Система тривалого моніторингу рівня глюкози.
- Пероральний тест на переносимість глюкози.
- Тест рівня глюкози не натще.
- Глікозильований гемоглобін (HbA1c).

Система тривалого моніторингу рівня глюкози

Як це працює - Підшкірний датчик відображає глікемічний профіль за період до 6 днів. Пластиковий датчик зчитує глюкози у тканинній рідині кожні 2-3 хвилин. Датчик повинен бути відкалібрований відповідно до замірів глюкози в крові **двічі на день** протягом всього періоду його застосування, а профіль може бути завантажений в кінці дослідження. Обладнання дає профіль і статистичний аналіз рівня глюкози. Система тривалого моніторингу рівня глюкози дає дуже повну картину статусу глюкози протягом кількох днів і є найкращим способом вирішити, чи слід застосовувати лікування інсуліном.

Коли застосовувати систему тривалого моніторингу рівня глюкози

- Коли необхідно прийняти рішення про необхідність лікування, якщо покази вимірювань глюкози не натще є високими ($>7,8$ ммоль/л).
- Якщо є клінічні ускладнення (погіршення набирання маси тіла, відхилення функції легенів), а інші можливі причини цих станів було усунено.
- Для обрання режиму інсулінового лікування.
- Для надання інформації про лікування осіб, що уже перебувають на терапії інсуліном (наприклад, чи нічне харчування адекватно покривається інсуліном).
- Система тривалого моніторингу рівня глюкози може дати менш корисну інформацію, якщо вже відомо, що рівень глюкози є дуже високим. Тоді це не найкращий спосіб задокументувати гіпоглікемію.

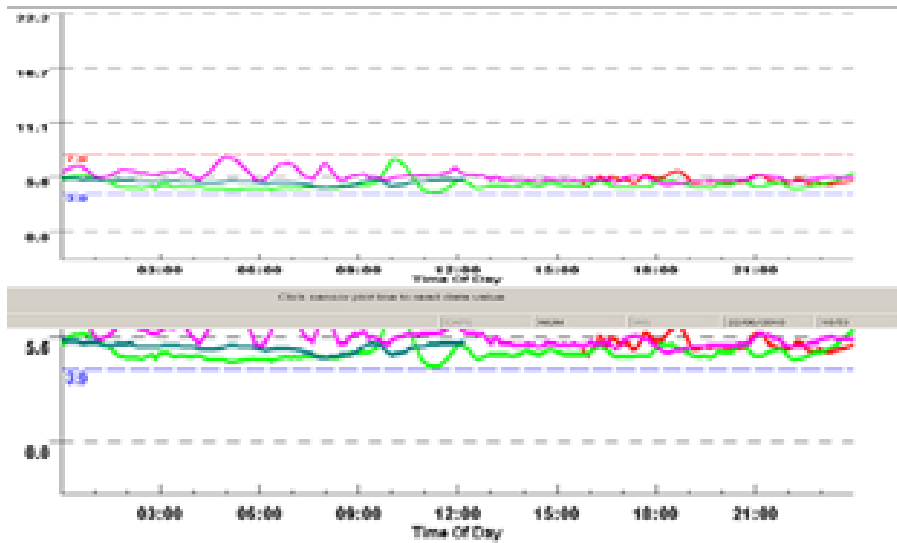
Переваги

- Система тривалого моніторингу рівня глюкози дає кращу картину статусу глюкози при муковісцидозі, ніж інші ПТТГ чи аналіз глюкози не натще, та може відображати відхилення в рівні глюкози, які не будуть виявлені в інший спосіб.
- Можна оцінити вплив харчування, фізичних вправ і лікування на рівень глюкози.
- При обмежених даних система тривалого моніторингу рівня глюкози може бути кращим орієнтиром у питанні доцільності інсулінової терапії при муковісцидозі, ніж ПТТГ.

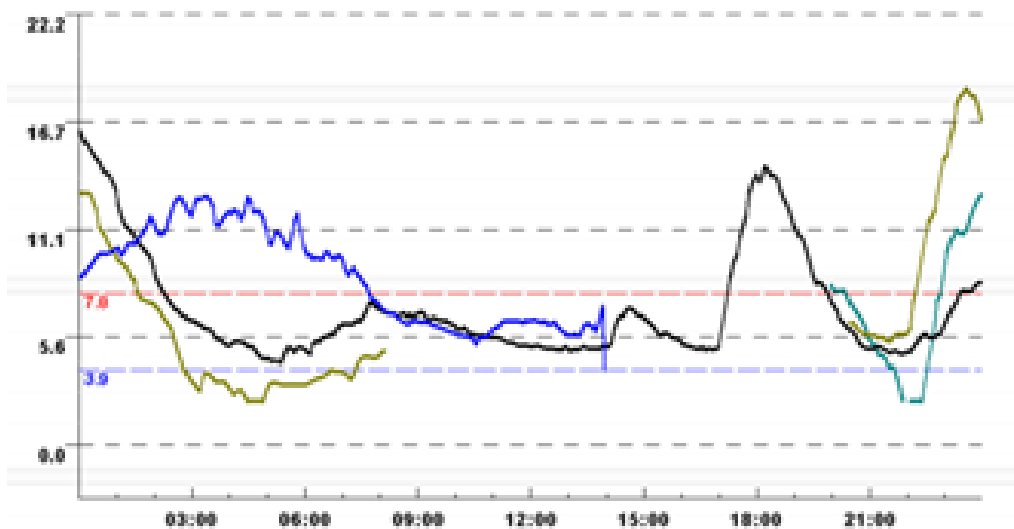
Недоліки.

- Інколи датчик викликає дискомфорт, а деякі пацієнти його не переносять.
- Рівень глюкози в крові однаково треба перевіряти 4-6 разів на добу, що може стати проблемою через острах перед голкою.
- Немає чітких вказівок, коли починати лікування відповідно до показів системи тривалого моніторингу рівня глюкози.
- Датчик доволі дорогий (35-44 фунтів стерлінгів кожен).

Нормальна осцилограма системи тривалого моніторингу рівня глюкози



Осцилограма системи тривалого моніторингу рівня глюкози з відхиленнями



Пероральний тест на толерантність до глюкози

Як це працює - Рівень глюкози вимірюють до і після стандартного перорального навантаження глюкозою.

- Підготовка
- Дитина голодує з опівночі, проте можна багато пити звичайної води.
- Доза глюкози
- 1,75 г/кг глюкози до максимуму 75 г у вигляді моногідрату глюкози розвести у воді (200-300 мл).
- Цей напій можна замінити напоєм Lucozade, який має аналогічний вміст глюкози. Вміст глюкози варіюється залежно від типу, але він чітко вказаний на етикетці, щоб можна було розрахувати еквівалент. Lucozade Energy “original” містить 17,2 г глюкози/100 мл, тобто доза становить 10,2 мл/кг максимально до 436 мл.

– *Приклади*

- Візьміть кров на глюкозу в нуль хвилин (натще) та дайте випити напій з глюкозою.
- Візьміть кров на глюкозу в 60 + 120 хв.
- Забір зразків на 30, 60, 90 та 150 хвилинах нададуть додаткову діагностичну інформацію.

Якщо канюлю ще не вийняли - візьміть ці зразки. Ці виміри не є обов'язковими для діагностики цукрового діабету.

Вказівки щодо діагностування ґрунтуються на зразках венозної крові, а не з пальця. Точність приліжкових датчиків глюкози хороша, але їх краще застосовувати лише у випадку боязні голки.

– *Глюкозотолерантний тест не натще*

Ті ж вказівки, що і вище, але не натще — застосовується як альтернативний спосіб визначення толерантності до глюкози при муковісцидозі. Існують деякі практичні переваги для амбулаторних хворих. Результат ПТТГ не натще не визначає статус переносимості у той же спосіб, що і стандартний ПТТГ, проте виявлені під час тестування відхилення в рівні глюкози є значними.

Коли використовувати ПТТГ

- Як швидкий скринінг-тест, якщо існує підозра на підставі клінічного стану.
- Яко важко отримати результати системи тривалого моніторингу рівня глюкози або глюкози не натще.
- ПТТГ не потрібен, якщо діабет вже діагностовано з допомогою системи тривалого моніторингу рівня глюкози або на підставі рівня глюкози не натще.

Переваги ПТТГ -

- Легкість проведення, займає лише 2 години.
- Більшість людей з відхиленнями переносимості глюкози матимуть покази ПТТГ поза нормою.

Недоліки

- При муковісцидозі, оскільки пацієнти з порушенням переносимості глюкози отримують позитивний результат лікування ПТТГ не є чітким показником, коли застосовувати терапію.
- ПТТГ не охоплює значну кількість осіб з порушенням переносимості глюкози при муковісцидозі, особливо якщо було проведено лише базовий тест та на 120 хвилині.

Глікемічний профіль не натще

Перевірка рівня глюкози не натще протягом кількох тижнів може дати хорошу картину статусу глюкози. Слід скласти чіткий план, скільки тестів необхідно (в ідеалі 3 або 4 на день), і коли їх проводити. Тести повинні проводитись за 1-2 та через 1-2 години після прийому їжі. Найбільша ймовірність високого рівня глюкози — приблизно через 2 години після вечірнього прийому їжі. При муковісцидозі рівень глюкози натще (до сніданку) може бути нормальним, навіть якщо пізніше протягом дня він дуже високий.

Коли використовувати глікемічний профіль натще

- Якщо система тривалого моніторингу рівня глюкози не є практичною або як амбулаторний скринінг на статус глюкози.

Переваги

- Легкість виконання в амбулаторних умовах.
- Більшість людей добре переносять.

Недоліки

- Вибір часу для проведення тесту може означати, що ви не отримаєте чітку картину, випадково чи навмисно.

Глікозилований гемоглобін (HbA1c)

Значення у якості скринінгового тесту при муковісцидозі не є чітким. Якщо HbA1c перевищує 6,5% (48 ммоль/моль), то рівень глюкози очевидно не є нормальним, тоді рекомендовано

застосувати систему тривалого моніторингу рівня глюкози або ПТТГ.

Лікування діабету та порушення переносимості глюкози при муковісцидозі

Первинною причиною порушення переносимості глюкози при муковісцидозі є дефіцит інсуліну, отже терапія повинна бути інсуліном. Лікування інсуліном продемонструвало покращення функції легень та статус харчування при муковісцидозі. Пероральні гіпоглікемічні препарати можуть контролювати рівень глюкози у деяких пацієнтів, проте немає ніяких стійких позитивних результатів клінічного статусу, **тому ми їх не застосовуємо.**

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЧНІ УСКЛАДНЕННЯ

European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Alan R. Smyth et al., 2014

Які найкращі методи терапії синуситу в пацієнтів із МВ?

Хронічний синусит із назальним поліпозом або без нього є звичайним у пацієнтів із МВ [73]. Центр повинен регулярно перевіряти стан придаткових пазух і надавати рекомендовану допомогу, маючи на увазі, що синусит може стати джерелом інфекції нижніх дихальних шляхів [83]. Центр повинен мати доступ до діагностики (тобто томографія синусів) і отоларинголога, досвідченого в лікуванні пансинуситу, пов'язаного із МВ.

Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. S. Alexander et al. Endorsed by the Medicines Management Board of Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. 2014

Носові поліпи

- Рідкість у дітей, але виникають у близько 40% дорослих хворих на МВ.
- Рідкість <5 років та частіше за все виникають у віці 8-10 років.
- Етіологія невідома, але пов'язують із інфекцією, алергією, імунними факторами, модифікованою секрецією та аномалією джгутиків. Також існує асоціація із синуситом.
- Зазвичай асимптоматично.
- Може призвести до хронічної назальної обструкції, що збільшує опір дихальних шляхів та призводить до дихання ротом та синдрому обструктивного апное уві сні.
- Може викликати головні болі та погіршувати нюх та смак.

Діагноз встановлюється оглядом носу зі світлом, хоча іноді важко відрізнити поліпи та запалення носової раковини.

СТАН КІСТОК І СУГЛОБІВ

European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Alan R. Smyth et al., 2014

Чи слід перевіряти пацієнтів із МВ на захворювання кісток? Які фактори та як беруть участь у попередженні зниження мінеральної щільності кісток?

Зниження мінеральної щільності кісток (МЩК) - звичайне ускладнення в підлітків і дорослих пацієнтів, і може відбуватися в дітей при погіршенні клінічного стану. Рекомендується регулярний скринінг на зниження МЩК з використанням денситометрії, починаючи з віку восьми-десяти років, як описано в опублікованих директивах [60-62].

Центри повинні бути ознайомлені з факторами, що впливають на зниження МЩК при МВ і з методами зниження цього ризику. Найзвичайніші фактори ризику включають: легеневі інфекції, низький аліментарний / нутритивний статус і відсутність силових вправ, уповільнення статевого дозрівання, лікування глюкокортикоїдами, гіпогонадізм, дефіцити вітаміну D, кальцію або вітаміну K [60-62].

Яке поточне ведення при зниженні мінеральної щільності кісток?

Для поліпшення здоров'я кісток слід звести до мінімуму відомі фактори ризику, оптимізувати надходження кальцію та вітаміну D з дієтою. Використання бісфосфонатів слід розглянути на індивідуальній основі, з урахуванням мінеральної щільності кісток, відсутності травматичних переломів в анамнезі та статусу транспланта [60-62].

Які найкращі методи терапії артропатії в пацієнтів із МВ?

Артралгія - звичайний симптом у пацієнтів із МВ [73], але артропатія залишається слабо вивченою. Центр повинен бути ознайомлений із цією проблемою та мати доступ до ревматолога, обізнаного в області МВ.

Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. S. Alexander et al. Endorsed by the Medicines Management Board of Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. 2014

Щільність кісткової тканини на тлі муковісцидозу

Приблизно 25% дорослих пацієнтів мають остеохондроз, який є фактором підвищеного ризику для розвитку вертебральних і невертебральних переломів, особливо в пацієнтів, яким було проведено трансплантацію органів. Метою моніторингу та лікування є зниження захворюваності стосовно переломів. Щільність кісткової тканини підвищується в період статевого дозрівання, що зумовлено впливом статевих гормонів, досягає свого піку в ранньому дорослому періоді, після чого починає знижуватися. Таким чином, є доцільним у дітей і підлітків із муковісцидозом досягти максимально кращого / можливого розвитку щільності кісткової тканини, щоб уникнути проблем / мінімізувати ризик пізніше в дорослому віці.

Оцінювання мінералізації кісткової тканини за допомогою методу денситометрії.

Денситометрія є широко поширеним методом оцінювання щільності кісткової тканини в дітей і підлітків, яка оцінюється в області хребетного стовпа та проксимального відділу стегнової кістки. Мінеральна щільність кісткової тканини розраховується, виходячи із вмісту мінералів у кістковій тканині, згідно з даними денситометрії та вимірювань щільності у двох ділянках кісткової тканини під час сканування. Показники в кістках великого розміру будуть збільшені, що може не відповідати реальним значенням, оскільки одиниця виміру променя, що проходить через кістку, також є збільшеною. Даний факт ускладнює оцінювання щільності кісткової тканини у зростаючих дітей. З метою усунення даної проблеми було введено коригувальний фактор - умовну щільність кісткової тканини. Отримані в ході сканування показники щільності порівнюватимуться з нормальними показниками, які було виміряно у здорових дітей (Z-показник). Інтерпретація Z-показника може бути ускладненою в низькорослих дітей (при порівнянні з дітьми, в яких розміри кісток досягають великих розмірів) і пацієнтів із затримкою статевого дозрівання (при порівнянні з дітьми, в яких статеве дозрівання наступило вчасно). Тенденція, яка полягає у проведенні повторних знімків, є більш ефективною, ніж порівняння з нормальними показниками.

Фактори ризику щодо зниження щільності кісткової тканини

- **Стероїди.** Часті курси лікування стероїдами (перорально або внутрішньовенно), інгаляції високими дозами глюкокортикостероїдів
- **Вітамін D і кальцій** є необхідними для зростання кісток. Кожен пацієнт, який страждає на муковісцидоз (включаючи пацієнтів із недостатністю підшлункової залози), повинен отримувати терапію вітаміном D (див. далі рекомендації з лікування дефіциту вітаміну D). Необхідне вживання в їжу продуктів, багатих на вітамін D, або замісна терапія за допомогою таблетованих препаратів.
- **Харчування** разом із кальцієм і вітамінами також впливає на зростання кісткової тканини.
- **Вітамін К** - жиророзчинний вітамін, який відіграє важливу роль у метаболізмі остеокальцину й інших білків кісткової тканини. У пацієнтів із муковісцидозом може відзначатися знижений рівень вітаміну К, включаючи пацієнтів із недостатністю підшлункової залози. Вміст вітаміну К в мультівітамінних препаратах є мінімальним, тому

ми рекомендуємо застосування водорозчинного вітаміну К (менадіол) у дозуванні 10 мг/день, перорально. Може призначатися всім дітям, старшим за 6 років (за необхідності препарат можна розчиняти у воді). Також усім новонародженим дітям (включаючи дітей із виявленою недостатністю підшлункової залози) ми призначаємо препарат Аквадек, що містить вітамін К в невеликих кількостях.

- **Інфекційні захворювання** - хронічне запалення може перешкоджати формуванню кісткової тканини
- **Ендокринні порушення** - статеві гормони відіграють ключову роль у формуванні щільності кісткової тканини під час статевого дозрівання, а в дорослих людей вони необхідні для профілактики остеопорозу
- **Фізична активність** - вправи, особливо дозоване навантаження, є необхідними для нормального розвитку кісткової тканини. У дітей, які недостатньо рухаються, спостерігається знижена щільність кісткової тканини.
- **Трансмембранний регуляторний білок муковісцидозу** - експресується в кістковій тканині й у випадку мутацій на тлі муковісцидозу може спостерігатися знижена щільність кісткової тканини

Скринінг щільності кісткової тканини

Денситометрія (поперекового відділу та стегнової кістки) проводиться всім пацієнтам, які досягли 8 років, кожні 2 роки в ході обстеження. На рентгенограмах грудної клітки варто звертати увагу на ознаки пошкоджень або наявності здавлюючих переломів.

Повторне сканування через 12 місяців за таких умов:

- Z-показник ≤ -2.0
- Наявність у дитини в анамнезі переломів, які виникали на тлі відсутності серйозних травм
- Пацієнти, які належать до групи високого ризику щодо остеопорозу (лікування високими дозами стероїдів, знижене харчування, тривала відсутність рухової активності)

Патологічні скани можна обговорити з консультантом.

Профілактика остеопорозу (для всіх пацієнтів із муковісцидозом)

- Біологічно активні домішки, що містять вітамін D, та лікування дефіциту вітаміну D
- Спостереження та лікування затримки статевого дозрівання
- Оцінювання рівня статевих гормонів у дорослих
- Мотивація пацієнта до вправ на вагове навантаження

Лікування зниженої щільності кісткової тканини й остеопорозу

Беручи до уваги такі чинники: Z-показник ≤ -2.0 , якщо на повторних сканах виявляються знижені показники щільності кісткової тканини, якщо в дитини були переломи, не пов'язані із серйозною травмою, рекомендується детальне дослідження кісткової системи або направлення пацієнта до фахівця.

