

**ІНСТРУКЦІЯ
ПРО КЛІНІЧНУ КЛАСИФІКАЦІЮ МУКОВІСЦИДОЗУ;
КОНСЕНСУС ЩОДО ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ МУКОВІСЦИДОЗУ**

**А. КЛІНІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ
МУКОВІСЦИДОЗУ:**

— Муковісцидоз (МВ) з панкреатичною недостатністю,

— МВ без панкреатичної недостатності в т.ч. первинно генітальна форма з вродженою білатеральною аплазією сім'явиносної протоки (ВБАСП),

— Атипові форми МВ.

Примітка: До МВ з панкреатичною недостатністю відносять всі випадки МВ, які за попередньою класифікацією позначались як кишкова та змішана форми.

До МВ без панкреатичної недостатності відносять лише випадки з нормальною екзокринною функцією підшлункової залози, підтвердженою результатами лабораторних методів (відсутність нейтрального жиру в копрограмі, нормальні значення показників при дослідженні 72-годинної колекції калу (екскреція жиру не перевищує 4 г на добу), рівень еластази калу за даними імуноферментного аналізу не нижчий за 200 мкг/г кала). Наявність вродженої білатеральної аплазії сім'явиносної протоки верифікує лікар-уролог за допомогою пальпаторного обстеження яєчка, сім'яного канатика та епідіміса, дослідження сперми та біоптату яєчка.

До атипових форм МВ відносять випадки хронічного захворювання дихальної системи різної тяжкості з характерними для МВ проявами (або з єдиним клінічним симптомом МВ) у випадку нормальної екзокринної функції підшлункової залози та нормальним (< 40 мекв/л) чи межуючим з нормою рівнем хлоридів поту.

**Б. КОНСЕНСУС ЩОДО ДІАГНОСТИКИ,
ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ
МУКОВІСЦИДОЗУ**

Суттєве підвищення середньої тривалості життя хворих на МВ до 40 і більше років при покращанні якості їх життя в розвинених країнах світу, чого не можна сказати про Україну, пояснюється не лише досягненнями сучасної молекулярної біології, біотехнології, фармації, трансплантології та ін., але й, в першу чергу, створенням структурованої мережі спеціалізованих центрів МВ, налагодженням чіткої системи раннього виявлення хворих на МВ та своєчасного, постійного, достатнього їх лікування за узгодженими протоколами.

Зважаючи на те, що консенсус завжди базується на реальних можливостях країни з урахуванням особливостей системи медичної допомоги населенню та поточного стану технічного та ма-

теріального забезпечення діагностично-лікувального процесу, в інструкцію, яка пропонується, не включено деякі методи діагностики і лікування, які рекомендовані міжнародними Консенсусами, але ще не впроваджені в практику в Україні. Серед них скринінг новонароджених на наявність МВ за допомогою імунореактивного трипсину чи молекулярної діагностики мутацій в ТРБМ гені, визначення різниці назального трансепітеліального потенціалу (хоча ці методи позначені як критерії діагностики МВ), проведення потової проби з використанням системи Macroduct та аналізатора Wescor; трансплантація легень, печінки; довготривалі в/в інфузії антибіотиків в домашніх умовах за допомогою спеціальних імплантованих пристроїв; використання ліків, які не зареєстровані Фармкомітетом України і відсутні в аптечній мережі, тощо. Доцільність і можливість їх використання повинна вирішуватись в установленому порядку, а при затвердженні відповідними органами вони можуть бути введені в наступний консенсус.

Визначення захворювання. МВ — це найбільш поширене моногенне спадкове захворювання з аутосомно-рецесивним типом успадкування, яке можна характеризувати як універсальну екзокринопатію. Основними проявами МВ є: хронічний обструктивний процес в дихальних шляхах, що супроводжується рекурентною бактеріальною інфекцією, порушення травної системи з недостатністю екзокринної функції підшлункової залози, підвищений вміст електролітів в потовій рідині та обструктивна азооспермія у чоловіків, що обумовлена вродженою агенезією сім'явиносних протоків.