- **Затримка статевого дозрівання та гіпогонадизм.** Терапія статевими гормонами повинна розглядатися в підлітків зі зниженою щільністю кісткової тканини на тлі затримки статевого дозрівання, а також слід упевнитися, чи досяг рівень статевих гормонів дорослих значень у пацієнтів після завершення статевого дозрівання
- **Клінічні фактори.** Цукровий діабет, що розвинувся на тлі муковісцидозу, знижена функція легенів (ОФВ1 $< 50\%$ від належних величин), харчування, іммобілізація
 - Статус пацієнта щодо вмісту вітаміну D та кальцію

Лікування бісфосфонатами

Бісфосфонати знижують вірогідність ремоделювання кісткової тканини та підвищують щільність кісткової тканини. Вони можуть застосовуватися внутрішньовенно (памідронат, зазвичай 3 інфузії на місяць) або перорально (існує ряд препаратів, проте є особливі запобіжні заходи щодо вживання таблеток); рідкі лікарські форми відсутні. Було доведено, що вживання бісфосфонатів за певних умов знижує ризик розвитку переломів, проте дослідження за участю

пацієнтів із муковісцидозом не підтвердили цього.

Лікування бісфосфонатами в дітей і підлітків повинно розглядатися за присутності таких критеріїв:

- Після того як інші питання було розглянуто.
- Z-показник мінеральної щільності кісткової тканини $-2,0$ або більший загалом у тілі або в поперековому відділі хребта.
- Випадки малотравматичного перелому кінцівок або хребця.
- Потенційні побічні ефекти від приймання бісфосфонатів:
- Остеонекроз щелепи; у групі великого ризику пацієнти із низькою гігієною рота.
- Збільшений ризик атипових переломів стегнової кістки.
- У дослідженнях над тваринами бісфосфонати є тератогенними та протипоказані під час вагітності. До того ж є теоретичний ризик, що ембріон може піддаватися впливу речовини, якщо деякий час до вагітності матір приймала препарат, адже він зв'язується з кістками та виводиться лише через тривалий період часу.
- Бісфосфонати, не ліцензовані для такого використання та лікування, мають бути індивідуально обговорені з консультантом. **!**

Вітамін D

Щорічно ми перевіряємо рівень 25 гідроксі-вітаміну D. Рівень нижче взимку та навесні через те, що більшість вітаміну надходить із сонячним світлом. Низький рівень вітаміну D дуже розповсюджене явище у більшості населення (неякісне харчування, пігментована шкіра та одяг є факторами ризику). Для оптимізації здоров'я кісток, необхідно контролювати рівень 25 гідроксі-вітаміну D у сироватці крові більше 75 нмоль/л.

- Оптимальні рівні вітаміну D > 75 нмоль/л
- Достатній рівень вітаміну D $50-75$ нмоль/л
- Низький рівень вітаміну D $25-50$ нмоль/л
- Дефіцит вітаміну D < 25 нмоль/л

Ми призначаємо усім дітям із рівнем < 50 нмоль/л додатковий прийом вітаміну D (холекальциферол). Якщо рівні $50-75$ нмоль/л, ми радимо збільшити щоденний вітамінний комплекс A&D (або далівіт (Dalivit)), у разі достатнього рівня вітаміну A (тобто рівень вітаміну A не високий). Звісно, що існує цілий спектр, тому при рівні в 50 нмоль/л, особливо якщо результат двохенергетичної рентгенівської абсорбції виявив знижений показник мінеральної щільності кісткової тканини, ми вважаємо доцільним призначити 3 місячний курс лікування.

Профілактика для попередження дефіциту

Для більшості населення задля попередження дефіциту щоденна доза вітаміну D становить 400 МО. Вона може міститись у капсулах вітамінного комплексу A та D (5000 МО вітаміну A та 400 МО вітаміну D). Більшість звичайних мультивітамінних препаратів містить 400 МО вітаміну D.

10 мкг холекальциферолу еквівалентно 400 одиницям.

Усім оглянутим новонародженим дітям (з або без недостатності підшлункової залози) призначають прийом препарату, що містить вітамін D.

Лікування дефіциту вітаміну D

Рівень вітаміну D нижче 50 нмоль/л має лікуватися.

Призначте холекальциферол перорально на протязі 3 місяців:

Немовлятам від 1 до 6 місяців: 3000 одиниць на день

Дітям від 6 місяців до 12 років: 6000 одиниць на день

Дітям віком старше 12 років та дорослим: 6000 – 10000 одиниць на день

У вигляді:

- Розчину холекальциферолу 3000 одиниць/мл. 10 мкг холекальциферолу еквівалентно 400 одиницям.
- Або холекальциферол 20000 одиниць у капсулах три рази на тиждень;
- Або холекальциферол 50000 одиниць у капсулах один раз на тиждень.
- Внутрішньом'язовий препарат холекальциферолу – це альтернатива у випадках:
- Діти 6 місяців – 12 років: одинарна доза холекальциферолу внутрішньом'язово 150,000 одиниць
- Старше 12 років: одинарна доза холекальциферолу внутрішньом'язово 300,000 одиниць
- Через 3 місяці перевірте рівень 25 гідроксिवітаміну D, якщо >75 нмоль/л та лужна фосфатаза у нормі, переведіть дитину на профілактичну дозу. Якщо рівень не змінився, продовжуйте лікування ще 3 місяці. На практиці дуже складно тримати рівень у нормі. Також пам'ятайте, що взимку рівень вітаміну падає.
- Не збільшуйте дозу вітаміну А та D у капсулах через ризик інтоксикації вітаміном А. Комбінованими препаратами кальцію та вітаміну D не лікують дефіцит вітаміну D. Не лікуйте дефіцит вітаміну D альфакальцидолом.

ІНШІ УСКЛАДНЕННЯ ТОКСИЧНІСТЬ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Alan R. Smyth et al., 2014

Які найкращі методи терапії лікарської токсичності?

Лікування хвороби легенів при МВ може призвести до ускладнень внаслідок терапії та токсичності прийнятих ліків, особливо аміноглікозидів (наприклад, нефро-, ото- і вестибулярна токсичність).

Центр повинен використовувати стандартні протоколи для моніторингу лікарської терапії із застосуванням аміноглікозидів і дотримуватися рекомендованого терапевтичного дозування. Щоб уникнути нефротоксичності, під час внутрішньовенного введення аміноглікозидів слід суворо заборонити НПЗП. Центр повинен проводити обстеження на ототоксичність методом аудіометрії в пацієнтів зі зниженим слухом або шумом у вухах або в ході регулярного скринінгу. Центр повинен мати доступ до клінічного лікаря, який має досвід вестибулярного обстеження.

НИРКОВОКАМ'ЯНА ХВОРОБА

Які найкращі методи терапії нирковокам'яної хвороби в пацієнтів із МВ?

Нирковокам'яна хвороба (нефролітіаз) є звичайною в пацієнтів із МВ [82]. Центр повинен бути ознайомлений з ознаками та симптомами нирковокам'яної хвороби і з оцінюванням за аналізом сечі та за допомогою інструментальних методів. Слід визначити метаболічне порушення, що спричинило утворення каменів. В ускладнених випадках Центр повинен мати доступ до фахівця-уролога та хірурга-рентгенолога.

МЕТОДИ ПОПЕРЕДЖЕННЯ УСКЛАДНЕНЬ ВНАСЛІДОК ТРИВАЛОГО ВСТАНОВЛЕННЯ ПОСТІЙНИХ ВНУТРІШНЬОВЕННИХ КАТЕТЕРІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ МВ

Постійний в.в. катетер слід встановлювати на бажання пацієнта, якщо виконання в/в вливань ускладнене. Центр повинен мати доступ до фахівців, досвідчених в установці постійних катетерів (наприклад, Port-A-Cath). Тільки навчені особи допускаються до встановлення постійних катетерів із використанням стандартних протоколів дезинфекції та догляду за катетером. Звичайні ускладнення при катетерах включають судинні порушення (наприклад, інфекція або тромбоз) [84, 85]. Центр повинен бути добре ознайомленим з ознаками та симптомами ускладнень, пов'язаних із катетером, і мати можливість проведення необхідних аналізів, у тому числі посів культур (для виявлення інфекції у крові), ультрасонографії та

контрастної рентгенографії (КТ або МРТ) при оклюзії судин.

ВАГІТНІСТЬ

Вагітність може ускладнити лікування жінок із МВ. При обстеженні жінок репродуктивного віку в центрі завжди слід питати про можливу вагітність, особливо у зв'язку з додатковими ліками, протипоказаними при вагітності. Вагітні пацієнтки з МВ завжди повинні рахуватися з високим ризиком вагітності внаслідок можливих легеневих і аліментарних / метаболічних ускладнень, і бути під наглядом акушера, досвідченого у веденні складних випадків. Рекомендації з ведення вагітності при МВ було опубліковано.

Коментар робочої групи:

Ведення вагітності у пацієнток з МВ вимагає особливих підходів. Цьому питанню присвячені багато міжнародних настанов та інших публікацій. Грунтуючись на інформаційних джерелах:

- *Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. European Cystic Fibrosis Society. 2008;*
- *South Australian Perinatal Practice Guidelines cystic fibrosis in pregnancy. 2015.*

Робоча група визначила основні заходи з ведення жінок з МВ під час вагітності.

Враховуючи можливість ускладнень основного захворювання під впливом вагітності, лікар акушер-гінеколог зобов'язаний інформувати жінку про існуючі ризики:

I. Для матері:

- легенева гіпертензія;
- артеріальна гіпоксемія (SpO_2 -сатурація < 90 %);
- хвороба легень від помірного до важкого ступеню ($O_{ФВ1}$ < 60%)

II. Для плода

- передчасні пологи;
- затримка росту плода;
- муковісцидоз у дитини.

Якщо пацієнтка не планує вагітність-рекомендувати індивідуальний метод контрацепції.

При плануванні жінкою вагітності потрібно направити її на консультацію до суміжних спеціалістів:

- фахівець з муковісцидозу;
- медичний генетик (діагностика муковісцидозу партнера, прекоцепційна діагностика в програмах ДРТ);
- ендокринолог;
- пульмонолог;
- гастроентеролог.

Абсолютними протипоказаннями до виношування вагітності є:

- легенева гіпертензія;
- легенева серце.

Під час диспансерного обліку по вагітності в умовах жіночої консультації, при стаціонарному лікуванні в гінекологічному/акушерському відділенні слід дотримуватись наступного алгоритму ведення вагітної жінки з муковісцидозом:

I. Обов'язкові консультації спеціалістів:

- фахівець з муковісцидозу (при постановці на облік по вагітності, при госпіталізації в гінекологічне/акушерське відділення);
- медичний генетик (пренатальна діагностика муковісцидозу при діагностованому носійстві муковісцидозу у партнера або при відсутності партнера – біопсія хоріона, амніоцентез);

При негативному генетичному результаті муковісцидозу у партнера пренатальна діагностика не проводиться.

- ендокринолог (при постановці на облік по вагітності, 22-24 тижні, 32-36 тижнів);
- пульмонолог (при постановці на облік по вагітності, 22-24 тижні, 32-36 тижнів);

- гастроентеролог (при постановці на облік по вагітності, 22-24 тижні, 32-36 тижнів);
- фізіотерапевт.

2. В I та II триместрах вагітності частота відвідування акушера-гінеколога 1 раз на місяць. У III триместрі частота відвідування акушера-гінеколога 2 рази в тиждень.

Під час кожного огляду, крім стандартних досліджень, проводиться вимірювання насичення крові киснем (SpO_2), легенева функція (ФЖЄЛ, ОФВ1, легеневий об'єм).

3. Моніторинг вуглеводного обміну:

3.1. Дослідження рівня глюкози крові під час кожного відвідування;

3.2. Проведення глюкозо-толерантного тесту:

- при постановці на облік по вагітності;
- в терміні 12-16 тижнів;
- в терміні 24-28 тижнів.
- протягом 6-12 тижнів після закінчення вагітності (якщо було діагностовано гестаційний цукровий діабет).

4. Скринінг залізодефіцитної анемії:

- при постановці на облік по вагітності;
- в терміні 24- 28 тижнів.

5. Динамічний контроль за станом легеневої функції:

- базові функціональні легеневі тести, такі як ФЖЄЛ, ОФВ1, легеневий об'єм, пульсоксиметрії.

- раннє і адекватне лікування інфекцій дихальних шляхів (в стаціонарних умовах III рівню акушерсько-гінекологічної допомоги).

6. Контроль за надбавкою у ваги вагітної (при необхідності направити до дієтолога).

Рекомендована надбавка у ваги, в залежності від вихідного ІМТ:

$IMT > 19.8$ кг/м - надбавка у ваги 11.5–16.0 кг.

$IMT < 19.8$ кг/м - надбавка у ваги 11.5–16.0 кг плюс додаткові 1-2 кг.

7. Госпіталізація в лікувальний заклад III рівня акушерсько-гінекологічної допомоги до передбачуваної дати пологів для вирішення питання методу розродження.

Допомога під час пологів

Слід надавати перевагу вагінальним пологам з постійним моніторингом за внутрішньоутробним станом плода.

Під час пологів проводиться постійний моніторинг материнського SpO_2 (також може розглядатися неінвазивна вентиляція).

При показаннях до кесарського розтину з боку матері або плода, проводити пологорозрішення шляхом кесарського розтину переважно під епідуральною анестезією.

БЕЗПЛІДНІСТЬ

Жінки із МВ можуть завагітніти, а за умови гарної функції легенів і харчування можливе виношування вагітності. У жінок у менш хорошому стані можливе обмеження фертильності, і їх слід направляти до фахівців сімейного консультування, якщо не вдається завагітніти.

У більшості (98%) чоловіків при МВ спостерігається азооспермія, та в належному віці слід їх повідомити про це. Пацієнтам, зацікавленим у своєму стані, слід запропонувати аналіз сперми. Пацієнти повинні отримати спеціальну консультацію про фертильні можливості, зокрема методами допоміжних репродуктивних технологій.

ПАЛІАТИВНА ДОПОМОГА

Які напрямки терапії є важливими при паліативній допомозі пацієнтові із МВ?

Необхідні ранні бесіди (включаючи обговорення можливостей трансплантації), щоб дати час для психологічного налаштування й уважного вибору терапії, особливо якщо відсутнє розуміння. Лікар повинен почати обговорення допомоги з пацієнтом і сім'єю при кінцевій стадії хвороби / доживанні та залучити міждисциплінарну команду. Може знадобитися значна участь психолога (наприклад, попередні відчуття страждання, робота із членами сім'ї) [102].

Симптоми, які часто вимагають контролю, включають задишку, біль у грудях, головний біль, втому та поганий сон [103]. Використання наркотичних анальгетиків, анксиолітиків, підтримання очищення дихальних шляхів, психологічні стратегії, кисень і підтримка неінвазивною вентиляцією мають важливе значення [67].

Якщо знадобиться, для оптимізації контролю симптомів командам слід отримати підтримку від колеґ із паліативної допомоги [103, 104].

Баланс між ефективною активною терапією при забезпеченні адекватного контролю симптомів може бути особливо важким у пацієнтів, які очікують трансплантації [103, 105]. Контроль симптомів не перешкоджає трансплантації легенів, однак важливий тісний зв'язок між командою МВ службою трансплантації [103].

Смерть пацієнта може справляти значний ефект на інших пацієнтів і співробітників центру. Повинна бути запропонована підтримка іншим пацієнтам із МВ і співробітникам [103].

Які фактори є важливими для прийняття рішення про місце допомоги помираючому хворому МВ?

Бажання пацієнта і родичів повинні відігравати головну роль в ухваленні рішення про те, де надавати допомогу помираючому пацієнтові. Наскільки практично можливо, слід сприяти виконанню цих бажань. Ключове питання - це доступна вдома підтримка для оптимального полегшення всіх симптомів (наприклад, проведення очищення дихальних шляхів, можливість своєчасного контролю симптомів).

Пацієнти воліють отримувати допомогу від співробітників, яких вони добре знають і у знайомій обстановці [106]; у багатьох випадках вони воліють отримувати допомогу в лікарні [103, 107].

Найчастіше триває активне ведення пацієнтів із максимальним контролем симптомів, і можливий конфлікт між активним веденням і оптимізацією контролю симптомів вимагає уважного розгляду.

Важливим є спілкування між усіма членами команди, місцевими закладами охорони здоров'я (включаючи первинну допомогу), пацієнтом і родичами.

ПСИХОЛОГІЧНА ПІДТРИМКА

Життя із МВ може бути емоційно та фізично напруженим для пацієнтів і їх родичів. Хвороба та її лікування впливають на здатність виконувати звичайні щоденні завдання та переживати несподівані життєві події. Хороша психологічна допомога тепер інтегрована в медичній команді; є значний об'єм літератури, де описано основні елементи психосоціальної ролі [5, 108]. Мета цієї статті - встановити пріоритети за ключовими психосоціальними питаннями і дати рекомендації щодо ведення пацієнтів. Які суттєві елементи підтримки батьків на першому році після діагнозу?

Діагнози МВ здебільшого ставляться при скринінгу новонароджених. Скринінг на МВ має на меті зниження захворюваності та смертності, хоча повинні бути визнані його можливі недоліки і зведено до мінімуму їх вплив [2]. Діагноз МВ шокує, особливо якщо в іншому дитина є здоровою. Батьки можуть проявляти недовіру та роз'єднання діагнозу і дитини, яке може тривати перші кілька тижнів і набагато довше [109]. Слід запропонувати попереджувальні консультації й емоційну підтримку з метою оцінювання: (i) розуміння інформації батьками, (ii) реакції на діагноз, (iii) стилю ведення, необхідності підтримки та ресурсів.

Батькам слід зайнятися навчанням з організації життя дитини із МВ, підтримуючи баланс між веденням складного захворювання та вихованням у дитини почуття власної гідності і розуміння. Сім'я повинна сподіватися на те, що дитина виросте дорослою з гарною якістю життя і такими самими досягненнями, як у своїх однолітків.

Основні завдання, щодо яких потрібні консультації:

- Поєднання лікування зі щоденним доглядом за дитиною.
- Допомога батькам у прийнятті та проведенні лікування.
- Інформування батьків і друзів про медичний стан.
- Можливість психосоціального спостереження за батьками, якщо потрібно, включаючи парні консультації.
- Доступна фінансова підтримка / допомога / компенсації й інші засоби підтримки.

Як слід сприяти психологічній стійкості у ключові перехідні моменти і як справлятися з можливою психологічною вразливістю?

Перехідними вважаються значні зміни щодо перспектив і проблем розвитку особистості в пацієнтів із МВ, і почуття відповідальності, яке вони тягнуть за собою.

Ключові перехідні моменти є такими:

- Адаптація батьків до діагнозу.
- Початок навчання: дитячий садок, початкова та середня школа.
- Перехід від батьківського догляду до самообслуговування.
- Перехід від педіатричної допомоги до дорослої медичної допомоги.
- Влаштування на роботу або подальша освіта.
- Втрата незалежності (наприклад, звільнення з роботи, втрата активності та функціональності, посилення залежності від інтенсивного лікування й обслуговування, прийняття трансплантації або доживання).

Загалом, психологічна стійкість - це здатність відновлюватися після негативних подій за відсутності тривалого емоційного розладу. Стійкість є багатофакторною, та її елементи не завжди піддаються зміні [110]. Головну увагу слід спрямувати на посилення соціальної підтримки та заохочення оптимізму (в першу чергу, при педіатричній підготовці пацієнтів до ведення дорослого життя і підвищення самодостатності та самоконтролю). Емоційну вразливість слід зменшувати шляхом активної профілактики під час кожного перехідного моменту.

Які суттєві елементи у вихованні дотримання режиму, зокрема інгаляційної терапії?

Дотримання режиму, особливо щодо інгаляцій - ключова проблема у профілактиці прогресії хвороби. Успіх психологічного втручання визначається: поведінкою команди при догляді за пацієнтами, співпрацею з пацієнтами в посиленні їх мотивації, виявленям перешкод і активною підтримкою зусиль пацієнтів до проведення лікування.

Команда повинна підтримувати єдиний виховний і цілісний підхід до дотримання режиму на основі ефективного інформування та довірливого спілкування. Відкриті обговорення ведуть до полегшення догляду, відіграючи велику індивідуальну роль і визначаючи вимоги до участі та прийняття інформованого рішення. Психосоціальні фахівці повинні підтримувати зусилля членів команди із залучення пацієнтів до бесіди з використанням вміння активного слухання

Переконання пацієнтів, які хронічно погано дотримуються режиму, не діє. Психосоціальні фахівці повинні керувати зусиллями зі зняття перцепційних й емоційних бар'єрів у дотриманні режиму в пацієнтів, які не бажають визнати проблему або не вмотивовані.

Ряд психологічних стратегій справляє ефект (наприклад, посилене планування, вирішення проблем). Зараз проходять клінічні випробування таких методів. Психосоціальні фахівці повинні досягати компетентності в їх проведенні та забезпечувати керівництво.

Які суттєві елементи підтримки пацієнтів, діагностованих у підлітковому / дорослому віці?

Діагностика МВ після періоду дитинства відбувається з низки причин: слабкі або помилково діагностовані симптоми, менша тяжкість фенотипу. Пацієнти часто є розгніваними та приголомшеними інформацією (прогноз, безпліддя) і «технічними» аспектами діючих клінік МВ. Це призводить до проблем у побудові довірчого співробітництва. Потрібна гнучкий та індивідуальний підхід до клінічного ведення кожного пацієнта, що відрізняється від звичайної допомоги, яку надають пацієнтам, діагностованим у ранньому дитинстві. Слід звернути увагу на прогноз, питання фертильності (народження дітей), особисту підтримку та розгляд джерел і

змісту відомостей про МВ, які пацієнти можуть отримати (деякі джерела вводять в оману).

Проблеми безладного харчування та зовнішнього вигляду впливають на лікування і прогноз пацієнтів. Які ключові елементи для їх вирішення?

Конкуренція між вимогами лікування МВ, що включають контроль за аліментарним / нутритивним статусом стосовно набрання маси, та вимогами культури, які акцентовано на стрункості тіла, призводить до непорозумінь щодо харчування. Про проблеми безладного харчування та зовнішнього вигляду у хворих МВ є стаття.

Підхід до дієтологічного ведення пацієнта вимагає враховувати його ставлення до харчування, фігури та зовнішнього вигляду, а не тільки зосереджуватися на споживанні калорій і набиранні маси. Оцінювання споживаної їжі повинне включати зазначені вище питання та планування дієти, заснованої на ідеї здорового харчування.

Для пацієнтів із МВ повинні бути освітні програми, що інформують про травлення, споживання калорій і використання енергії при МВ. Лікарі-фахівці, що працюють із пацієнтами із МВ, повинні бути підготовлені до визначення та раннього виявлення неправильних звичок у харчуванні. Рекомендовано спільне втручання дієтолога та психолога.

Як впоратися із ключовими психологічними проблемами дорослих і літніх пацієнтів із МВ?

Ключові проблеми дорослого віку: ускладнення звичайних завдань дорослих внаслідок МВ, прийняття складних рішень (наприклад, складання професійного плану або рішення про терапію), подолання погіршення здоров'я, втрати рухливості та незалежності, а також нові діагнози ускладнень (наприклад, ДМВ), які можуть, наприклад, викликати тривожність і депресію (деморалізацію), низьку самооцінку і труднощі у спілкуванні.

Ключові підходи є такими:

- Активне попередження при регулярних процедурах і щорічному обстеженні допомагає виявити потреби в емоційній, практичній і соціальній підтримці (наприклад, робота, фертильність, ризикована поведінка). Пацієнти намагаються не говорити про них.
- Направлення до психосоціального фахівця команди МВ або до фахівця служби психіатричної допомоги.

Команди МВ повинні бути ознайомлені з можливістю деморалізації, яка відбувається внаслідок множинних проблем зі здоров'ям. Це нагадує (хоча й відрізняється) депресію при впливі на особистість і лікуванні [117].

Які істотні аспекти навчання та підтримки мультидисциплінарної команди у розвитку психосоціальних знань?

Всім членам команди необхідно володіти психосоціальними знаннями. Описано 4-ступінчасту модель навчання:

- Члени команди повинні мати підготовку в розпізнаванні психосоціальних потреб, вмінні надавати інформацію та психологічну підтримку. Мати можливість виклику психіатричної служби в невідкладному випадку.
- Член команди може мати додаткове навчання з: перевірки та направлення в разі психологічного виснаження, проведення першої психологічної допомоги після травматичних медичних подій (наприклад, кровохаркання), виконання особливих психологічних методів (наприклад, знеболювання при болісних процедурах).
- Навчений і акредитований член команди для оцінювання психологічного виснаження та виконання особливих терапевтичних методів (наприклад, надання консультації або терапії згідно зі встановленою структурою центру). Потрібне керівництво кваліфікованого фахівця із психіатрії.
- Кваліфікований фахівець із психіатрії (наприклад, клінічний психолог), який може діагностувати психопатологію та лікувати, використовуючи спеціальні психологічні інтервенції.

ЄВРОПЕЙСЬКІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ОРГАНІЗАЦІЇ РОБОТИ ЦЕНТРІВ МУКОВІСЦИДОЗУ

Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European Consensus, Kerem E. et al. 2005

Визначення центру

Центр МВ повинен мати спеціальний штат і умови для забезпечення повномасштабної допомоги та лікування усіх можливих ускладнень, пов'язаних з МВ. Центр повинен бути складовою частиною університету або навчальної клініки з гарантованим фінансуванням медичної допомоги. У країнах, де допомога розподіляється між центром МВ і невеликими стаціонарами, які розташовані ближче до місця проживання пацієнта, центр повинен координувати допомогу і приймати на себе всю відповідальність по терапії пацієнта і результату захворювання. Подібна розподілена допомога не може гарантувати якості, порівнянної з централізованою допомогою, тому подібний тип допомоги слід використовувати обмежено - тільки для пацієнтів, які проживають далеко від центру МВ, або для хворих з соціальними проблемами, що виключають можливість регулярних візитів в центр МВ. Клініки в системі розподіленої допомоги мають відповідати стандартам головного центру, враховуючи ймовірність того, що може знадобитися консультація мультидисциплінарної центральної групи і вузьких фахівців з центру МВ.

У нормі центр МВ повинен обслуговувати не менше 50 пацієнтів. Директором центру повинен бути досвідчений лікар, який спеціалізується в області МВ і працюючий в тісній співпраці з мінімум ще одним лікарем, який має досвід роботи з хворими МВ. Додатково в центрі МВ повинно бути певне число спеціалізуються в області МВ медичних сестер, дієтологів, фізіотерапевтів, соціальних працівників, психологів, фармакологів і мікробіологів; число цих співробітників може варіювати залежно від кількості пацієнтів, що спостерігаються в даному центрі МВ. Центр МВ також повинен мати тісні зв'язки з консультантами в стаціонарі, на базі якого працює центр МВ, або в сусідніх лікарнях, що спеціалізуються в області гастроентерології, гепатології, ендокринології, хірургії вуха, горла і носа (ЛОР), загальною, гепатобіліарної та педіатричної хірургії, рентгенології, акушерства та гінекології (включаючи фахівців зі штучного запліднення), інфекційних захворювань, ревматології, офтальмології та нефрології. Також необхідні ефективні схеми зв'язку з національним центром трансплантології. Центр МВ повинен відповідати наступним вимогам з укомплектованості: мати рентгенологічне відділення з обладнанням для КТ-сканування; можливість емболізації бронхіальних артерій при легеневих крововиливах; обладнання для лабораторної оцінки функції легень; можливість установки повністю імплантованих пристроїв венозного доступу, назогастральних зондів і гастростомі; кваліфікованого мікробіолога для дослідження зразків від хворих МВ, що має надійний контакт з референсною мікробіологічною лабораторією МВ; повний набір діагностичних методів, включаючи надійні потові проби й аналізи мутацій гена ТРБМ.

Необхідні письмові рекомендації та оснащеність для терапії всіх можливих ускладнень МВ, таких як пневмоторакс, кровохаркання, алергічний бронхолегеневий аспергільоз (АБЛА), бактеріальна інфекція, синдром дистальної інтестинальної обструкції (СДІО), гастроінтестинальна кровотеча, портальна гіпертензія, цироз печінки, цукровий діабет, остеопороз, дихальна недостатність, серцева недостатність, панкреатит, втрата слуху, назальний поліпоз, хронічний синусит та інші ЛОР-ускладнення.

Пацієнтам має бути наданий цілодобовий доступ до центру МВ для отримання рекомендацій по телефону, звернення за невідкладною допомогою або консультацією.

Члени мультидисциплінарної групи

Надання мультидисциплінарної допомоги хворим МВ має ключове значення. Співробітники центру МВ повинні складати мультидисциплінарної групи. Члени групи повинні бути зареєстровані в управлінні охорони здоров'я штату / країни і відповідати встановленим в даній країні вимогам до практикуючим фахівцям. Кожен з членів групи зобов'язаний удосконалювати

практичні навички в контексті мультидисциплінарної групи, тобто знати про останні досягнення і розробки в області терапії та вдосконалювати свою науково обґрунтовану практичну діяльність. Члени групи МВ зобов'язані підтримувати і безперервно підвищувати рівень спеціальних знань (відвідування відповідних освітніх курсів, лекцій, національних і міжнародних конференцій, членство в національних та / або європейських групах МВ). Вони також повинні виступати як джерело освіти, навчання, розвитку та підтримки для інших фахівців, що беруть участь у наданні допомоги хворим МВ, включаючи своїх колег в центрі МВ і співробітників інших клінік, що входять в систему роздільної допомоги хворим МВ. Всі перераховані форми активності спрямовані на вдосконалення якості медичної допомоги пацієнтам.

Директор центру МВ

Мультидисциплінарної групу повинен очолювати директор центру МВ. У зв'язку з тим, що захворювання органів дихання займають лідируюче положення серед факторів, що визначають тяжкість і смертність при МВ, директор центру МВ повинен бути фахівцем у галузі дитячої чи дорослої пульмонології. Враховуючи складність МВ, необхідно, щоб головним напрямком діяльності директора центру МВ було лікування пацієнтів з МВ і управління центром. Істотна частина робочого часу директора центру має бути присвячена наданню допомоги хворим МВ.

Роль директора центру:

- Захищати кожного пацієнта.
- Знати всі новітні науково обґрунтовані оптимальні методи терапії МВ і сучасні тенденції в галузі наукових досліджень.
- Керувати мультидисциплінарною групою і брати участь у регулярних щотижневих зборах колективу для обговорення стану здоров'я пацієнтів та інших питань, що стосуються діяльності центру МВ.
- Контролювати ефективність і практичну діяльність центру, брати участь у формуванні національної бази даних.
- Забезпечувати контроль над результатами роботи центру і своєчасне впровадження необхідних змін в діяльність центру.
- Організувати в стаціонарі, на базі якого працює центр МВ, або в сусідніх стаціонарах спеціалізовані служби по зв'язаних з МВ НЕ легеневиx клінічних проблемах, включаючи акушерство та гінекологію, аспекти фертильності, ревматологію, гастроентерологію тощо. Як зазначено вище.
- Ізолювати від загального стаціонару амбулаторну службу і палати для надання допомоги пацієнтам, які відвідують центр, і планувати потреби в наданні допомоги на майбутнє.
- Забезпечити надійні контакти з усіма пацієнтами та їхніми сім'ями, включаючи пацієнтів старшого віку, і використовувати метод зворотного зв'язку в рамках надання допомоги хворим МВ.
- Ініціювати наукові дослідження з місцевими колегами і виконувати сполучну роль при проведенні мультицентрових національних і міжнародних досліджень.
- Розвивати місцеві освітні програми: навчання майбутніх клінічних фахівців в області МВ, забезпечення безперервного оновлення знань членів групи МВ в результаті участі в національних та міжнародних конференціях і нарадах, оновлення рівня знань співробітників клінік, беруть участь в системі роздільної допомоги.

Спеціаліст центру МВ

Директор центру МВ повинен працювати спільно з мінімум одним колегою, який здатний ділити з ним клінічну відповідальність, забезпечувати безперервність кваліфікованої допомоги у відсутність директора і брати участь у наукових дослідженнях, пов'язаних з МВ. Цей співробітник повинен бути фахівцем в області пульмонології або гастроентерології та мати спеціальну освіту в галузі МВ. Спеціаліст центру МВ повинен приділяти мінімум одну третину свого часу роботі в центрі МВ. Спеціаліст центру МВ повинен бути в курсі всіх останніх

науково обґрунтованих оптимальних методів терапії хворих МВ і поточних тенденцій в наукових дослідженнях в області МВ.

Спеціалізована медична сестра центру МВ

Спеціалізовані медичні сестри центру МВ несуть відповідальність перед пацієнтами, членами їх сімей і співробітниками, які беруть участь у наданні допомоги хворим МВ. Вони повинні здійснювати допомогу хворим МВ і присвячувати весь або майже весь свій робочий час діяльності в центрі МВ.

Обов'язки спеціалізованої медичної сестри центру МВ:

- Захист кожного пацієнта.
- Знання сучасних методів практичної допомоги хворим МВ.
- Підтримання та вдосконалення клінічних знань і практичних навичок.
- Професійний розвиток.
- Підтримка та рекомендації.
- Освіта та дослідження.
- Консультування пацієнтів і членів їх сімей.

Пропорція часу на виконання кожної із зазначених вимог, а також на навчання для відповідності цим вимогам може варіювати залежно від країни і центру. Роль спеціалізованої медичної сестри формується відповідно до потреб місцевої популяції пацієнтів з МВ.

Спеціалізовані медичні сестри центру МВ повинні брати участь у житті пацієнтів та членів їх сімей в ключові періоди їхнього життя: при встановленні діагнозу, плануванні переводу з дитячої в дорослу медичну службу, вирішенні питання про трансплантації легені, починаючи з самого першого обговорення цього питання, наданні допомоги в термінальному стані.

Спеціалізовані медичні сестри центру МВ повинні брати участь у здійсненні підтримки та інформуванні з питань фертильності і вагітності, а також супутніх захворювань (наприклад, пов'язаного з МВ діабету).

В аспекті терапії муковісцидоз пред'являє багато вимог як до пацієнта, так і до членів групи МВ. Захист пацієнта і членів його сім'ї - одна з найбільш важливих завдань спеціалізованої медичної сестри центру МВ. Діяльність медичної сестри спрямована на забезпечення благополуччя пацієнта і його задоволеності допомогою; рішення цієї задачі багато в чому пов'язане з адекватним захистом хворого.

Спеціалізовані медичні сестри центру МВ беруть активну участь у вирішенні питань з терапії і спостереженню за пацієнтами. Поряд з практичною підтримкою вони здійснюють внутрішньовенну терапію і годування через зонд, несуть відповідальність за надання оптимального лікування кожному хворому з урахуванням його індивідуальних особливостей. Спеціалізовані медичні сестри центру МВ координують надання медичної та соціальної допомоги пацієнту і членам його сім'ї, як в аспекті її практичної реалізації, так і щодо підтримки і рекомендацій. У рамках цього процесу медична сестра виступає в ролі педагога, послідовного опікуна, радника та довіреної особи [10].

Фізіотерапевт центру МВ

Фізіотерапевт (кінезіотерапевт) центру МВ повинен брати участь в оцінці пацієнтів, давати їм рекомендації з техніки очищення дихальних шляхів, забезпечувати контроль якості проведених заходів і підвищувати свій професійний рівень [11]. Діючи у співпраці з пацієнтами та членами їх сімей, фізіотерапевти повинні розробляти індивідуальні, обґрунтовані, оптимальні та ефективні режими фізіотерапії. При цьому необхідно враховувати всі важливі соматичні та соціальні фактори. Сучасна фізіотерапія (кінезіотерапія) при МВ є переважно превентивною та повинна інтегруватися в повсякденну активність хворого [12]. Тому фізіотерапія завжди повинна проводитися таким чином, щоб забезпечувати співробітництво пацієнта в майбутньому і стимулювати його прихильність до цього методу лікування.

Фізіотерапевт центру МВ повинен оцінювати стан пацієнта кожні 1-3 місяці або на кожному

амбулаторному візиті за наступними пунктами:

- 1) проведення та інтерпретація результатів функціональних легеневих проб, виявлення та аналіз симптомів і ознак ураження бронхолегеневої системи, оцінка фізичних можливостей пацієнта;
- 2) моніторингу обсягу та характеру мокротиння, тяжкості диспное;
- 3) оцінка постави, рухливості грудної клітки, м'язової сили і витривалості;
- 4) визначення якості і прихильності до терапії.

Повний терапевтичний сеанс фізіотерапії (кінезітерапії) і оцінка фізичних можливостей повинні проводитися за стандартним протоколом в рамках щорічного обстеження. Повні терапевтичні сеанси можуть проводитися в клініці чи під час домашніх візитів. Кожна індивідуальна програма фізіотерапії вимагає послідовної модифікації у міру змін віку, потреб і обставин пацієнта. Такий підхід дозволяє підвищити рівень прихильності пацієнта до фізіотерапії.

Фізіотерапевт центру МВ відіграє важливу роль в:

1. інгаляційній терапії: а) вибір адекватного інгаляційного пристрою; б) навчання пацієнта / членів сім'ї оптимальному використанню інгаляційного пристрою; с) застосування, очищення, обслуговування та заміна пристрою.
2. Очищення дихальних шляхів: а) вибір методики; б) навчання пацієнта та опікунів її оптимальному застосуванню.
3. Навчання фізичній культурі та вправам: надання пацієнту і членам його сім'ї адекватних і стимулюючих знань з фізичної культури і програмам фізичних вправ.
4. Освіті: розширення і оновлення знань пацієнтів, членів їх сімей та місцевих фізіотерапевтів, що беруть участь у наданні допомоги хворим МВ, про муковісцидоз і його лікуванні.