Етіологія МВ. Причиною характерних патологічних змін в організмі хворого на МВ є наявність мутацій в обох алелях гена, локалізованого на довгому плечі хромосоми 7 (7q31). Цей ген контролює синтез трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу (ТРБМ), який функціонує, як регульований циклічним аденозинмонофосфатом хлорний канал на апікальній поверхні епітеліальних клітин.

Патогенез МВ. Порушення транспорту іонів хлору через апікальну мембрану епітеліальних клітин внаслідок мутації гена ТРБМ збільшує реабсорбцію натрію клітинами, змінює електролітний склад та зневоднює секрет екзокринних залоз, що і виступає причиною патофізіологічних процесів в організмі і розвитку основних клінічних проявів.

Класифікація МВ:

- МВ з панкреатичною недостатністю,
- МВ без панкреатичної недостатності в т.ч. первинно генітальна форма з ВБАСП,
- атипові форми МВ.

Бальна оцінка стану хворих на муковісцидоз

Кількість балів	Загальна активність	Клінічні показники	Фізичний стан	Рентгенологічні зміни
25	Нормальна активність і працездатність. Бігає. Регулярно відвідує школу.	Кашель відсутній, частота пульсу і дихання нормальні. Нормальна статура. В легенях фізикальних змін немає.	Маса тіла та зріст вище 25-го перцентіля. Випорожнення оформлені та переважно нормальні. Тонус м'язів достатній.	Легеневі поля чисті.
20	Недостатня витривалість, втома надвечір. Добре відвідує школу.	Пульс і дихання в спокої нормальні; рідко кашель або відкашлювання. Кісткові деформації відсутні. В легенях змін немає.	Маса тіла та зріст між 15-м і 25-м перцентілем. Випорожнення 1–2 рази з невеликими змінами. М'язовий тонус достатній.	Незначне посилення бронхо-судинного малюнка, початкова емфізема.
15	Схильність до перерв на відпочинок протягом дня; швидка втомлюваність після напруги. Обмежена здатність відвідувати школу.	«Періодично кашель, переважно вранці. Частота дихання підвищена, легка емфізема. Хрипи в легенях непостійні. Початкова деформація грудної клітки та пальців — «барабанні палички»	Маса тіла та зріст вище 3-го перцентіля. Випорожнення 3–4 рази, мало оформлені. Злегка збільшений живіт. Поганий м'язовий тонус і розвиток мускулатури	Незначна емфізема з ділянками ателектазів. Помірне посилення бронхо-судинного малюнка.
10	Значна слабкість, швидка втомлюваність. Приступи кашлю. Довгі перерви на відпочинок. Учаться тільки вдома.	Частий кашель з харкотинням. Значні тахікардія і задишка. Помірна емфізема. Деформація грудної клітки. Вологі тріскучі хрипи у великій кількості. «Барабанні палички».	Маса тіла та зріст нижче 3-го перцентіля. Випорожнення об'ємні, жирні, неформлені з поганим запахом. Обвислі, кволі м'язи. Помірне збільшення об'єму живота.	Помірна емфізема, великі ділянки ателектазів, запальних вогнищ. Незначні бронхоектази
5	Ортопноє. Ліжковий або напівліжковий режим.	«Тяжкий, приступоподібний кашель. Тахіпноє, тахікардія, значні зміни в легенях; ознаки недостатності правого серця. «Барабанні палички»	Маса тіла різко знижена до дистрофії, відставання у зрості. Сильне збільшення об'єму живота. Випорожнення об'ємні, часті, жирні з поганим запахом. Випадіння прямої кишки.	Значні зміни в легенях з ознаками бронхіальної обструкції та запалення. Ателектази частки легені, бронхоектази.