Дієтолог / фахівець з харчування центру МВ

Обов'язки дієтологів / фахівців з харчування центру МВ полягають у рекомендаціях та освіті пацієнтів та їх опікунів з основних принципів дієтичної корекції при МВ. Сюди відносяться деякі або всі з наступних пунктів: визначення вимог до харчування і задоволення цих вимог на різних етапах захворювання, замісна терапія панкреатичними ферментами, вітамінотерапія, оцінка нутритивного статусу і пов'язаного з МВ діабету. Повинні бути розроблені специфічні за віком індивідуальні рекомендації, плани нутритивного втручання і нутритивної допомоги, що відповідають потребам пацієнтів, їх нутритивному і клінічному статусу. Рекомендації повинні бути своєчасними, їх слід підкріплювати відповідною літературою і допоміжними засобами. Це безперервний і еволюціонуючий процес. Знання пацієнта про свій стан і засоби самопомоги входять в коло обов'язків дієтолога.

Один і той же дієтолог повинен здійснювати консультування пацієнта як на стаціонарному, так і на амбулаторному етапах лікування для дотримання безперервності допомоги; в іншому випадку потрібні ретельно розроблені шляхи взаємодії, щоб запобігти навіть найменшим недоглядам при зміні етапу лікування.

Клінічна дієтологічна практика повинна бути науково обґрунтованою, відповідати сучасному рівню наукових знань, клінічних рекомендацій і консенсусів. Дієтолог, який спеціалізується на МВ, повинен брати участь у мультидисциплінарних перевірках і дослідженнях, а також ділитися теоретичними та практичними знаннями, надавати підтримку іншим співробітникам, які беруть участь у наданні допомоги хворим МВ. Дієтолог центру МВ повинен відігравати активну роль у спостереженні за нутритивним статусом пацієнтів, яким необхідно піддаватися регулярним обстеженням за усіма аспектами нутритивного і гастроінтестинального статусу [13,14]. Частота і методи оцінки варіюють залежно від віку пацієнтів.

Стандарти допомоги хворим МВ

Амбулаторна допомога.

Пацієнтів необхідно обстежити кожні 1-3 місяці, переважно щомісяця. Вперше діагностовані діти або пацієнти з важкими формами захворювання повинні спостерігатися ще частіше, тоді як

пацієнти з легким або атиповим перебігом МВ можуть спостерігатися рідше, з інтервалами 3-6 місяців.

Амбулаторні візити повинні проводитися в спеціалізованому відділенні стаціонару. Огляд пацієнта проводиться лікарем і медичною сестрою МВ при доступності інших членів групи МВ. Консультації інших фахівців можуть проводитися відповідно до місцевими стандартами. Кожен візит повинен включати стандартне фізикальне обстеження, вимірювання маси, оксиметрію, тести функції легень, що відповідають віку, посів культур мокротиння або кашльових мазків. Додатково для дітей проводяться вимірювання зросту, а для пацієнтів молодшого віку - вимірювання окружності голови; результати цих вимірів реєструються в перцентильних діаграмах. Обов'язково оцінюються результати лікування, а будь-які зміни у схемі терапії докладно обговорюються з пацієнтом / батьками і повідомляються лікарю загальномедичної практики. Кожному пацієнту необхідно приділяти достатній час.

Візити пацієнтів з інфекціями *V. serasia complex* або MRSA повинні проводитися окремо від усіх інших пацієнтів - в інші дні, в кінці робочого дня або в інших приміщеннях. Слід організувати окреме клінічний підрозділ для пацієнтів з хронічною інфекцією *Ps. aeruginosa*, що сьогодні вже стало правилом у багатьох центрах МВ.

За необхідності центр повинен мати можливість організувати внутрішньовенну антибіотикотерапію в стаціонарі або вдома протягом 24-48 годин. При лікуванні вдома перша доза внутрішньовенного антибіотика повинна вводиться під наглядом медичного фахівця, а всі параметри лікування вдома повинні відповідати прийнятим раніше критеріям. Іноді внутрішньовенну антибіотикотерапію перші кілька днів проводять в стаціонарі, а потім продовжують на дому. Такий підхід полегшує контроль над концентрацією препарату в крові і побічними ефектами на перших етапах лікування.

Для пацієнтів необхідно забезпечити цілодобовий доступ до центру МВ телефоном або для безпосереднього звернення за невідкладною допомогою або консультацією. Для рутинних телефонних звернень рекомендується призначити певний час дня, коли пацієнт може таким чином проконсультуватися з лікарем або медичною сестрою.

Госпітальна допомога

Спеціалізований центр МВ повинен мати достатню кількість ліжок, доступних у будь-який час для невідкладної госпіталізації. У кожному центрі необхідно забезпечити надійний контроль над інфекцією. Палати повинні бути одномісними для попередження перехресної інфекції, переважно з окремим туалетом і ванною кімнатою. У кожній палаті повинні бути раковини і спиртові засоби для протирання рук. Пацієнти з інфекцією *V. serasia complex* або MRSA повинні отримувати догляд в індивідуальних палатах в ізолюваному відділенні. Враховуючи той факт, що різні геновари *V. serasia complex* розрізняються за ступенем вірулентності, всі пацієнти з інфекцією *V. serasia complex* повинні бути ізолювані один від одного, тобто повинна бути повністю виключена можливість контакту між цими пацієнтами всередині стаціонару, а пацієнтам необхідно рекомендувати утримуватися від контактів один з одним і за межами стаціонару.

Окремі палати для кожного пацієнта також необхідні для підвищення прихильності хворих до фізіотерапії і інгаляції антибіотиків. Також необхідно організувати можливість обстеження і додаткового лікування іншими фахівцями (наприклад, фізіотерапевтом, дієтологом, соціальним працівником тощо). Оцінка гіперглікемії та нічної сатурації киснем повинна проводитися при кожному надходженні в стаціонар з приводу загострення інфекції. Посіви культур і спірометрію необхідно проводити не рідше одного разу на тиждень. Пацієнти повинні отримувати фізіотерапію, включаючи методи мобілізації мокротиння, не рідше двох разів на добу. Необхідно забезпечити можливість фізичних вправ під наглядом фахівця, включаючи обладнання для пульсоксиметрії і додаткового кисню в кімнаті для занять лікувальною гімнастикою. Необхідно розробити надійні стандарти дозування і призначення антибіотиків (включаючи вимірювання концентрації антибіотиків у сироватці крові), годування через назогастральний зонд або гастростому, терапії пневмотораксу, допомоги при кровохаркання,

включаючи емболізацію бронхіальної артерії, діагностики і терапії АБЛА і пов'язаного з МВ діабету.

Обговорення стану пацієнтів стаціонару і хворих, які отримують лікування вдома, повинно проводитися не рідше одного разу на тиждень на мультидисциплінарній нараді за участю всіх членів групи МВ, а також лікарів та медичного персоналу відділення.

Роздільна допомога

Практика поділу допомоги хворим МВ між центром МВ та районними стаціонарами набула поширення у зв'язку з тим, що деякі пацієнти та / або їх батьки не можуть або не хочуть долати великі відстані для проведення стандартної терапії.

У зв'язку з цим виникає потреба в розробці моделей роздільної допомоги, що відповідають потребам пацієнтів / родичів, але забезпечують повний обсяг необхідної допомоги. Такі моделі не повинні передбачати окремих лікарів, що працюють ізольовано і спостерігають невелике число пацієнтів з МВ. Сателітний відділ МВ, що працює в тісному контакті з центром МВ, повинен обслуговувати не менше 20 пацієнтів і мати у своєму штаті дієтолога, фізіотерапевта та медичну сестру, які спеціалізуються в області МВ. Пацієнти з МВ, який спостерігаються в сателітному відділі, повинні відвідувати клініки МВ і отримувати лікування окремо від загальних дитячих або дорослих пульмонологічних груп амбулаторної терапії. Базисна терапія в умовах сателітного відділу повинна повністю відповідати стандартам, прийнятим в центрі МВ. Тільки у виняткових обставинах центр МВ може піти на організацію роздільного допомоги за участю лікаря, який спостерігає поодиноких хворих МВ.

Контакт з центром МВ може здійснюватися за допомогою візитів центральної групи МВ в сателітний відділ або періодичних напрямків пацієнта в центр МВ, також можливе поєднання цих двох підходів. Подібні контакти повинні відбуватися не рідше одного разу на рік, оптимально - 2 рази на рік. Центральна група повинна виконувати щорічну оцінку стану пацієнта. Всю відповідальність за надання допомоги хворому МВ несе директор центру МВ.

Схема роздільної допомоги більш адекватна для дітей, ніж для дорослих хворих МВ. У дорослих пацієнтів частіше виявляються більш складні поєднання різних форм патології, що вимагають участі інших фахівців, які придбали кваліфікацію в галузі МВ в рамках своєї основної медичної дисципліни (наприклад, акушерства, гінекології, діабетології). Тому найбільш ефективну допомогу дорослі хворі МВ можуть отримати в центрі МВ.

Допомога при переведенні в категорію дорослих

Необхідна система, що забезпечує плавний перехід з педіатричної служби в систему допомоги дорослим. Час переведення в дорослий центр МВ визначається в інтервалі 16-18 років, однак механізм переведення повинен бути достатньо гнучким з урахуванням соціального та медичного статусу підлітків. Для забезпечення безперервності допомоги потрібна тісна співпраця між педіатричними і дорослими відділеннями, включаючи розробку відповідних терапевтичних рекомендацій [31,32].

Співпраця між педіатричним і дорослим спеціалізованими центрами МВ - наріжний камінь успішного лікування. Тому основним завданням спільної діяльності повинна бути безперервність допомоги хворим МВ із застосуванням єдиних діагностичних і лікувальних стандартів, адаптованих до відповідних віковим групам пацієнтів. Обидва центри повинні розробити єдину схему контролю інфекцій, що дозволить нівелювати пов'язану зі зміною процедур тривогу у пацієнтів та їхніх батьків після переведення. Існують різні моделі переведення, однак жодну з них не можна визнати оптимальною. Проте фахівцям дорослої групи рекомендується підтримувати тісну співпрацю з колегами з педіатричного центру і по можливості попередньо знайомитися з пацієнтами та їхніми батьками перед здійсненням переведення пацієнтів у дорослий центр. Персонал дорослого центру повинен виконати певні вступні процедури до початку переведення. Усі відмінності в організації допомоги, діагностиці та терапії між педіатричним і дорослим центром повинні бути детально викладені в письмовій формі і представлені педіатричному пацієнтові до переведення в дорослий центр.

Оскільки кожен член групи МВ може посприяти процесу переведення, фахівці з усіх дисциплін, пов'язаних з педіатричною службою, повинні скласти письмові висновки про стан пацієнта. У перший день його перебування в дорослому центрі МВ співробітники останнього повинні приділити достатньо часу для ознайомлення пацієнта зі службами дорослого центру МВ.

Річний огляд (річна оцінка)

Давно відомо, що «ефективність терапії безпосередньо залежить від повноти обстеження хворого, а також безперервності спроб корекції порушень тілесних функцій та їх стабілізації на нормальному рівні» [33]. Всеосяжна оцінка стану хворого повинна проводитися при першому надходженні і далі повторюватися щорічно [34].

Річний огляд включає наступні пункти:

1. Збір анамнестичних відомостей про всі захворювання і важливі події життя з часу попередньої річної оцінки. (Інформація про вакцинацію складається при першому річному огляді. Необхідно рекомендувати батькам виконувати дітям всі планові національні вакцинації та щорічні вакцинації від грипу).

2. Повне клінічне обстеження, включаючи реєстрацію зросту і маси, а у дітей молодшого віку - окружності голови у відповідних діаграмах розвитку дитини.

3. Оцінка фізіотерапевтом, який спеціалізується з МВ, методики фізіотерапії, якості та частоти сеансів фізіотерапії і застосування респіраторної фармакотерапії (наприклад, бронходилататори, дорназа-альфа і інгаляційні антибіотики). Перевірка функціонального стану і чистоти обладнання для небулайзера. Виконання тесту оборотності з бронходилататором у пацієнтів з бронхолегеневою обструкцією. У деяких центрах також проводиться річний тест по фізичному навантаженню.

4. Проведення спірометрії у хворих старше 5 років, включаючи вимір об'єму легень у підлітків і дорослих. Підвищується частота успішної спірометрії у дітей молодшого віку.

5. Оцінка нутритивного статусу проводиться дієтологом, який спеціалізується з МВ, включаючи обговорення наступних питань: а) поточна дієта; б) адекватність замісної терапії панкреатичними ферментами, вживання енергетичних і вітамінних добавок, а також рівень знань щодо цих аспектів; с) пероральні харчові добавки і годування через ентеральний зонд (якщо показано); d) показник маси і динаміка нутритивного статусу за минулий час.

6. Визначення часу участі соціального працівника та / або психолога, якщо потрібна їхня допомога.

7. Збір крові для наступних аналізів: повна формула клітинних елементів і мазок; вміст заліза; стандартні маркери запалення (наприклад, ШОЕ, С-реактивний білок, IgG); електроліти сироватки крові, включаючи концентрації натрію, хлоридів, бікарбонатів, кальцію і магнію; глюкоза; функції нирок і печінки; вміст жиророзчинних вітамінів А, D і Е; протромбіновий час; IgE, антитіла до *Aspergillus* (РАСТ або шкірні тести і преципітати); антитіла до *Ps. aeruginosa* (якщо показано).

8. Визначення наступних показників: фекальна панкреатична еластаза 1 (тільки у пацієнтів з нормальною функцією підшлункової залози); фекальна жирова мікроскопія (копрограма) за наявності будь-яких ознак нутритивного порушень та / або мальабсорбції; рентгенографія грудної клітки та ультразвукове дослідження печінки; посіви з мокротиння або кашльових / горлових мазків.

9. Пероральний тест толерантності глюкози у пацієнтів без діабету з панкреатичною недостатністю старше 10 років.

10. Оцінка мінеральної щільності кісткової тканини за даними сканування методом подвійної енергетичної рентгенологічної абсорбціометрії.

Для пацієнтів, які вперше потрапили в центр МВ:

1. Повторний потовий тест.

2. Визначення генотипу (якщо раніше не проводилося).

3. Підтвердження недостатності підшлункової залози, навіть якщо пацієнт вже приймає

панкреатичні ферменти.

4. Надання підготовленої центром літератури і знайомство з усіма членами групи МВ.

Функціональні легеневі тести

Функція легенів - важливий показник тяжкості перебігу та прогнозу МВ. Спірометрія повинна проводитися на кожному клінічному візиті і включати реєстрацію наступних показників: ФЖЄЛ (форсована життєва ємкість легень), ОФВ1 (об'єм форсованого видиху за 1 секунду), ОФВ max (максимальний об'єм форсованого видиху), ОФВ25-75 (об'єм форсованого видиху в інтервалі 25% і 75% життєвої ємності). ОФВ1 є найбільш інформативним предиктором смертності [36] і використовувався в якості головного результуючого показника в багатьох клінічних дослідженнях [35]. Вимірювання інших показників функції легень повинні бути доступними і проводитися відповідно до клінічних показань. Показники функції легень зазвичай виражаються у відсотках від прогнозованого значення; розрахунки проводяться з використанням регресійних рівнянь, отриманих на матеріалі еталонної популяції. Широко використовується безліч різних регресійних рівнянь. Показано, що у хворих на муковісцидоз вибір регресійного рівняння може виявити клінічно важливі відмінності в ОФВ1, виражені у відсотках від прогнозованого значення [37]. Сьогодні в Європі використовується велике число регресійних рівнянь, у тому числі і для хворих дитячого віку [38-40]. Тяжкість і швидкість прогресування захворювання можуть відображати вибір регресійного рівняння [37]. Зниження відсотка від прогнозованого значення при відсутності зниження в абсолютних значеннях може спостерігатися у підлітків, для яких дитячі прогнозовані значення змінюються на дорослі.

Роль тестів функції легень у новонароджених і в ранньому дитячому віці залишається неясною. У ряді досліджень виявлені зміни в показниках обсягу легень і максимального видиху, що вказують на ранню обструкцію дрібних трахеобронхіальних шляхів. Однак через відсутність стандартного устаткування і методик ці виміри поки не використовуються в рутинній практиці [41,42].

Перехресні інфекції внаслідок використання лабораторного обладнання для оцінки функції легень довгий час були серйозною клінічною проблемою. При виконанні форсованого видиху для визначення ОФВ1 дрібні краплі секрету з ротової порожнини і глотки, які можуть містити бактерії і віруси, розпорошуються усередині обладнання. У зв'язку з цим рекомендується проводити вимірювання функції легень у великому і добре вентиляваному приміщенні, з використанням внутрішніх фільтрів, із застосуванням методів профілактики перехресних інфекцій [43] і з групуванням пацієнтів відповідно до їх мікробіологічними статусом.

Вперше діагностовані пацієнти з МВ

У більшості пацієнтів діагноз МВ встановлюється віком до 1 року. Протягом 24 годин після підтвердження діагнозу лікар МВ, відповідальний за медичну допомогу пацієнтові, має зустрітися з пацієнтом і його батьками. Детальне і делікатне пояснення діагнозу повинно бути представлено у присутності обох батьків. При цьому слід особливо акцентувати увагу батьків на поліпшенні прогнозу, перспективи розробки нових методів лікування, необхідності тривалого медичного спостереження. Необхідно підкреслити, що тривалу медичну допомогу надаватиме спеціалізована клінічна група, яка буде доступна для консультації цілодобово. Слід надати номери контактних телефонів відповідних членів групи МВ. Необхідно обстежити пацієнта для оцінки тяжкості захворювання та ускладнень, а також ініціювати лікувальну програму. Обов'язково потрібно почати освітню програму з питань МВ для батьків або для пацієнта і батьків, якщо діагноз вперше встановлений в пізньому дитячому віці [44]. Освіта може проводитися під час перебування пацієнта в стаціонарі, під керівництвом лікаря по МВ та спеціалізованої сестри центру МВ, або на дому, якщо центр МВ має відповідну інфраструктуру допомоги пацієнтам.

Ініціальна оцінка повинна включати ретельний збір анамнезу і повне фізикальне обстеження, оцінку нутритивного статусу та вимір SaO₂. Тести функції легень проводяться пацієнтам починаючи з 5-6-річного віку або в більш молодшому віці, якщо дозволяють умови. Вимірювання газів в артеріальній крові проводяться у пацієнтів з ознаками значного ураження

легень. За показами призначається рентгенографія органів грудної клітки і стартова комп'ютерна томографія високої роздільної здатності. Також необхідно отримати культури мокротиння або кашельних мазків. У деяких центрах у дітей, які не можуть відкашлювати мокротиння, використовується метод індукованої мокротиння або бронхоальвеолярного лаважу. Аналізи крові повинні включати біохімію (у тому числі електроліти сироватки крові), показники функції печінки і нирок, сироватковий альбумін, повну формулу клітинних елементів крові, оцінку згортання крові (PT і PTT) і сироваткові концентрації жиророзчинних вітамінів А, D і Е. У гострій фазі концентрації такі показники, як ШОЕ, С-реактивний білок або IgG, можуть використовуватися для оцінки тяжкості запалення. Оцінка функції підшлункової залози проводиться на підставі показників панкреатичної фекальної еластази 1 людини і наявності ознак інтестинальної мальабсорбції за даними одного з напівкількісних методів вимірювань, оптимально - методом 3-денного аналізу жиру в калі, якщо такий можливий.

Освітня програма повинна починатися з докладного обговорення захворювання, включаючи патофізіологію, залучені органи, ускладнення, обґрунтування терапії, генетику і прогноз в аспекті хворобливості і виживаності. Особливу увагу слід приділяти корекції помилок і конкретних побоювань. З дітьми досить дорослого віку проводяться спеціальні заняття. Вербальну інформацію рекомендується підкріплювати відеоматеріалами та буклетами. Для отримання додаткової інформації слід повідомити пацієнту і батькам адреси відповідних інтернет-сайтів, одночасно запевнивши їх, що члени клінічної групи будуть готові і в майбутньому відповісти на будь-які питання. Дуже важливо підкреслювати готовність співробітників центру МВ прийти на допомогу та їх доступність для контактів. Слід надати телефонні номери для повсякденних контактів і для зв'язку у випадку невідкладної ситуації. Стратегію терапії потрібно пояснювати в оптимістичною манері, підкреслюючи успіх у запобіганні або, як мінімум, уповільненні розвитку ускладнень. Також необхідно обговорити в доступній формі поточні та майбутні напрямки наукових досліджень, що допомагає підвищити мотивацію і вселяє надію. Може знадобитися обстеження всіх членів сім'ї соціальним працівником або психологом.

За необхідності повинна бути надана відповідна допомога. Варто заохочувати відкрите обговорення всередині сім'ї та клінічної групи МВ проблем, пов'язаних з безперервним спілкуванням з хворим МВ. Показано проведення потових проб у сибсів. (Визначення генотипу сибсів пов'язано з важливими етичними аспектами, тобто вони повинні мати право висловити своє бажання з приводу того, чи хочуть вони знати свій генетичний статус як носіїв мутацій МВ, коли подорослішають і будуть самі нести відповідальність за свої вчинки). Членам сімей хворих на МВ слід запропонувати звернутися в генетичну службу для рекомендацій і скринінгу.

Терапевтична програма повинна плануватися і починатися негайно після першого обстеження. У схему лікування пацієнтів з недостатністю функції підшлункової залози обов'язково включається замісна терапія панкреатичними ферментами і харчові добавки з жиророзчинними вітамінами. Також проводиться корекція нутритивного дефіциту. При виявленні ознак ураження легень (продуктивний кашель, задишка, гіперінфляція легких, низька сатурація тощо) зазвичай призначається внутрішньовенна антибіотикотерапія. Аерозольні форми бета-агоністів, антибіотиків і кортикостероїдів призначають на короткий час або продовжують використовувати більш тривалими курсами за наявності відповідних показань.

Всі пацієнти повинні мати власні інгалятори. Пацієнти та / або їх батьки повинні вміти користуватися інгаляторами. Додатково навчають методикам фізіотерапії, адекватним віком пацієнтів. Батьки спочатку опановують техніку фізіотерапії під наглядом фахівця, перш ніж їм передається вся відповідальність за цей метод лікування. За необхідності після виписки пацієнта зі стаціонару фізіотерапевта центру МВ слід зв'язатися з фізіотерапевтом, розташованим поруч з місцем проживання пацієнта.

Вперше діагностовані дорослі пацієнти та хворі з атипovими формами МВ

У пацієнтів, яким діагноз вперше встановлюється в дорослому віці, зазвичай відзначається

легкий перебіг захворювання із збереженою зовнішньосекреторною панкреатичною функцією. У таких пацієнтів, як правило, симптоми персистують протягом багатьох років до встановлення діагнозу і викликають у хворих побоювання у зв'язку з невстановленою їх причиною і відсутністю адекватного лікування. Діагноз МВ може викликати шокуючу емоційну реакцію у зв'язку із загрозою швидкого смертельного результату. Тому необхідно роз'яснити всі помилки і скоригувати наявні побоювання. Пацієнту необхідно докладно пояснити, що таке МВ, і обговорити його прогноз. При цьому слід враховувати пізній вік встановлення діагнозу, що часто пов'язано з більш легким перебігом МВ. Первинну оцінку часто можна проводити в амбулаторних умовах методами, які зазвичай використовуються для обстеження педіатричних пацієнтів. Первинна оцінка повинна включати вимірювання сироваткової концентрації IgE, РАСТ і преципітинів для виявлення АБЛА (або в якості стартових вимірювань), дослідження панкреатичної функції методом 72-годинного збору зразків випорожнень або методом вимірювання фекальної панкреатичної еластази 1, а також проведення тесту на толерантність до глюкози у пацієнтів з встановленою недостатністю функції підшлункової залози. При оцінці пацієнтів чоловічої статі, які не пройшли раніше обстеження в клініці безпліддя, показаний аналіз на фертильність (аналіз сперми) з докладними роз'ясненнями причин безпліддя і доступних методів відновлення фертильності.

Ведення пацієнтів з атипovими формами МВ

Атиповий МВ може виявлятися у дорослих пацієнтів з легким захворюванням одного органу, наприклад, вродженою білатеральною аплазією сім'яносного протоку (ВБАСП), синуситом, поліпами носа, дифузними бронхоектазами, гострим або рекурентним, або хронічним панкреатитом [45,46]. Діагноз атипового МВ означає більш сприятливий прогноз в аспекті тяжкості перебігу захворювання та смертності, ніж діагноз типового МВ. У випадках виявлення тільки однієї мутації ТРБМ розширений аналіз ТРБМ гена, спрямований на пошук другого легкої мутації або поліморфізму, хоч і представляє певний академічний інтерес, але, по всій видимості, не входить до числа медичних показань, оскільки навряд чи зможе зробити серйозний вплив на клінічну допомогу пацієнтові.

Приблизно у 75% чоловіків з ВБАСП виявляється мінімум одна типова мутація ТРБМ [47]. Таким пацієнтам слід спочатку виконати скринінг на носійство МВ, а вже потім проводити репродуктивне лікування; при цьому не менш важливо, щоб статевий партнер такого пацієнта також пройшов скринінг на мутацію ТРБМ.

Терапія атопічного МВ повинна бути індивідуальною. Однак дуже важливо, щоб ці пацієнти залишалися під ретельним наглядом для своєчасного виявлення та адекватної терапії будь-яких ускладнень на ранніх стадіях захворювання. Поки не будуть отримані додаткові відомості щодо природного перебігу захворювання легенів при атиповому МВ (ізолювані ознаки МВ при відсутності таких захворювань, як ВБАСП, панкреатит), такі пацієнти повинні обстежуватися кожні 6-12 місяців в центрі МВ і повідомляти в центр МВ про будь-які нові дихальні або гастроінтестинальні симптоми.

Вартість та кадрове забезпечення допомоги в умовах центру МВ

Майже всі педіатричні пацієнти успішно доживають до дорослого віку. Сьогодні пацієнти з МВ доживають до 4-го або 5-го десятиліття. МВ більш не є фатальним захворюванням дитячого віку. Забезпечення високих стандартів допомоги вимагає достатньої кількості персоналу та відповідних умов для обслуговування великого числа пацієнтів, які спостерігаються в центрі МВ. Вартість допомоги кожному пацієнту безперервно зростає в міру збільшення термінів виживаності.

Основні витрати допомоги при МВ пов'язані з безперервним застосуванням протягом усього життя дорогих лікарських засобів, особливо для пероральних, призначуваних через небулайзер і внутрішньовенних антибіотиків. Показано, що у пацієнтів з хронічною інфекцією *Ps. aeruginosa* прогноз значно гірше, ніж у хворих без цієї інфекції [74]. Тому для ерадикації *Ps. aeruginosa* при першому інфікуванні показана агресивна терапія інгаляційними антибіотиками.

Пацієнтам з легким перебігом захворювання часто призначаються пожиттєве застосування інгаляційних антибіотиків і дорнази альфа для мінімізації та затримки прогресування захворювання [75]. У деяких центрах стандартна допомога пацієнтам з хронічною інфекцією *Ps. aeruginosa* передбачає щорічні 3-4-місячні курси внутрішньовенної антибіотикотерапії для підтримки функції легень [76]. У зв'язку з прогресуванням захворювання багатьом дорослим пацієнтам для підтримки стану здоров'я клінічно необхідні курси внутрішньовенної антибіотикотерапії по кілька разів на рік. Пацієнтам, які очікують трансплантацію, можна зберегти життя завдяки частим госпіталізаціям, безперервній внутрішньовенній антибіотикотерапії, кисню в нічний час, неінвазивній дихальній підтримці та годуванню через зонд. Відповідно вартість лікування при МВ виявляється дуже високою, а недостатність фінансування і дефіцит якісної допомоги призводять до погіршення прогнозу.

У двох дослідженнях проводилася цілеспрямована оцінка витрат на надання допомоги в дитячому і дорослому центрі МВ [77,78]. Дослідження розрізнялися за методологією оцінки витрат, однак результати виявилися однаковими - зростання витрат принаймні з поглибленням тяжкості захворювання. Хронічна інфекція *Ps. aeruginosa* корелювала з триразовим збільшенням витрат і погіршенням функції легень. Витрати не зростали зі збільшенням віку хворих при відсутності інфекції *Ps. aeruginosa* і, як це не дивно, не залежали від нутритивного статусу.

Процес фінансування централізованої допомоги при МВ в різних країнах варіює в дуже широких межах. Ці відмінності пов'язані з різними системами охорони здоров'я, керуючими цим процесом. У дорослих центрах Великобританії використовується розподільна система, прив'язана до тяжкості захворювання і схвалена Міністерством охорони здоров'я. Однак ця система не використовується в педіатричних центрах і застосовується не у всіх дорослих центрах. Виявляються величезні відмінності у фінансуванні груп окремих центрів в різних країнах: Данія - без обмежень, Великобританія - розподільна система, залежно від тяжкості захворювання, Австралія - блочне фінансування від стаціонару (неадекватна система фінансування), Німеччина - страхова система і місцеві групи підтримки, США - приватне страхування, система medicare (для інвалідів), Організація МВ (CF Foundation) у відповідності зі стандартами медичної допомоги.

Розрахунок витрат на утримання центру МВ потенційно не викликає труднощів. Кожен пацієнт зазвичай реєструється в єдиній базі даних. Пацієнти страждають хронічним захворюванням і витрати на кожного можна категоризувати відповідно до потреб терапії, які залежать від тяжкості захворювання. Розмір штату, необхідного для створення мультидисциплінарної групи МВ, залежить від кількості пацієнтів, які спостерігаються в центрі. Річний бюджет центру МВ можна розрахувати шляхом підсумовування витрат на госпіталізацію, лікарські засоби і персонал. Такий метод розрахунків дозволяє створити основу для організації процесу розподілу витрат таким чином, щоб забезпечити дохід. При відсутності універсальної системи фінансування центрів МВ всередині кожної країни і між країнами обсяг коштів, що надходять в центр МВ, залежить від місцевих стандартів (зазвичай - урядові дотації або індивідуальне страхування кожного хворого). Загалом фінансування центрів МВ залишається неадекватним.

Пацієнти відчувають себе впевненими під наглядом медичного персоналу, який, має досвід у наданні допомоги при захворюванні, на які вони страждають. Муковісцидоз є комплексним захворюванням, тому досвід і кваліфікацію в галузі МВ можна придбати тільки в процесі роботи в центрі МВ. Кількість персоналу центру МВ залежить від числа пацієнтів, що спостерігаються в цьому центрі. Тому при збільшенні популяції пацієнтів центру виникає потреба в розширенні штату.

У таблиці 9 наводиться кількість персоналу, необхідного для обслуговування 50 пацієнтів в спеціалізованому дитячому і спеціалізованому дорослому центрах МВ відповідно до рекомендацій фахівців МВ з Великобританії [6]. Недостатність ресурсів зазвичай призводить до неможливості досягти рекомендованих цифр.

Таблиця 9. Передбачувана кількість повних тимчасових еквівалентів персоналу, необхідних для надання повноцінної допомоги кожним 50 пацієнтам

Штатна одиниця	Спеціалізований дитячий центр	Спеціалізований дорослий центр
Консультант 1	0,5	0,5
Консультант 2	0,2–0,3	0,2–0,3
Регістратор (статист)	0,4	0,6
Архіваріус	0,5	0,5
Спеціалізована медична сестра	1,0–1,5	1,0–1,5
Фізіотерапевт	0,5–1,0	1,0
Дієтолог	0,4	0,4
Соціальний працівник	0,4	0,4
Психолог	0,4	0,4
Секретар	1,0	1,0
Фармацевт	0,3	0,3

Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. S. Alexander et al. Endorsed by the Medicines Management Board of Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. 2014

Коментар робочої групи:

Робоча група вважає доцільним включити фрагмент формуляра лікарських засобів для ведення пацієнтів з МВ, оскільки представлення переліку лікарських засобів із зазначенням дозування і схем прийому відповідно до клінічної ситуації може бути корисним для користувачів даної адаптованої клінічної настанови.

ФОРМУЛЯР ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Лікарські засоби для дихальних шляхів

При муковісцидозі, антибіотики зазвичай вводять в більш високій дозі і протягом більш тривалого періоду, ніж у відсутності такого, з причин фармакокінетичних відмінностей, а також наявності супутніх захворювань легенів.

Пероральні антибіотики - профілактичні дози перорально

Азитроміцин	Перорально	<15 кг: 10 мг/кг раз на день 15-40 кг: 250 мг раз на день >40 кг: 500 мг раз на день	Рішення консультанта	Потенційно гепато- і ототоксично, але, як правило, дуже добре переноситься. Може викликати знебарвлення зубів і язика
Ко-амоксиклав 400/57 (Аугментин Дуо)	Пероральна суспензія	2 місяці - 2 роки: 0,15 мл/кг два рази на день; 2-6 років: 2,5 мл два рази на день 7-12 років: 5 мл два рази на день	Використовується при поганий переносимості Флуклоксациліну або при регулярному розвитку грипу Н. На смак краще, ніж Флуклоксацилін, але може знебарвити зуби. Необхідно чистити зуби після прийому	
Ко-амоксиклав 125/31	Пероральна суспензія	<1 г: 0,25 мл/кг (максимально 5 мл) два рази на день		

Ко-амоксиклав 250/62	Пероральна суспензія	1 - <6 років: 2,5 мл два рази на день 6-12 років: 5 мл два рази на день	
Ко-амоксиклав 250/125	Пероральні таблетки:	> 6 років: 1 таблетка (375 мг) два рази на день	

ПЕРОРАЛЬНІ АНТИБІОТИКИ - ЛІКУВАЛЬНІ ДОЗИ

Рішення щодо призначення залежить від:

- Поточного клінічного стану.
- Поточних і минулих мікрофлори та її чутливості до антибіотиків.
- Історії хвороби людини.
- Відомих алергічних реакцій або непереносимості.

Азитроміцин	Перорально	10 мг/кг раз на день максимальна доза 500 мг ПРИМІТКА доза відрізняється від профілактичної і довгострокової.	<i>S aureus, H influenzae</i> і <i>mycoplasma</i>		10 днів покривають приблизно 1 місяць.
Хлорамфенікол	Перорально	>1 місяць 12,5 мг/кг 4 рази на день Іноді використовують 25 мг/кг 4 рази на день (максимальна доза 4 г/день).	Розглянути з <i>S maltophilia, P aeruginosa, B cepacia, S aureus</i> і у безнадійному стані.	Потрібен повний аналіз крові на 21 день, якщо курс довше 3 тижнів. В даний час дуже дорого (£ 400- 1500 £ за двотижневий курс) Бажано округлити дозу до цілої кількості капсул. Капсули можна відкрити і змішати з водою або помаранчевим соком і ввести відразу.	2-3 тижні

Ципрофлоксацин	Перорально	<p><1 місяць 15 мг/кг два рази на день; >1 місяця: 20 мг/кг два рази на день (максимальна доза 750 мг два рази на день). З обережністю у разі, якщо перед цим використовувалися протягом наступних трьох місяців через ризик резистентності</p>	<p>Пероральний антисиньогнійний препарат першої лінії. Висока ефективність. Фотосенсибілізуючий. Слід попередити пацієнта уникати сонячного світла. Сонцезахисний крем слід використовувати влітку або у відпустці протягом 4 тижнів після закінчення курсу. Болі в суглобах іноді можуть означати ризик тендиніту та розриву сухожилля - слід розглянути питання про припинення терапії. Молоко зменшує абсорбцію. Слід утриматися від вживання молока за півгодини до і протягом півгодини після прийому ципрофлоксацину.</p>	<p>3 тижні для 1 виділення. Рішення консультанта. перевищує цей термін. Також використовується для лікування NTM - <i>рішення консультанта.</i></p>	
Кларитроміцин	Перорально	<p><8 кг - 7.5 мг/кг два рази на день 8 – 11 кг – 62,5 мг два рази на день 12 – 19 кг – 125 мг два рази на день 20 – 29 кг – 187,5 мг два рази на день 30 – 40 кг – 250 мг два рази на день (якщо >12 років можна збільшити до 500 мг два рази на день, якщо необхідно).</p>	<p>Більш доступна альтернатива азитроміцину. Може викликати зубів та язика знебарвлення</p>	<p>1 місяць Вживати з обережністю, оскільки можлива взаємодія з деякими препаратами, наприклад ітраконазол, рифабутин.</p>	

Ко-амоксиклав 400/57 (Аугментин Дуо)	Пероральна суспензія	2 місяці - 2 роки: 0,3 мл/кг два рази на день; 2-6 років: 5 мл два рази на день 7-12 років: 10 мл два рази на день	При <i>S aureus</i> і <i>H influenzae</i> Вживати з обережністю при супутніх муковісцидозу захворюваннях печінки.	Прийнятніше використовувати таблетки Ко-амоксиклава 625 мг в порівнянні з двома таблетками по 375 мг, щоб зменшити прийом клавуланової кислоти.	1 місяць
Ко-амоксиклав 250/62	Пероральна суспензія	1 - <6 років: 5 мл три рази на день 6-12 років: 10 мл три рази на день			
Ко-амоксиклав 500/125	Пероральні таблетки	> 6 років: (таблетки 625 мг) 1 таблетка три рази на день			
Ко-тримоксазол	Перорально	6 тижнів – 5 місяців: 120 мг два рази на день 6 місяців - 5 років: 240 мг два рази на день 6-11 років: 480 мг два рази на день 12-18 років: 960 мг два рази на день.		Застосовувати переважно при <i>S maltophilia</i> . Підтримувати введення достатньої кількості рідини. Лікування має бути припинено, якщо розвивається захворювання крові або висип. Порадити пацієнтові повідомляти про будь-який висип, біль у горлі і лихоманку. Не застосовувати при наявності важкої хвороби печінки.	1 місяць
Доксициклін	Перорально	> 12 років: 200 мг раз на день в перший день, потім 100 мг раз на день (при необхідності можна підняти до 200 мг раз на день).	Може бути корисний при <i>Smaltophilia</i> , <i>B cepacia</i> і метицилін-стійкому золотавому стафілококу (МРЗС). Рішення консультанта.	Пацієнт МАЄ бути старше 12 років (через зміни кольору зростаючих зубів і кісток). Приймати стоячи або сидячи прямо, в 200 мл води (щоб уникнути подразнення стравоходу). Світлочутливість (див. ципрофлоксацин).	2-4 тижні (може бути використаний довгостроково)