Підсумовуються бали по 4 позиціям. Стан оцінюється як відмінний у разі наявності суми 86–100 балів, хороший — 71–85, задовільний — 56–70, середньої тяжкості — 41–55 та тяжкий — 40 балів і менше.

Тяжкість перебігу МВ. Ступінь тяжкості стану визначається за оціночною шкалою Швахмана-Кульчицького на момент обстеження хворого.

Діагностика МВ. Діагноз МВ вважається достовірним у разі наявності двох критеріїв (хоча б по одній з позицій).

Критерії діагностики МВ.

1. Одна чи більше характерна зміна фенотипу або захворювання на МВ братів чи сестер (сімейний анамнез)

плюс

2. Підвищена концентрація хлоридів поту за результатами 2 чи більше досліджень за допомогою пілокарпінового іонтофорезу за Гібсоном і Куком

або ідентифікація двох мутацій в ТРБМ-гені.

Характерні для МВ зміни фенотипу, які мають діагностичне значення.

1. Хронічне захворювання дихальної системи, яке маніфестує як:

- хронічний кашель з виділенням в'язкого харкотиння;
- персистуюча колонізація/інфекція дихальних шляхів типовими для МВ патогенними мікроорганізмами (*Staphylococcus aureus*, мукоїдними та немукіодними штамами *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*;

в) персистуючі зміни на рентгенограмі органів грудної клітки (наприклад, бронхоектази, ателектази, інфільтрати, гіперінфляція);

г) обструкція дихальних шляхів, яка проявляється свистячими хрипами та переривчастим диханням;

д) носові поліпи; синусит або рентгенологічні зміни в параназальних синусах;

е) деформація дистальних фаланг пальців у вигляді "барабанних паличок".

2. Зміни в травній системі та харчовому статусі, а саме:

а) в кишковикі — меконіальний ілеус, синдром обструкції дистальних відділів тонкої кишки (еквівалент меконіального ілеусу), випадіння прямої кишки;

б) в підшлунковій залозі — панкреатична недостатність з типовими змінами випорожнення, рекурентний панкреатит;

в) в печінці — клінічні або гістологічні прояви фокального біліарного цирозу чи мультилобулярного цирозу печінки;

г) порушення харчового статусу — прояви недостатнього засвоєння компонентів їжі (дефіцит маси та довжини тіла відносно належних за віком);

д) гіпопротеїнемія з набряками та анемією, вторинний дефіцит жиророзчинних вітамінів.

3. Синдром гострої втрати солі, хронічний метаболічний алкалоз.

4. Обструктивна азооспермія у чоловіків, яка пов'язана з вродженою білатеральною аплазією сім'явиносної протоки.

Крім перерахованих вище характерних змін фенотипу у хворих на МВ можуть бути інші клінічні прояви, які допомагають запідозрити цей діагноз. До них належать:

в ранньому дитинстві

- солоний смак шкіри,
- дуже швидке виникнення зморшок на пальцях у воді,
- затримка приросту маси тіла у дитини без наявності стеатореї,
- зтяжна обструктивна жовтяниця,
- псевдо-Бартер синдром з гіпонатріємією/гіпокаліємією та метаболічним алкалозом,
- гемолітична анемія чи набряки, що супроводжують дефіцит вітаміну Е,
- бронхіальна астма,

в пізньому дитинстві

- зниження толерантності до глюкози з полідипсією, поліурією та втратою маси тіла,
- збільшення печінки,
- портальна гіпертензія зі спленомегалією та варикозним розширенням вен стравоходу,
- малий зріст, затримка пубертату.

Основним критерієм при встановленні діагнозу МВ визнаються результати клінічної діагностики та параклінічних методів досліджень.

Відсутність характерних змін фенотипу або дуже малий ступінь їх вираженості може мати місце у хворих на МВ з легким перебігом хвороби, при атипичних формах МВ та в період, який передують клінічній маніфестації захворювання.