Етамбутол	Перорально	15 мг/кг раз на день (максимальна доза 1,5 г раз на день)	Рішення консультанта - зарезервовано для лікування NTM Див. додаток II Моніторинг - Гострота зору	
Лінезолід	Перорально	<12 років: 10 мг/кг (максимальна доза 600 мг) три рази на день. ≥12 років: 600 мг два рази на день.	<i>Остання лінія при МРЗС або St. aureus, якщо пацієнт не показав реакцію на звичайні препарати, наприклад, високу дозу флуклоксациліну, рифампіцину, фузидієвої кислоти. Рішення консультанта. Курси більш 28 днів призводять до ризику оптичної нейропатії, через це пацієнти на 4-тижневому або повторному курсі мають пройти огляд офтальмолога перед початком першого курсу і кожні 2 місяці після закінчення. Постарайтеся призначати 2 тижневі курси. По можливості, попередьте пацієнтів, щоб вони негайно повідомляли про будь-які візуальні зміни, незалежно від тривалості лікування. Перевіряти розгорнутий аналіз крові щотижня.</i>	Два тижні

Рифампіцин	Перорально	10 мг/кг (максимальна доза 600 мг) два рази на день.	Друга лінія при <i>St. aureus</i> . Зазвичай дають з фузидієвою кислотою.	Приймати за 30 - 60 хвилин до їжі. Рішення консультанта. При наявності тяжкої хвороби печінки застосовувати з обережністю. Зверніть увагу, рифампіцин взаємодіє з багатьма препаратами (у тому числі з ітраконазолом, вориконазолом, хлорамфеніколом). Перевірте взаємодії з пероральними контрацептивами. Може викликати червоне забарвлення сечі, сліз і слини.	Два тижні Див. Додаток II
------------	------------	---	--	---	------------------------------------

ІНГАЛЯЦІЙНІ АНТИБІОТИКИ

Амікацин (з в/в розчину)	Небулізований	6-12 років: 250 мг два рази на день. > 12 років: 500 мг два рази на день.		Можна додатково розводити ін'єкцію натрію хлориду 0,9%
Амфотерицин (фунгізон)	Небулізований	<10 років: 5 мг два рази на день. > 10 років: 10 мг два рази на день. Розбавлення. 50 мг в 10 мл води. Щоб отримати 5 мг дози, використовують 1 мл цього розчину і розводять з 2 мл води (мінімальний обсяг для розпилення 3 мл).	При хронічному аспергільозі.	Рішення консультанта. Використовуйте 1 флакон в день, тримайте розчин, що залишився, в холодильнику. Немає необхідності використовувати дорогі ліпосомальні препарати, якщо тільки пацієнт не переносить стандартний препарат через дуже неприємний смак.
Цефтазидим	Небулізований	1 мг два рази на день. Розбавити 1 г ін'єкції з 3 мл води для ін'єкцій	При <i>V serasia</i> . Дуже неприємний смак.	Рішення консультанта.

Коломіцин® (Колістин)	Аерозоль	<8 років: 1 000 000 одиниць два рази на день >8 років: 2 000 000 одиниць два рази на день 1,000,000 одиниць = 1 мега одиниця (МОд)	Бронхоспазм може бути зменшений шляхом а) розведення водою, і б) перед введенням дози з бронхолітиком. 1-а доза вводиться в лікарні, до і після дози проводиться спірометрія.	Згідно з БНФд, доза для дітей від 1 місяця до 2 років - 0,5-1 МОд
Гентаміцин (з в/в розчину)	Небулізований	<2 років: 20 мг два рази на день. 2-8 років: 40 мг два рази на день. > 8 років: 80 мг два рази на день.	У деяких випадках доза може бути подвоєна. Аналізи крові не обов'язкові.	Постійно більше не використовується. Але коли використовується, то у поєднанні з половиною дози колістіна - їх можна змішати разом (використовувати негайно). Мінімальний обсяг для розпилення 3 мл
Меропенем (з в/в розчину)	Небулізований	6-12 років: 125 мг два рази на день. > 12 років: 250 мг два рази на день.		Розведіть 500 мг флакон з 10мл 0,9% розчину натрію хлориду (зберігати залишок флакона в холодильнику протягом 18 годин).
Тобраміцин - ТОВІ Podhaler®	Інгаляційно (порошковий інгалятор)	112 мг (4 x 28 мг капсули) два рази на день за допомогою podhaler під час Ліцензований тільки для дітей старше 6 років		Рішення консультанта. Дози потрібно вдихати з інтервалом не менше 6 годин, бажано 12.

ВНУТРІШНЬОВЕННІ АНТИБІОТИКИ

Рішення щодо призначення залежить від:

- Поточних і минулих мікроорганізмів та їх чутливості до антибіотиків.
- Історії хвороби людини.
- Відомих алергічних реакцій або випадків непереносимості.

ПРИМІТКА:

а) ЗАВЖДИ дається два антисиньогнійних антибіотика з різних класів, виняток можуть становити тільки призначення консультантів.

б) Висока доза флуклоксациліну зазвичай дається перорально, оскільки руйнує трубку і добре поглинається перорально. Приймають за умовчанням, коли пацієнт переніс золотистий стафілокок в минулому році, але прийом для інших пацієнтів слід обговорити з консультантом.

в) Кращою відправною комбінацією наосліп є меропенем (краще покриття стафілокока) або цефтазидим (або азтреонам) плюс тобраміцин (гентаміцину слід уникати через підвищену ниркову токсичність і менш сприятливу мінімальну концентрацію (МІК/МІС) плюс пероральний флуклоксацилін/ко-амоксиклав.

- г) Тривалість курсу **завжди** мінімум два тижні.
 д) Будьте обережні з першими дозами, оскільки може з'явитися раптова тяжка гіперчутливість.
 е) Округляти дози в більшу або меншу сторону для полегшення введення, особливо для домашніх в/в а/б.
 є) Антибіотики можуть знижувати функцію печінки і нирок. Розраховуйте дозу з обережністю при супутніх порушеннях.

CIVAS (Централізована служба внутрішньовенних ведень)

Після появи в/в антибіотиків розраховані розділені дози для азтреонаму, цефтазидиму, меропенему, піптазобактаму, метронідазолу і колістіну, щоб полегшити розрахунки для персоналу і зменшити відходи. Див. нижче таблиці доз CIVAS. Це ДУЖЕ важливо для співробітників КББ.

Амікацин	в/в	30 мг/кг раз на день (максимальна доза 1,5 г раз на день)	Інфузія протягом більше 30 хвилин. Рівень через 23 години після введення 1-ї дози (тобто, до 2-ї дози) повинен бути <3 мг/л. Повторювати мінімум кожні 7 днів. Якщо рівень піднімається, ПРОПУСТИТИ наступну дозу і удруге виміряти, знижувати дозу на 20%.	Аміноглікозиди	Використовувати тільки при наявності стійкості до тобраміцину або гентаміцину. Розбавлення. 0.9% натрія хлорид. Використовується для початку лікування NTM - рішення консультанта
Цефтазидим	в/в	50 мг/кг три рази на день (максимальна доза 9 г/день). Можна використовувати загальну дозу в два прийоми в домашніх умовах.	Раптова гіперчутливість при першій дії.	Цефалоспорини	Звичайне розведення: вода для ін'єкцій.

Лінезолід	в/в	<12 років: 10 мг/кг (максимальна доза 600 мг) три рази на день. ≥12 років: 600 мг два рази на день.	Інфузія протягом 30 - 120 хв. Перевіряти розгорнутий аналіз крові щотижня. Тільки за рішенням консультанта, оскільки курси > 28 днів призводять до ризику оптичної нейропатії, через це пацієнти, які щомісяця приймають Лінезолід як альтернативу, мають пройти огляд офтальмолога перед початком першого курсу і кожні 2 місяці після закінчення. По можливості, попередьте пацієнтів, щоб вони негайно повідомляли про будь-які візуальні зміни, незалежно від тривалості лікування.	Оксазолідіони	По можливості, застосовувати перорально. В іншому випадку перетворити на пероральну форму, коли показано. Остання лінія при MRSA або <i>St. aureus</i> , якщо пацієнт не показав реакцію на звичайні препарати.
Меропенем	в/в	20 - 40 мг/кг два рази на день (максимальна доза 2 мг три рази на день).	Поширені головні болі.	Карбапенем	Звичайне розведення: вода для ін'єкцій.
Тейкопланін	в/в	10 мг/кг (максимально 400 мг) кожні 12 годин на 3 прийоми (навантажувальна доза) далі 10 мг/кг (максимальна доза 400 мг) раз на день.	Можна давати як повільний болус або інфузію протягом 30 хвилин	Глікопептиди	<i>Рішення консультанта.</i>
Тобраміцин	в/в	10 мг/кг на день в ОДНІЙ ДОЗІ (максимальна доза 660 мг/день) Якщо попередній курс підняв мінімальний рівень, знизити дозу на 20%	Інфузія протягом більше 30 хв. Рівень через 23 години після введення 1-ї дози (тобто, до 2-ї дози) повинен бути <1 мг/л. Повторювати мінімум кожні 7 днів. Якщо рівень піднімається, ПРОПУСТИТИ наступну дозу і удруге виміряти.	Аміноглікозиди	<i>Звичайне розведення: 0.9% натрія хлорид. НЕ ПРИЗНАЧАТИ ЦЮ ДОЗУ ДІТЯМ, ЯКІ НЕ ХВОРІЮТЬ НА МУКОВІСЦИДОЗ</i>

Дозування антибіотиків CIVAS в залежності від маси тіла пацієнта

Розподіл доз та інтервали, зазначені нижче, можуть бути непридатними для пацієнтів з нирковою та/або печінковою недостатністю. Будь ласка, зв'яжіться з фармацевтом для консультації щодо дозування в цих випадках.

Маса тіла пацієнта (кг)	Азтреонам (доза - три рази на день)	Цефтазидим (доза - три рази на день)
<15	50 мг/кг	50 мг/кг
15 - 17	750 мг	750 мг
18 - 21	1,0 г	1 г
22 - 25	1,2 г	1,2 г
26 - 30	1,4 г	1,4 г
31 - 35	1,6 г	1,6 г
36 - 40	1,8 г	1,8 г
41 - 45	2,0 г	2 г
46 - 55	2,0 г	2,5 г
56 і вище	2,0 г	3 г

Маса тіла пацієнта (кг)	Меропенем (доза - три рази на день)	Метронідазол (доза < 1 місяця два рази на день; > 1 місяця три рази на день)
<10	20 - 40 мг/кг	7,5 мг/кг
10 - 12	20 - 40 мг/кг	85 мг
13 - 15	500 мг	100 мг
16 - 20	500 мг	125 мг
21 - 25	750 мг	175 мг
26 - 30	1 г	200 мг
31 - 35	1 г	250 мг
36 - 40	1 г	300 мг
41 - 50	1,5 г	500 мг
51 і вище	2 г	500 мг

Маса тіла пацієнта (кг)	Колістин (доза - три рази на день)	Піперацилін тазобактам (доза <2 місяців - два рази на день; > 2 місяців - три-чотири рази на день)
<15	20 - 25 000 одиниць/кг	90 мг/кг
15 - 17	380 000 одиниць	1440 мг
18 - 20	450 000 одиниць	1575 мг
21 - 25	500 000 одиниць	2025 мг
26 - 30	630 000 одиниць	2475 мг
31 - 35	800 000 одиниць	2925 мг
36 - 40	800 000 одиниць	3375 мг
41 - 45	1 мега одиниця	3825 мг
46 - 50	1 мега одиниця	4275 мг
51 - 60	1 300 000 одиниць	4500 мг
61 - 80	1 500 000 одиниць	4500 мг
80 і вище	2 мега одиниці	4500 мг

ПРОТИГРИБКОВІ АНТИБІОТИКИ

Ітраконазол	Перорально	1 місяць - 12 років: 5 мг/кг два рази на день; (максимальна доза 200 мг два рази на день). >12 років 200 мг двічі на день	<p>Повинен використовуватися при лікуванні стероїдами АБПА (алергічний бронхопульмональний аспергільоз), а також при прийманні стероїдів з якої-небудь іншої причини, якщо аспергілі ізольовані, і при симптомах інфекції аспергіл.</p> <p>Погано всмоктується, використовувати рідину, по можливості на порожній шлунок. Капсули слід приймати з кислою рідиною, наприклад, кока-колою і продуктами харчування. За можливості припинити прийом антацидів.</p> <p>Найпоширенішою проблемою є головний біль, але в теорії може бути гепатотоксичний. У поєднанні з будесонідом також спостерігалось пригнічення функції надниркових залоз. Якщо є дисфункція печінки, при прийомі довше 1 місяця виконайте функціональні проби печінки</p> <p>Спостерігалася взаємодія з рифампіцином.</p>	
Вориконазол	Перорально	2 – 11 років: 9 мг/кг (максимальна доза 350 мг) два рази на день (бажано рідина). 12 - 14 років: <50 кг 9 мг/кг (максимальна доза 350 мг) два рази на день. > 50 кг 400 мг два рази на день 2 дози, далі 200 мг два рази на день (максимальна доза 300 мг два рази на день).	<p>Може бути використаний при АБПА, якщо у пацієнтів не було реакції або вони не переносять терапію ітраконазолу. Потрібно рішення консультанта та узгодження з мікробіологом. Приймати натще.</p> <p>Моніторинг функції печінки + розгорнутий аналіз крові щомісяця.</p> <p>Вельми фотосенсибілізує препарат - порадити пацієнтові уникати сонячного світла. У літній час або у відпустці слід використовувати сонцезахисний крем протягом 4 тижнів після закінчення курсу лікування. Також пригнічення функції наднирників спостерігалось у пацієнтів, що приймають інгаляційні кортикостероїди.</p>	

		<p>15 років і старше: <40 кг: 200 мг два рази на день 2 дози, далі 100 мг два рази на день (максимальна доза 150 мг два рази на день). > 40 кг 400 мг два рази на день 2 дози, далі 200 мг два рази на день (максимальна доза 300 мг два рази на день).</p>		
Каспофунгін	IV	<p><3 місяці 25 мг/м² раз на день 3 місяці - 1 рік: 50 мг/м² раз на день ≥1 року: 70 мг/м² (максимальна доза 70 мг) першого дня, далі 50 мг/м² (максимальна доза 70 мг) раз на день. Дозу можна збільшити до 70 мг/м² (максимальна доза 70 мг) раз на день, якщо менші дози переносяться, але недостатньо дієві.</p>	<p>При інвазивному аспергільозі або такому, що спричиняє занепокоєння. Препарат третьої лінії для пацієнтів з поганою переносимістю чи поганою реакцією на ліпосомальний амфотерицин. Знизити дозу при печінковій недостатності</p>	<p>Рішення консультанта. Інфузія протягом більше 60 хвилин. Розвести до концентрації який не перевищує 500 мкг/мл 0,9% розчином натрія хлорида. Не сумісні з розчином глюкози.</p>

ПРИ ІНШИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ ПРОЦЕДУРАХ

Азитроміцин	Перорально	<15 кг: 10 мг/кг раз на день 3 рази на тиждень 15-40 кг: 250 мг/кг раз на день 3 рази на тиждень >40 кг: 500 мг/кг раз на день 3 рази на тиждень Понеділок, середа, п'ятниця	Потенційне довгострокове протизапальне лікування. Рішення консультанта.	Потенційно гепато- й ототоксичне, але, як правило, <i>дуже добре</i> переноситься. Уникайте довгострокового поєднання з еритроміцином
Дорназа альфа	Небулізований	2,5 мг один раз щодня Можливо, через день після 6 місяців лікування, якщо лікування проходить добре або ж приносить незручності.	Мінімум 1 година фізіотерапії в другій половині дня. Можна приймати перед сном.	Час від часу приймають двічі на день - за рішенням консультанта.
Гіпертонічний розчин 3,5 - 7% (ампула Небузал 7% 4 мл, разова доза).	Небулізований	2-4 мл до двох разів на день за 30 хвилин до фізіотерапії	Час від часу дуже корисно. Попереднє лікування бронхолітиком.	Розглядається якщо ДНКазини не дала результату. Розчин 3,5%: розбавити 7% розчин з рівним об'ємом води для ін'єкцій

ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ШКТ

Панкреатичні ферменти

- **Креон Мікро (для дітей) або Креон 10000** для всіх дітей, крім виняткових випадків.
- Доза для дитини, яка приймає ферменти підшлункової залози, становить приблизно 1 капсулу на 3-5 грамів жиру.
- У немовлят почніть з ½ ложечки на кожне годування (середній вміст жиру в 150 мл стандартного молока для немовлят - 5 г), змішують з невеликою кількістю зцідженого грудного молока, дитячого харчування або яблучного пюре* безпосередньо перед годуванням і поступово збільшують дозу по півложечки (на чверть занадто важко). Не повертайте гранули Креон у пляшку.
- Ферменти не можна жувати або змішувати з їжею, з гарячими продуктами • Доза не повинна перевищувати 10 000 одиниць ліпази/кг на день, незалежно від причини.

*Примітка: ми використовуємо яблучне пюре для прийому ферментів з народження, оскільки пюре містить вкриті кишковорозчинною оболонкою сфери ферментів в суспензії. Це гарантує, що дитина прийме всю дозу, і зводить до мінімуму ймовірність пошкодження ясен,

викликане застряванням сфер у кишковорозчинній оболонці в порожнині рота. Якщо яблука не доступні, можуть бути використані інші фруктові пюре. Якщо яблучне пюре для введення ферментів використовується з народження, це слід робити з обережністю, так як це суперечить рекомендаціям за віком початку введення твердих речовин ВООЗ та Міністерства охорони здоров'я.

Жиророзчинні вітаміни

З досвіду, метою є мати в плазмі крові рівні вітамінів А і Е на верхній межі норми. Щоденні рекомендації від Робочої групи по харчуванню Фонду з муковісцидозу наступні:

Вік	Вітамін А <i>1 мкг = 3,3 МО</i>	Вітамін D <i>1 мкг = 40 МО</i>	Вітамін Е
<1 року	1200 мкг (4000 МО)	10 мкг (400 МО)	10 - 50 мг
>1 року	1200 - 3000 мкг (4000 -10 000 МО)	10 - 20 мкг (400 - 800 МО)	50 – 100 мг
Дорослі	1200 - 3000 мкг (4000 -10 000 МО)	20 - 50 мкг (800 - 2000 МО)	100-200 мг

Будь-який пацієнт з рівнем вітаміну D нижче 50 нмоль/л підлягає лікуванню.