Сімейний анамнез. У осіб, які мають (або мали) рідних братів чи сестер хворих на МВ, існує ризик в 25% теж бути хворим. Тому всі сібси хворих на МВ для виключення діагнозу підлягають прискіпливому клінічному обстеженню, проведенню потової проби та молекулярної діагностики (у випадку інформативності конкретної сім'ї). У разі наявності клінічних проявів МВ або інших критеріїв його діагностики, позитивний сімейний анамнез виступає як один з критеріїв. Наявність мутації в одній алелі гену ТРБМ за відсутності клінічних ознак та нормальних значень показників хлоридів поту, як правило, свідчать про гетерозиготний статус.

Потова проба. Цей тест є "золотим стандартом" в діагностиці МВ. Класичний метод за Гібсоном-Куком полягає у визначенні концентрації іонів хлору та натрію (або лише хлору) в порції поту, одержаного **виключно** в стандартній процедурі іонофорезу з пілокарпіном.

Позитивною потова проба вважається при концентрації хлоридів більше 60 мекв/л, сумнівною — при 40–60 мекв/л, негативною — при 40 мекв/л і менше. Діагностичну значимість має позитивний результат дворазового або більше дослідження з інтервалом між ними в 2 тижні за

умови наявності мінімальної кількості поту в 100 мг та правильного технічного виконання дослідження кваліфікованим персоналом у повній відповідності до вимог стандартної методики. Рівень концентрації хлориду 160 мекв/л та більше є фізіологічно неможливим, такий результат свідчить про помилки в одержанні поту чи при виконанні дослідження.

Фальш-негативною може бути проба у хворих на МВ з гіпопротеїнемією та набряками, у разі прийому деяких антибіотиків.

У хворих в віці до 3 місяців діагностичний рівень хлоридів поту нижчий і становить 40 мекв/л, сумнівною визнається проба при концентрації хлоридів 25–40 мекв/л.

Фальш-позитивна проба має місце за наявності таких відмінних від МВ захворювань, як надниркова недостатність, нефрогенний нецукровий діабет, нефроз, синдром Моріака, гіпотиреоз, мукополісахаридоз, ектодермальна дисплазія, глікогеноз II типу, фукозидоз, тяжка дистрофія та нервова анорексія, сімейний холестаза, сімейний гіпопаратиреоїдизм, ВІЛ-інфекція.

У хворих на атипичну форму МВ потова проба може бути нормальною чи межуючою з нормою. Описані певні види мутацій в ТРБМ гені, які супроводжуються нормальною або близькою до норми концентрацією хлоридів поту.

Таким чином, позитивна потова проба в більшості випадків у разі наявності хоча б одного клінічного прояву МВ підтверджує діагноз. Але негативна потова проба не означає відсутності МВ у хворого.

Ідентифікація двох мутацій в ТРБМ гені.

Мутаційний аналіз проводиться в спеціалізованих лабораторіях. В якості матеріалу для одержання ДНК частіше використовують кров (цільну кров з додаванням гепарину чи ЕДТА в залежності від методу виділення ДНК, чи плями крові на спеціальному фільтрувальному папері), клітини букального епітелію, для пренатальної та преімплантаційної діагностики — клітини хоріона, амніона, плаценти, кров плода, окремі бластомери. З молекул ДНК, як правило, за допомогою полімеразної ланцюгової реакції одержують багато копій, після чого аналізують наявність і вид мутацій в ТРБМ гені. Зараз відомо більше 1000 різновидів мутацій. Найчастіше зустрічається мутація, що була ідентифікована першою — DF508, набагато рідше — G542X, W1282X, N1303K, R117H та ін. Встановлення виду мутацій має не лише діагностичне (підтвердження діагнозу МВ до чи після народження хворого), але й деяке прогностичне значення (існує певна кореляція генотип — фенотип).

Хворі на МВ, що 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.

В процесі підтвердження діагнозу МВ тест по виявленню двох мутацій ТРБМ гена в обох хромосомах 7 є високо специфічним, але не дуже чутливим. Тому у разі наявності двох мутацій діагноз МВ у конкретного пацієнта вважається встановленим, а невиявлення їх не означає відсутності у хворого МВ.

Виявлення атипових форм МВ. Атиповий фенотип при МВ включає хронічне захворювання дихальної системи різної тяжкості з характерними для МВ проявами, нормальну екзокринну функцію підшлункової залози та нормальний (< 40 ммоль/л) чи межуючий з нормою вміст хлориду поту. Також до атипових форм відносять випадки, коли пацієнт має лише єдиний клінічний прояв (наприклад, панкреатит, ураження печінки, синусит та ін.). У таких хворих потрібно проводити прискіпливе клінічне, рентгенологічне та лабораторне обстеження:

1. Мікробіологічне дослідження виділень дихальних шляхів.
2. Пошуки бронхоектазів:
 - двомірна рентгенографія,
 - комп'ютерна томографія.
3. Вивчення стану параназальних синусів:
 - двомірна рентгенографія,
 - комп'ютерна томографія.
4. Кількісне дослідження зовнішньосекреторної функції підшлункової залози за рівнем еластази калу.
5. Обстеження статевих органів у чоловіків:
 - спермограма,
 - урологічне обстеження,
 - ультрасонографія,
 - біопсія придатку яєчка.
6. Виключення інших захворювань:
 - алергічних,
 - зумовлених порушеннями імунітету,
 - зумовлених порушеннями структури та функції в'язкого епітелію,
 - інфекційних.

Підсумковий діагностичний алгоритм МВ. Для більшості пацієнтів з МВ діагноз передбачається у разі наявності однієї або більше характерних клінічних змін чи захворювання на МВ сібсів. Аномальна функція ТРБМ гена звичайно документально підтверджується позитивними результатами двох тестів про підвищену концентрацію хлоридів поту, які проведені в окремі дні, чи ідентифікацією двох МВ мутацій. Підтвердження клінічного діагнозу МВ продовжує потребувати додаткових зусиль у випадку, коли пацієнт має типові або атипові зміни фенотипу, але не підтверджена дисфункція ТРБМ гена.

Основні засади базисної терапії.

1. Панкреатична недостатність зумовлена морфологічними незворотними змінами в екзокринній частині підшлункової залози (кістофіброз) і потребує проведення протягом всього життя хворого постійної, достатньої, адекватної замісної ферментотерапії.

2. Первинні порушення процесів травлення у хворих на МВ носять переважно характер мальдигестії, а вже вторинно виникають явища мальабсорбції. Тому закономірним є позитивний ефект застосування у хворих на МВ лікувальних сумішей, які містять амінокислоти або білок глибокого гідролізу, тригліцериди, жирні кислоти з середньою довжиною ланцюга і моносахариди.

3. Зміни в підшлунковій залозі хворих на МВ, за деяким виключенням, не носять характеру запальних, тому ці пацієнти потребують не зменшення в щоденному раціоні вмісту жирів, білків, вуглеводів, а їх розщеплення ферментами. Дієтичне харчування хворих на неускладнений МВ не потребує ніяких обмежень в асортименті продуктів та способі їх приготування.

4. Високий вміст іонів натрію і хлору в поті хворих призводить до надмірних, а в деяких випадках до катастрофічних втрат цих макроелементів. Додаткове введення солі з їжею при МВ щоденно є обов'язковим.

5. Хворі на МВ народжуються з макроскопічно непошкодженими легеньми, в той час як 90% із них помирають від порушень дихальної системи чи їх ускладнень. Це перетворення зумовлене постійним виділенням бронхіальними залозами густого, в'язкого секрету, який порушує мукоціліарний кліренс. Виникає хибне коло: застій слизу — обструкція — запалення — інфекція — гіперсекреція слизу. Для недопущення формування хибного кола потрібно постійно розріджувати і видаляти слиз із бронхів.