Давайте холекальциферол перорально протягом 3 місяців:

- Немовлята від 1 до 6 місяців: 3000 одиниць на день
- Діти від 6 місяців до 12 років: 6000 одиниць на день
- Дітям старше 12 років і дорослим: 6000 - 10000 одиниць на день

Це може бути

- холекальциферол в рідині 3000 од/мл. 10 мкг холекальциферолу є еквівалентом 400 МО.
- або капсули холекальциферолу 20000 одиниць три рази на тиждень - Пн, Ср і Пт;
- або капсули холекальциферолу 50000 одиниць раз на тиждень.

Внутрішньом'язове введення кальциферолу як альтернатива -

- Діти від 6 місяців до 12 років: разова доза в/м кальциферол 150000 одиниць
- з 12 років: разова доза в/м кальциферол 300 000 одиниць

Вітамін К

Пропонована для всіх дітей у віці від 6 років (у тому числі з нормальною функцією підшлункової залози) і обов'язкова для пацієнтів з хворобою печінки (з або без аномалій згортання).

Використовуйте водорозчинний препарат.

- 6 років і старше: 10 мг раз на день

Новонароджені, які пройшли скринінг, отримують невелику кількість вітаміну К з Аквадекс. Якщо вони не переносять Аквадекс, буде потрібно зачекати до настання 6 років.

Антациди

Якщо висока доза ферментів, дотримання дієти і т.д. були розглянуті, слід розглянути наступне:

- **Ранітидин:** <1 місяця: 2 мг/кг три рази на день (максимальна доза 3 мг/кг три рази на день)
1 – 6 місяців: 1 мг/кг три рази на день (максимальна доза 3 мг/кг три рази на день)
>6 місяців: 2 - 4 мг/кг два рази на день (максимальна доза 150 мг/кг два рази на день)
– невеликий ризик виникнення головного болю.
- **Омепразол:** 0,4 - 0,7 мг/кг два рази на день (максимальна доза 40 мг/день)
- За рішенням консультанта можна перевищити цю дозу, тобто до 1,5 мг/кг два рази на день.
- Округлити до найближчих 2,5 мг (чверть таблетки), якщо використовуються диспергуючі таблетки МАПС/MUPS (Multiple Unit Pellet System), для тих, хто не може проковтнути цілу капсулу/таблетку.
- Пігулку можна розрізати навпіл або на чотири частини, але не можна тиснути або жувати. Не намагайтеся дати частину таблетки, розчинивши її - речовина розчиняється рівномірно!
- Дозвольте таблетці (або частині) розчинитися на язичку або розчиніть у воді/соку/йогурті і давайте все відразу.
- Використовуйте капсули з округленням до найближчих 10 мг, якщо в змозі проковтнути всю капсулу.

При непереносимості омепразолу - в якості альтернативи можна спробувати лансопразол - дози див. в БНФд.

Гастроезофагеальний рефлюкс

Дуже поширений у хворих на муковісцидоз.

- **Домперидон** 0,2-0,4 мг / кг (максимальна доза 20 мг) три рази на день перед першим і другим прийомом їжі і перед сном.

Плюс

- **Омепразол:** дози див. вище **АБО**
- **Ранітидин:** дози див. вище

Розглянути: **Гевіскон для немовлят**, <4,5 кг: Половина подвійного саше на годування; > 4,5 кг: один подвійний саше на годування. Доза еритроміцину при застої в шлунку: 3 мг/кг три рази на день

Дистальний інтестинальний обструктивний синдром (ДІОС)

Стара назва: еквівалент меконієвої кишкової непрохідності Див. главу 7.6. Всі методи лікування мають осмотичний принцип дії, таким чином підтримка рідини має вирішальне значення, якщо це необхідно - внутрішньовенно.

- **Пероральний гастрографін:** <15 кг, 25 мл з 75 мл соку/води
15-25 кг, 50 мл з 150 мл соку/води,

> 25 кг, 100 мл з 200 мл соку/води

НЕ призначають за наявності жовчі в блювоті або непрохідності кишечника.

- **Ректальний гастрографін:** Такі ж дози, як і перорально.
 - <5 років: Розвести до 5-кратного об'єму водою
 - > 5 років: Розвести до 4-кратного об'єму водою
 - Потрібно крапельницю для в/в рідин.
- Пероральний ацетилцистеїн - має смак тухлих яєць - Ін'єкція 200мг/мл може бути введена перорально і повинна бути змішана з водою, помаранчевим соком, соком чорної смородини або колою до концентрації 50 мг/мл. Також доступні таблетки 600 мг.
 - 1 місяць - 2 роки 0,4 - 3 г statim
 - 2 - 7 років 2 - 3 г statim
 - >7 років 4 - 6 г statim

Запор

Переконайтеся в недостатньому споживанні рідини.

Лактулоза

- 1-5 років: 5 мл два рази на день
- 5-10 років: 10 мл два рази на день
- > 10 років: 15-20 мл два рази на день
- далі коригувати дозу залежно від реакції.

Хвороби печінки

- **Урсодеоксихолева кислота:** 10 - 15 мг/кг два рази на день
 (можна давати загальну добову дозу, розділивши її на три частини, якщо це необхідно)

Найпоширенішим побічним ефектом є діарея (хоча й вона зустрічається рідко), в такому разі потрібно знизити дозу. Остання доза повинна прийматися пізно ввечері.

- **Вітамін К** - менадіола фосфат 10 мг один раз на день.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

Джерело: Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. Drucy Borowitz et al., 2009

1. Robinson KA, Saldanha I, McKoy N. Management of infants with cystic fibrosis: A summary of the evidence for the Cystic Fibrosis Foundation Working Group on Care of Infants with Cystic Fibrosis. *J Pediatr* (Insert proper citation for the submitted methodology paper in this supplement).
2. Sawaya GF, Guirguis-Blake J, LeFevre M, Harris R, Petitti D. Update on the methods of the US Preventive Services Task Force: estimating certainty and magnitude of net benefit. *Ann Intern Med* 2007;147: 871-5.
3. Giglio L, Candusso M, D'Orazio C, Mastella G, Faraguna D. Failure to thrive: the earliest feature of cystic fibrosis in infants diagnosed by neonatal screening. *Acta Paediatr* 1997;86:1162-5.
4. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005; 147(suppl):S37-41.
5. Jedlicka-Kohler I, Gotz M, Eichler I. Parents' recollection of the initial communication of the diagnosis of cystic fibrosis. *Pediatrics* 1996;97: 204-9.
6. Tluczek A, Koscik RL, Modaff P, Pfeil D, Rock MJ, Farrell PM, et al. Newborn screening for cystic fibrosis: parents' preferences regarding counseling at the time of infants' sweat test. *J Genet Couns* 2006;15:277-91.
7. Sims EJ, Mugford M, Clark A, Aitken D, McCormick J, Mehta G, et al. Economic implications of newborn screening for cystic fibrosis: a cost of illness retrospective cohort study. *Lancet* 2007;369:1187-95.
8. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc* 2008;108:832-9.
9. Konstan MW, Butler SM, Wohl ME, Stoddard M, Matousek R, Wagener JS, et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003;142:624-30.
10. Feranchak AP, Sontag MK, Wagener JS, Hammond KB, Accurso FJ, Sokol RJ. Prospective, long-term study of fat-soluble vitamin status in children with cystic fibrosis identified by newborn screen. *J Pediatr* 1999;135:601-10.
11. Shepherd RW, Holt TL, Greer R, Cleghorn GJ, Thomas BJ. Total body potassium in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;9:200-5.
12. Borowitz D. Update on the evaluation of pancreatic exocrine status in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:524-7.
13. Bronstein MN, Sokol RJ, Abman SH, Chatfield BA, Hammond KB, Hambridge KM, et al. Pancreatic insufficiency, growth, and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis. *J Pediatr* 1992;120:533-40.
14. Walkowiak J, Sands D, Nowakowska A, Piotrowski R, Zybert K, Herzig KH, et al. Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2 CFTR mutations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:199-201.
15. Gaskin K, Waters D, Dorney S, Gruca M, O'Halloran M, Wilcken B. Assessment of pancreatic function in screened infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1991;7:69-71.
16. Bellentani S, Grisendi A, Rinaldi M, Bertolani P, Costa G, Agostini M, et al. BT-Paba test in the diagnosis of pancreatic exocrine insufficiency in cystic fibrosis: urinary and serum determinations compared. *Eur J Pediatr* 1984;143:145-8.
17. Greer R, Shepherd R, Cleghorn G, Bowling FG, Holt T. Evaluation of growth and changes in body composition following neonatal diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;13:52-8.
18. Durie PR, Largman C, Brodrick JW, Johnson JH, Gaskin KJ, Forstner GG, et al. Plasma immunoreactive pancreatic cationic trypsinogen in cystic fibrosis: a sensitive indicator of exocrine pancreatic dysfunction. *Pediatr Res* 1981;15:1351-5.

19. Gillard BK, Cox KL, Pollack PA, Geffner ME. Cystic fibrosis serum pancreatic amylase: useful discriminator of exocrine function. *Am J Dis Child* 1984;138:577-80.
20. Watkins JB, Schoeller DA, Klein PD, Ott DG, Newcomer AD, Hofmann AF. 13C-trioctanoin: a nonradioactive breath test to detect fat malabsorption. *J Lab Clin Med* 1977;90:422-30.
21. Colombo C, Maiavacca R, Ronchi M, Consalvo E, Amoretti M, Giunta A. The steatocrit: a simple method for monitoring fat malabsorption in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:926-30.
22. Remtulla MA, Durie PR, Goldberg DM. Stool chymotrypsin activity measured by a spectrophotometric procedure to identify pancreatic disease in infants. *Clin Biochem* 1986;19:341-7.
23. Beharry S, Ellis L, Corey M, Marcon M, Durie P. How useful is fecal pancreatic elastase 1 as a marker of exocrine pancreatic disease? *J Pediatr* 2002;141:84-90.

Джерело: Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. Peter J. Mogayzel et al., 2013

1. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ Jr, Willey-Courand DB, Bujan J, Finder J, Lester M, Quittell L, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:957-969.
2. Sawaya GF, Guirguis-Blake J, LeFevre M, Harris R, Petitti D. Update on the methods of the US Preventive Services Task Force: estimating certainty and magnitude of net benefit. *Ann Intern Med* 2007;147:871-875.
3. Halfhide C, Evans HJ, Couriel J. Inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003428.
4. König P, Poehler J, Barbero GJ. A placebo-controlled, double-blind trial of the long-term effects of albuterol administration in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:32-36.
5. Eggleston PA, Rosenstein BJ, Stackhouse CM, Mellits ED, Baumgardner RA. A controlled trial of long-term bronchodilator therapy in cystic fibrosis. *Chest* 1991;99:1088-1092.
6. Holzer FJ, Olinsky A, Phelan PD. Variability of airways hyper-reactivity and allergy in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1981;56:455-459.
7. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1995;332: 848-854.
8. Konstan MW, Hoppel CL, Chai BL, Davis PB. Ibuprofen in children with cystic fibrosis: pharmacokinetics and adverse effects. *J Pediatr* 1991;118:956-964.
9. Sordelli DO, Macri CN, Maillie AJ, Cerquetti MC. A preliminary study on the effect of anti-inflammatory treatment in cystic fibrosis patients with *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1994;7:109-117.
10. Lands LC, Milner R, Cantin AM, Manson D, Corey M. High-dose ibuprofen in cystic fibrosis: Canadian safety and effectiveness trial. *J Pediatr* 2007;151:249-254.
11. Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD001505.
12. Konstan MW, Krenicky JE, Finney MR, Kirchner HL, Hilliard KA, Hilliard JB, Davis PB, Hoppel CL. Effect of ibuprofen on neutrophil migration in vivo in cystic fibrosis and healthy subjects. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;306:1086-1091.
13. Clement A, Tamalet A, Leroux E, Ravilly S, Fauroux B, Jais JP. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: a double blind, placebo controlled trial. *Thorax* 2006;61:895-902.
14. Rotschild M, Elias N, Berkowitz D, Pollak S, Shinawi M, Beck R, Bentur L. Autoantibodies against bactericidal/permeability-increasing protein (BPI-ANCA) in cystic fibrosis patients treated with azithromycin. *Clin Exp Med* 2005;5:80-85.
15. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, Coquillet S, Fieberg AY, Accurso FJ, Campbell PW III. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1749-1756.

16. Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax* 2002;57:212–216.
17. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, Lands LC, Kloster M, Hocevar-Trnka J, Goss CH, Rose LM, Burns JL, Marshall BC, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1707–1715.
18. Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, Rosenthal M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: A randomised, placebocontrolled crossover trial. *Lancet* 2002;360:978–984.
19. Southern K, Barker P, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD002203.
20. Loening-Baucke VA, Mischler E, Myers MG. A placebo-controlled trial of cephalixin therapy in the ambulatory management of patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1979;95:630–637.
21. Stutman HR, Lieberman JM, Nussbaum E, Marks MI. Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2002;140:299–305.
22. Smyth A, Walters S. Prophylactic antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001912.
23. Yu H, Burton B, Huang CJ, Worley J, Cao D, Johnson JP Jr, Urrutia A, Joubran J, Seepersaud S, Sussky K, et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. *J Cyst Fibros* 2012;11: 237–245.
24. Yang Y, Devor DC, Engelhardt JF, Ernst SA, Strong TV, Collins FS, Cohn JA, Frizzell RA, Wilson JM. Molecular basis of defective anion transport in L cells expressing recombinant forms of CFTR. *Hum Mol Genet* 1993;2:1253–1261.
25. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Dunitz JM, Durie PR, Sagel SD, Hornick DB, Konstan MW, Donaldson SH, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *N Engl J Med* 2010;363:1991–2003.
26. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, Griese M, McKone EF, Wainwright CE, Konstan MW, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011;365:1663–1672.
27. Aherns RS, Yen K, Davies JC. VX-770 in subjects 6 to 11 years with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation [abstract]. *Pediatr Pulmonol* 2011;46 (S34):283.
28. Flume PA, Liou TG, Borowitz DS, Li H, Yen K, Ordonez CL, Geller DE. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest* 2012;142:718–724.
29. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:91–100.
30. McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Montgomery AB. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:921–928.

Джерело: European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines Journal of Cystic Fibrosis Alan R. Smith et. al., 2014

- [1] DiSant'Agnese PA. Cystic fibrosis of the pancreas. *Am J Med* 1956;21:406–22.
- [2] Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child* 1958;96:6–15.
- [3] Doershuk CF, Matthews LW, Tucker AS, Nudleman H, Eddy G, Wise M, et al. A 5 year clinical evaluation of a therapeutic program for patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1964;65:677–93.
- [4] Warwick WJ, Pogue RE. The prognosis for children with cystic fibrosis based on reasoned approaches to therapy: past, present, and future. *J Asthma Res* 1968;5:277–84.
- [5] Shwachman H, Kowalski M, Khaw KT. Cystic fibrosis: a new outlook. 70 patients above 25 years of age. *Medicine* 1977;56:129–49.

- [6] Crozier DN. Cystic fibrosis: a not-so-fatal disease. *Pediatr Clin North Am* 1974;21:935–50.
- [7] Gurwitz D, Corey M, Francis PW, Crozier D, Levison H. Perspectives in cystic fibrosis. *Pediatr Clin North Am* 1979;26:603–15.
- [8] Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988;41:583–91.
- [9] Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2011 annual data report; 2012 [Bethesda, Maryland].
- [10] Cystic Fibrosis Canada. Canadian Cystic Fibrosis Patient Data Registry report. 2010; 2011 [Toronto].
- [11] Cystic Fibrosis Foundation. <http://www.cff.org/LivingWithCF/CareCenterNetwork/QualityImprovement/>; 2013.
- [12] Salvatore D, Buzzetti R, Baldo E, Furnari ML, Lucidi V, Manunza D, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries. Part 4: update 2011. *J Cyst Fibros* 2012;11:480–93.
- [13] European cystic fibrosis society patient registry newsletter. <http://www.ecfs.eu/projects/ecfspr/newsletters>; January 2013 . [Issue 3].
- [14] The ECFS Patient Registry annual data report. 2008–2009 data. version 03. Available from: https://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/ecfs_registry/ECFSPR_Report0809_v32012.pdf; 2012.
- [15] Kerem E, Viviani L, Zolin A, Macneill S, Hatziagorou E, Ellemunter H, et al. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the data of the ECFS Patient Registry. *Eur Respir J* 2013. [http:// dx.doi.org/10.1183/09031936.00166412](http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00166412) [Epub ahead of print].
- [16] Wiedemann B, Steinkamp G, Sens B, Stern M. The German Cystic Fibrosis Quality Assurance Project: clinical features in children and adults. *Eur Respir J Eur Respir J* 2001;17:1187–94. *M. Stern et al. / Journal of Cystic Fibrosis 13 (2014) S43–S59 S59*
- [17] Gutierrez HH, Sanchez I, Schidlow DV. Cystic fibrosis care in Chile. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:632–7.
- [18] Morgan WJ, Butler SM, Johnson CA, Colin AA, FitzSimmons SC, Geller DE, et al. Epidemiologic study of cystic fibrosis: design and implementation of a prospective, multicentre, observational study of patients with cystic fibrosis in the U.S. and Canada. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:231–41.
- [19] Schechter MS. Benchmarking to improve the quality of cystic fibrosis care. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18:596–601.
- [20] Rosenfeld M, Emerson J, McNamara S, Joubran K, Retsch-Bogart G, Graff GR, et al. Baseline characteristics and factors associated with nutritional and pulmonary status at enrollment in the cystic fibrosis EPIC observational cohort. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:934–44.
- [21] Byrnes CA, Vidmar S, Cheney JL, Carlin JB, Armstrong DS, Cooper PJ, et al. Prospective evaluation of respiratory exacerbations in children with cystic fibrosis from newborn screening to 5 years of age. *Thorax* 2013;68:643–51.
- [22] Martin B, Schechter MS, Jaffe A, Cooper P, Bell SC, Ranganathan S. Comparison of the US and Australian cystic fibrosis registries: the impact of newborn screening. *Pediatrics* 2012;129:48–55.
- [23] Closing the quality gap: revisiting the state of the science series: quality improvement interventions to address health disparities. Review protocol. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2011 [<http://www.ahrq.gov/clinic/tp/gapdisptp.htm>].
- [24] Berwick DM. The science of improvement. *JAMA* 2008;299:1182–4.
- [25] Shojania KG, Grimshaw JM. Evidence-based quality improvement: the state of the science. *Health Aff (Millwood)* 2005;24:138–50.
- [26] Berwick DM. Continuous improvement as an ideal in health care. *N Engl J Med* 1989;320:53–6.
- [27] Nelson EC, Godfrey MM, Batalden PB, Berry SA, Bothe AE, McKinley KE, et al. Clinical microsystems, Part1: The building blocks of health systems. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2008;34:367–78.