6. Приєднання до запального процесу в дихальній системі високопатогенної мікрофлори, схильної до постійної колонізації, вимагає застосування ефективних антибіотиків не при загостренні захворювання, а регулярно, плановими курсами.

7. Загущення і застій жовчі, схильність до утворення конкрементів в жовчовидільній системі у хворих на МВ потребує застосування жовчогінних та гепатопротекторних засобів.

8. Аліментарні причини дефіциту вітамінів, в першу чергу жиророзчинних, та мікроелементів зумовлюють необхідність постійного застосування полівітамінних препаратів.

9. Лікування хворих доцільно проводити в амбулаторних умовах під наглядом та контролем за правильністю виконання рекомендацій лікарів регіональних центрів МВ, у разі тяжкого стану, виникненні ускладнень, необхідності проведення внутрішньовенної терапії — в стаціонарі, який має досвід лікування хворих на МВ, чи в спеціалізованому відділенні.

Базисна терапія хворих на МВ

1. Дієта. Рекомендовано одержання за добу 35–45 % калорій за рахунок жирів, 15 % — білків, 45–50 % — вуглеводів. Загальна кількість білків, жирів (переважно рослинного походження) в денному раціоні повинна становити 100 % від належних за віком, вуглеводів — 125 %. Додатково приймають сіль (NaCl):

діти віком до 3 років — 2–3 г/добу, більше 3 років — 3–5 г/добу. В жаркому кліматі, при гіпертермії, посиленому фізичному навантаженні та потовиділенні слід підвищити дозу солі. Особливості харчового режиму — продукти не повинні бути знежиреними; регулярний прийом їжі з достатньою перервою між ними; бажано прийом їжі вночі (1–2 рази); достатня кількість грубої клітковини. У разі необхідності застосовується агресивне годування за допомогою назо-гастрального зонду або гастростоми.

2. Замісна ферментотерапія, що супроводжує **кожний** прийом їжі, з використанням мікрогранульованих ферментів підшлункової залози в ентеросолюбильній оболонці (креон).

Добова доза вираховується за рівнем ліпази — 1–10 000 од/кг маси/день в залежності від ступеня зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози і розподіляється на кожний прийом їжі з урахуванням кількості та якості (особливо вмісту жиру) їжі. Корекція дози проводиться до відсутності нейтрального жиру в копрограмі або за результатами визначення коефіцієнту засвоєння жиру в 72-годинній колекції калу. Не рекомендується застосування висококонцентрованих ферментів дітям до 6 років.

3. Використовують спеціальні лікувальні суміші (Прегестіміл, Пепті-Юніор, тощо): у дітей раннього віку — як основний чи допоміжний продукт харчування, у дітей старшого віку та дорослих — як додатковий продукт, бажано на нічне годування. Доза визначається в залежності від віку і ступеню дефіциту маси тіла. При прийомі суміші не потрібно застосовувати панкреатичні ферменти.

4. Жовчогінні препарати — хологогум, холефлюкс, суміші трав з жовчогінним ефектом, тощо.

При холестази, холелітази — урсоедоксихолева кислота у дозі 10 мг/кг/день протягом 6–24 місяців до зменшення або зникнення конкрементів. У разі відсутності ефекту через 12 місяців — лікування відміняється.

У випадку появи клінічних та УЗ ознак цирозу печінки — S-аденозіл-L-метіонін (гептрал) у дозі 20 мг/кг/день; початковий курс в/в — 10–14 днів, потім перорально в тій же дозі — 10–20 днів. Курс повторюють 2–3 рази на рік.

5. Муколітики — постійно, або з перервами в декілька днів, але не більше 7.