- [28] Schechter MS, Margolis P. Improving subspecialty healthcare: lessons from cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005;147:295–301.
- [29] Quinton HB, O'Connor GT, for the Northern New England CV Cystic Fibrosis Consortium. Current issues in quality improvement in cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2007;28:459–72.
- [30] Stern M, Wiedemann B, Wenzlaff P, on behalf of the German Cystic Fibrosis Quality Assessment group. From registry to quality management: the German Cystic Fibrosis Quality Assessment project 1995–2006. *Eur Respir J* 2008;31:29–35.
- [31] Stern M. The use of a cystic fibrosis patient registry to assess outcomes and improve cystic fibrosis care in Germany. *Curr Opin Pulm Med* 2011;17:477–573.
- [32] Ellemunter H, Eder J, Steinkamp G. Structured care in an ISO certified Centre for patients with cystic fibrosis and their families. *Pneumologie* 2011;65:615–23.
- [33] Liou TG, Elkin EP, Pasta DJ, Jacobs JR, Konstan MW, Morgan WJ, et al. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2010;9:250–6.
- [34] Taylor-Robinson D, Whitehead M, Diderichsen F, Vebert Olesen H, Pressler T, Smyth RL, et al. Understanding the natural progression in %FEV1 decline in patients with cystic fibrosis: a longitudinal study. *Thorax* 2012;67:860–6.
- [35] Pillarsetti N, Williamson E, Linnane B, Skoric B, Robertson CF, Robinson P, et al. Infection, inflammation and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:75–81.
- [36] Kraynack NC, McBride JT. Improving care at cystic fibrosis centers through quality improvement. *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30:547–58.
- [37] Zemanick ET, Harris JK, Conway S, Konstan MW, Marshall B, Quittner AL, et al. Measuring and improving respiratory outcomes in cystic fibrosis lung disease: opportunities and challenges to therapy. *J Cyst Fibros* 2010;9:1–16.
- [38] Glauser TA, Nevins PH, Williamson JC, Abdolrasulnia M, Salinas GD, Zhang J, et al. Adherence to the 2007 cystic fibrosis pulmonary guidelines: a national survey of CF care centers. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:434–40.
- [39] McPhail GL, Weiland J, Acton JD, Ednick M, Chima A, VanDyke R, et al. Improving evidence-based care in cystic fibrosis through quality improvement. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:957–60.
- [40] Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc* 2008;108:832–9.
- [41] Moen IE, Nilsson K, Andersson A, Fagerland MW, Fluge G, Hollsing A, et al. Dietary intake and nutritional status in a Scandinavian adult cystic fibrosis population compared with recommendations. *Food Nutr Res* 2011;55:7561.
- [42] Leonard A, Davis E, Rosenstein BJ, Zeitlin PL, Paranjape SM, Peeler D, et al. Description of a standardized nutrition classification plan and its relation to nutritional outcomes in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Psychol* 2010;35:6–13.
- [43] Stark LJ, Opipari-Arrigan L, Quittner AL, Bean J, Powers SW. The effects of an intensive behavior and nutrition intervention compared to standard of care on weight outcomes in CF. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:31–5.
- [44] Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:475–82.
- [45] CF Europe. <http://www.cf-europe.eu/>.
- [46] Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2011 Annual Data Report. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation; 2011 [<http://www.cff.org/research/ClinicalResearch/PatientRegistryReport>].
- [47] Goss HG, Quittner AL. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:378–86.

- [48] Mayer-Hamblett N, Ramsey BW, Kronmal AK. Advancing outcome measures for the new era of drug development in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:370–7.
- [49] European Medicines Agency. Committee for medicinal products for Human Use (CHMP). Guidelines on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis; Oct. 22 2009 [London, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017055.pdf].
- [50] Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H, for the Consensus Committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2005;4(7–26):20.
- [51] Steinkamp G, Schwarz C, Stahl K, Busche MCF. Care through the patient's eyes — a nationwide survey on patients' experience and satisfaction with services using a CF-specific questionnaire. *Pediatr Pulmonol* 2012;47(S35):404 (abstract 492).
- [52] Quon BS, Goss CH. A story of success: continuous quality improvement in cystic fibrosis care in the USA. *Thorax* 2011;66:1106–8.
- [53] [http://www.cftrust.org.uk/aboutus/annualreview/CF Trust Annual Review 2011_%28web%29.pdf](http://www.cftrust.org.uk/aboutus/annualreview/CF_Trust_Annual_Review_2011_%28web%29.pdf).
- [54] https://www.cysticfibrosis.org.uk/media/82070/CD_Standards_of_Care_Dec_11.pdf.
- [55] <http://www.cff.org/treatments/CFCareGuidelines/AgeSpecificCare/>.
- [56] Batalden PB, Davidoff F. What is “quality improvement” and how can it transform healthcare? *Qual Saf Health Care* 2007;16:2–3.
- [57] Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cyst Fibros* 2010;9:323–9.
- [58] Mehta G, Macek Jr M, Mehta A, European Registry Working Group. Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries. *J Cyst Fibros* 2010;9(Suppl. 2):5–21.
- [59] World Health Organization. Guidance on developing quality and safety strategies with a health system approach. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 2008.
- [60] Stern M, Niemann N, Wiedemann B, Wenzlaff P, German CFQA Group. Benchmarking improves quality in cystic fibrosis care: a pilot project involving 12 Centres. *Int J Qual Health Care* 2011;23:349–56.
- [61] Ayers LR, Beyea SC, Godfrey MM, Harper DC, Nelson EC, Batalden PB. Quality improvement learning collaboratives. *Qual Manag Health Care* 2005;14:234–47.
- [62] Rault G, Pougheon-Bertrand D, Guegantou L, Minguet G, Lombrail P. CF quality improvement program: a pilot phase to experiment the US QIP approach in France. Poster; ECFS Conference, Dublin, Ireland; June 6–9 2012. S60 M. *Stern et al. / Journal of Cystic Fibrosis 13 (2014) S43–S59*
- [63] Schechter MS, Leonard A, Nash J, Quinton H, Richards K, Sabadosa K, et al. Benchmarking: signature themes. *Pediatr Pulmonol* 2006(Suppl. 29):122–3.
- [64] Homchick RG, Hayward LR. Chapter 16. Peer review and quality assurance requirements. In: Tremaine DW, JD Organization, editors. 3rd ed. Washington Health Law Manual; 2009.
- [65] World Health Organization. Quality of care: a process for making strategic choices in health systems. Geneva: World Health Organization; 2006.
- [66] Nelson EC, Batalden PB, Godfrey M. Measurement and monitoring. Quality by design: a clinical microsystems approach. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2007.
- [67] McIntyre K, Shojania KG. The challenges of quality improvements reports and the urgent need for more of them. *Thorax* 2011;66:1020–2.
- [68] Shaw CD, Kalo I. A background for national quality policies in health systems. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 2002.
- [69] Kulich M, Rosenfeld M, Goss CH, Wilmott R. Improved survival among young patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003;142:631–6.
- [70] Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of two year mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1550–5.

- [71] Dasenbrook EC, Checkley W, Merlo CA, Konstan MW, Lechtzin N, Boyle MP. Association between respiratory tract methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and survival in cystic fibrosis. *JAMA* 2010;303:2386–92.
- [72] Quon BS, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Smyth AR, Goss CH. Risk factors for chronic kidney disease in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1147–52.
- [73] Smyth A, Lewis S, Bertenshaw C, Choonara I, McGaw J, Watson A. Case–control study of acute renal failure in patients with cystic fibrosis in the UK. *Thorax* 2008;63:532–5.
- [74] Chamnan P, Shine BS, Haworth CS, Bilton D, Adler AI. Diabetes as a determinant of mortality in cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2010;33:311–6.
- [75] Johnson C, Butler SM, Konstan MW, Morgan W, Wohl ME. Factors influencing outcomes in cystic fibrosis: a center-based analysis. *Chest* 2003;123:20–7.
- [76] Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J Cyst Fibros* 2012;11:461–79.
- [77] Schechter MS, Gutierrez HH. Improving the quality of care for patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:296–301.
- [78] Kraynack NC, Gothard MD, Falletta LM, McBride JT. Approach to treating cystic fibrosis pulmonary exacerbations varies widely across US CF care centers. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:870–81.
- [79] Mott LS, Park J, Murray CP, Gangell CL, de Klerk NH, Robinson PJ, et al. Progression of early structural lung disease in young children with cystic fibrosis assessed using CT. *Thorax* 2012;67:509–16.
- [80] Sanders DB, Lai HJ, Rock MJ, Farrell PM. Comparing age of cystic fibrosis diagnosis and treatment initiation after newborn screening with two common strategies. *J Cyst Fibros* 2012;11:150–3.
- [81] Calvin J, Hogg SL, McShane D, McAuley SA, Iles R, Ross-Russell R, et al. Thirty-years of screening for cystic fibrosis in East Anglia. *Arch Dis Child* 2012;97:1043–7.
- [82] Vernooij-van Langen AM, Loeber JG, Elvers B, Triepels RH, Gille JJ, Van der Ploeg CP, et al. Novel strategies in newborn screening for cystic fibrosis: a prospective controlled study. *Thorax* 2012;67:289–95.
- [83] Walshe K. International comparisons of the quality of health care: what do they tell us? *Qual Saf Health Care* 2003;12:4–5.
- [84] Dreachslin JL, Zernott M, Mendenhall S, Nieuwenhuijsen ER. Data comparability issues in international research and quality assurance. *Qual Assur Health Care* 1993;5:143–56.
- [85] Kerr EA, Asch SM, Hamilton EG, McGlynn EA, editors. *Quality of care for general medical conditions: a review of the literature and quality indicators*. Santa Monica, CA: RAND Corporation; 2000.
- [86] Marshall MN, Shekelle PG, McGlynn EA, Campbell S, Brook RH, Roland MO. Can health care quality indicators be transferred between countries? *Qual Saf Health Care* 2003;12:8–12.
- [87] Ellis J. Sharing the evidence: clinical practice benchmarking to improve continuously the quality of care. *J Adv Nurs* 2000;32:215–25.
- [88] Goddard M, Mannion R, Smith P. Enhancing performance in health care: a theoretical perspective on agency and the role of information. *Health Econ* 2000;9:95–107.
- [89] Sims G. International benchmarking from Centre level cystic fibrosis data. *Pediatr Pulmonol* 2010;45(S33):527.
- [90] Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, Foweraker J, Havermans T, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: framework for the cystic fibrosis centre. *J Cyst Fibros* 2014;13:3–22.
- [91] Gawande A. The bell curve. *N Y Ann Med* 2004 *The New Yorker*.
- [92] Delaisi B, Grosskopf C, Reignault E, Goehrs JM, Navarro J. International registry on mucoviscidosis: comparison of the French data with the European data for 1995. *Arch Pediatr* 1998;5:384–8.

- [93] Lai HC, Corey M, FitzSimmons S, Kosorok MR, Farrell PM. Comparison of growth status of patients with cystic fibrosis between the United States and Canada. *Am J Clin Nutr* 1999;69:531–8.
- [94] Fogarty A, Hubbard R, Britton J. International comparison of median age at death from cystic fibrosis. *Chest* 2000;117:1656–60.
- [95] Koch C, Cuppens H, Rainisio M, Madessani U, Harms H, Hodson M, et al. European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF): comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutations. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:1–12.
- [96] McCormick J, Mehta G, Olesen HV, Viviani L, Macek Jr M, Mehta A, et al. Comparative demographics of the European cystic fibrosis population: a cross-sectional database analysis. *Lancet* 2010;375:1007–13.
- [97] Knudsen PK, Olesen HV, Høiby N, Johannesson M, Karpati F, Laerum BN, et al. Differences in prevalence and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis Centres in Denmark, Norway and Sweden. *J Cyst Fibros* 2009;8:135–42.
- [98] Jackson AD, Daly L, Kelleher C, Marshall BC, Quinton HB, Foley L, et al. The application of current life table methods to compare cystic fibrosis median survival internationally is limited. *J Cyst Fibros* 2011;10:62–5.
- [99] Boelle PY, Viviani L, Busson PF, Olesen H, Ravilly S, Stern M, et al. Reference percentiles for FEV1 and BMI in European children and adults with cystic fibrosis. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:64.
- [100] Viviani L, Zolin A, Olesen HV. ECFSPR Annual Report 2008–2009. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry; 2012.
- [101] McCormick J, Sims EJ, Green MW, Mehta G, Culross F, Mehta A. Comparative analysis of Cystic Fibrosis Registry data from the UK with USA, France and Australasia. *J Cyst Fibros* 2005;4:115–22.
- [102] Sims G. International benchmarking for cystic fibrosis patient outcomes using registry data. *J Cyst Fibros* 2009;8(S2):S103.
- [103] Cystic fibrosis data network. <http://www.cysticfibrosisdata.org/metadata-and-methodology.htm>.
- [104] Sims G. Outline and proposal for an international Cystic Fibrosis Data Network. http://www.cfww.org/programs/article/1319/Outline_and_proposal_for_an_international_Cystic_Fibrosis_Data_Network_April_2010; April 2010

Джерело: Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. S. Alexander et al. Endorsed by the Medicines Management Board of Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. 2014, The 6th edition

1. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Cystic Fibrosis in the UK. Second edition. December 2011. Consensus document outlining standards of care.
2. Pharmacy Standards of Care. November 2011. Consensus document outlining pharmacy standards in CF care.
3. Standards of Care and Good Clinical Practice for the Physiotherapy Management of Cystic Fibrosis. Second edition. June 2011. Consensus document outlining standards of care and food practice for physiotherapy.
4. Laboratory Standards for Processing Microbiological Samples from People with Cystic Fibrosis. First edition. September 2010.
5. Consensus document outlining laboratory standards for processing microbiological samples.
6. Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis. Third edition. May 2009. Consensus document on antibiotic treatment for CF.
7. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). April 2008. Consensus document on MRSA
8. Bone Mineralisation in Cystic Fibrosis. February 2007. (Not to be downloaded without addendum, below). (PDF 762KB) Consensus document on bone mineralisation in CF.
9. Addendum for Bone Mineralisation in Cystic Fibrosis. Addendum for Bone Mineralisation consensus document.

10. *Pseudomonas aeruginosa* infection in people with Cystic Fibrosis. Suggestions for Prevention and Infection Control. Second Edition. November 2004.
11. Consensus document on prevention and infection control of *Pseudomonas aeruginosa*. The Burkholderia cepacia Complex - Suggestions for Prevention and Infection Control. Second edition. September 2004.
12. Consensus document on suggestions for prevention and infection control of Burkholderia cepacia Complex. Management of Cystic Fibrosis-related Diabetes Mellitus. June 2004.
13. Consensus document on managing CF-related diabetes mellitus. Nutritional Management of Cystic Fibrosis. April 2002.
14. Consensus document on nutritional management of CF. Clinical guidelines for the care of children with cystic fibrosis 2014 www.rbht.nhs.uk/childrencf 264 National Consensus Standards for the Nursing Management of Cystic Fibrosis. May 2001.
15. Consensus document on standards for nursing management of CF. **Factsheets** (Diagnosis) The sweat test in cystic fibrosis
16. A guide to the sweat test, what it is and how it is done. (Diagnosis) Finding out (a guide for parents of a child newly diagnosed with CF)
17. A factsheet for parents of a child newly diagnosed with cystic fibrosis. (Living with CF) Financial help
18. A factsheet about the financial help available for people with CF and their families, from the Cystic Fibrosis Trust and other organisations. (Living with CF) Higher education
19. A pack designed for adults with cystic fibrosis intending to go on to higher education. (Living with CF) Melioidosis and travel to tropical countries
20. A factsheet about melioidosis, an infection caused by Burkholderia pseudomallei. (Living with CF) Nutrition: A guide for adults
21. A factsheet about eating well with cystic fibrosis. (Living with CF) Nutrition: A guide for children and parents
22. A factsheet about eating well with cystic fibrosis. (Living with CF) Nutrition: A guide for feeding infants
23. A guide for feeding infants who have cystic fibrosis. (Living with CF) Housing
24. A pack of four factsheets on housing issues: choosing accommodation, renting, buying, and homelessness. (Living with CF) School and cystic fibrosis
25. A factsheet providing information on all aspects of cystic fibrosis and school, for teachers and parents. (CF care) A Patient's Charter: The care of patients with cystic fibrosis Factsheet outlining the essential health care people with CF should expect to receive.
26. (CF care) Support available from the Cystic Fibrosis Trust
27. An introduction to the support offered by the Cystic Fibrosis Trust. (CF care) Transition from paediatric to adult care: Guide for young people A guide for young people moving from paediatric to adult care.
28. (CF care) Transition from paediatric to adult care: Guide for parents A guide for parents with a child transferring to adult care.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ, ВИКОРИСТАНИЙ В ПРОЦЕСІ АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

1. Ulrich Baumanna et al. Cost of care and clinical condition in paediatric cystic fibrosis patients *Journal of Cystic Fibrosis* 2 (2003) 84–90
2. Harry Heijerman et al. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus *Journal of Cystic Fibrosis* 8 (2009) 295–315
3. Haack A. et al. Pathophysiology of cystic fibrosis and drugs used in associated digestive tract diseases *World J Gastroenterol* 2013 December 14; 19(46): 8552-8561
4. Kerem E. et al. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *Journal of Cystic Fibrosis* 4(2005) p.7-26
5. Castellani C., et al Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice *Journal of Cystic Fibrosis* 7 (2008) 179–196
6. S.C.Bell, P.J.Robinson, D.A.Fitzgerald. *Cystic Fibrosis Standards of Care, Australia, 2008*, North Ryde, Sydney, NSW, 2113.
7. S.J. Mayell et al. A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis *Journal of Cystic Fibrosis* 8 (2009) 71–78 [J Cyst Fibros](#). 2005 Mar;4(1):7-26.
8. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Cystic Fibrosis in the UK 9548511-1-0 December 2011 *Second Edition*
9. Lisa Saiman et al. CF Foundation Infection Prevention and Control Guideline for Cystic Fibrosis: 2013 Update Recommendations for healthcare professionals *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 03/07/2014. The University of Chicago Press. <http://www.jstor.org/stable/10.1086/676882>.
10. Peter J. Mogayzel Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Chronic Medications for Maintenance of Lung Health *Am J Respir Crit Care Med* Vol 187, Iss. 7, pp 680–689, Apr 1, 2013 DOI: 10.1164/rccm.201207-1160OE
11. Malena Cohen-Cymbarknoh et al. Managing Cystic Fibrosis Strategies That Increase Life Expectancy and Improve Quality of Life *Am J Respir Crit Care Med* Vol 183. pp 1463–1471, 2011
12. Miller M.R., J. Hankinson Series “Ats/Ers Task Force: Standardisation Of Lung Function Testing” Edited by V. Brusasco, R. Crapo and G. Viegi *Eur Respir J* 2005; 26: *Eur Respir J* 2005; 26: 153–338
13. Горовенко Н.Г. Проблеми діагностики та лікування муковісцидозу у дорослих, *Здоровье Украины*, номер 22/1 за декабрь 2008 года.
14. Муковисцидоз (Современные достижения и актуальные проблемы) Методические рекомендации. Под редакцией Капранова Н.И. и Каширской Н.Ю., Москва, 2011.
15. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. *European Cystic Fibrosis Society*. 2008;
16. South Australian Perinatal Practice Guidelines cystic fibrosis in pregnancy. 2015.