N-ацетилцистеїн (Ацетилцистеїн-ФС) — дітям віком до 2 років — до 150 мг/добу, 2–6 — до 300 мг/добу; 6–10 — 450 мг/добу; 10 років і більше — 600 мг/добу.

S-карбометилцистеїн — дітям віком 2–6 років до 750 мг/добу, старші 6 років — до 1500 мг/добу.

Амброксолу гідрохлорид — дітям віком до 2 років — до 15 мг/добу, 2–5 — до 22 мг/добу, 5–12 — до 45 мг/добу, 12 років і більше — до 150 мг/добу.

Можливо поєднання амброксолу гідрохлориду з ацетилцистеїном або з карбоцистеїном. При прийомі ацетилцистеїну разом з антибіотиками потрібен інтервал між ними в 2 години. Амброксолу гідрохлорид навпаки посилює дію антибіотиків, тому їх слід застосовувати одночасно.

Вище наведені муколітики призначають перорально, в інгаляціях та парентерально, гіпертонічний розчин солі (3 або 6%) — в інгаляціях. Кожний хворий повинен мати індивідуальний інгалятор (небулайзер) типу Pari-Boy або Pari-Unior.

У випадку меконіального ілеуса призначають перорально до 30 мл 20% розчину ацетилцистеїну на добу за 3–4 прийоми, в клізмі — до 50 мл 20% розчину, розведеного в 50 мл води.

6. Фізичні методи видалення розрідженого за допомогою муколітиків харкотиння: вібраційний масаж, перкусія, контактне дихання в дренажному положенні; техніка очищення дихальних шляхів — активний цикл дихальної техніки, аутогенний дренаж, позитивний тиск на видиху, дихання з флатером, дозований подовжений видих з опором губами, та ін.; спеціальні вправи, стрибки на батуті, вправи на м'ячі.

Фізичні методи мобілізації та видалення слизу проводяться щоденно самим хворим або його батьками, або за участю фахівців, у разі потреби — 2–3 рази на добу за індивідуальними схемами.

7. Антибіотикотерапія. При виборі антибіотика враховують результати мікробіологічних досліджень слизу з дихальних шляхів.

У разі наявності *S. aureus* перевага віддається амоксициліну з клавулановою кислотою, цефуроксиму, аміноглікозидам, а також застосовується ко-тримоксазол.

У разі наявності *P. aeruginosa* найбільш ефективні ципрофлоксацин, цефтазидим, тобраміцин (інгаляційно чи парентерально), коліміцин, імipенем та ін.

У разі встановлення факту колонізації дихальних шляхів *S. aureus* та *P. aeruginosa* бажано планове проведення курсів ципрофлоксацину чи аміноглікозидів, чи поєднання цефалоспоринов III покоління з аміноглікозидами. Хороший ефект показують довготривалі курси тобраміцину в інгаляціях.

8. Комплекси полівітамінів, які містять водорастворимі вітаміни і мінерали (Se, Mo, Zn). Карнітіна гідрохлорид.

Профілактика МВ. При плануванні народження дитини в сім'ї, де вже є чи була хвора на МВ дитина, необхідно провести молекулярний аналіз з встановленням типу мутацій в ТРБМ гені у хворої дитини та у обох членів подружньої пари. У випадку встановлення двох мутацій ТРБМ гена у хворого можлива пренатальна або передімплантаційна діагностика генотипу майбутньої дитини з народженням здорових дітей гомозиготних по нормальному алелю та гетерозиготних носіїв мутації.

У випадку ідентифікації лише однієї з двох мутацій, сім'я вважається напівінформативною і їй рекомендується додаткове проведення досліджень за допомогою ПДРФ-аналізу. Якщо і цей метод не підвищує інформативність сім'ї, рекомендується народження лише дитини, яка не несе патологічний ген навіть в гетерозиготному стані, або потрібне дослідження активності ферментів амніотичної рідини для виявлення хворого на МВ плоду.