European Cystic Fibrosis Society

МУКОВИСЦИДОЗ В ПЕРВЫЕ ГОДЫ ЖИЗНИ

Редакторы
Крис де Бек (Kris De Boeck) и Кевин У. Саузерн (Kevin W. Southern)
Июнь 2018 года

European Cystic
Fibrosis Society

THE EARLY CYSTIC FIBROSIS YEARS
МУКОВИСЦИДОЗ В ПЕРВЫЕ ГОДЫ ЖИЗНИ

Редакторы
Крис де Бек (Kris De Boeck) и Кевин У. Саузерн (Kevin W. Southern)
Июнь 2018 года

КНИГА ПЕРЕВЕДЕНА И ИЗДАНА
БЛАГОТВОРИТЕЛЬНЫМ ФОНДОМ «ОСТРОВА»
WWW.OSTROVARU.COM

УДК 616-008.9
ББК 54.12
М90

Перевод на русский: Киготко О.В.
Научный редактор перевода: Орлов А. В., к.м.н., доцент кафедры педиатрии СЗГМУ им. Мечникова, зав.отд. СПб ГБУЗ «ДГБ им. Святой Ольги», детский центр по лечению муковисцидоза, Санкт-Петербург

Корректор: Гутман Т. Ю.

Европейское общество муковисцидоза (European Cystic Fibrosis Society)
М90 Муковисцидоз в первые годы жизни. – СПб., 2021. – 279 с.: ил.
ISBN 978-5-6042518-6-7

В ранние годы жизни с муковисцидозом закладывается фундамент здоровья в будущем. Слова доктора «у вашего ребенка муковисцидоз» полностью переворачивают жизнь семьи. Чем раньше диагностирован муковисцидоз, тем лучше, тогда для врача и семьи быстро становится ясна сущность этого заболевания, его лечение и перспективы развития. К счастью, в Европе и России широкое распространение получил неонатальный скрининг, благодаря которому большинству пациентов муковисцидоз диагностируется в течение первого года жизни. Эта книга предназначена для медицинских работников, но она также будет очень полезна для родителей и других заинтересованных лиц.

Благодарим семьи, предоставившие фото детей для обложки книги
12+ (В соответствии с Федеральным законом от 29 декабря 2010 г. №436-ФЗ.)
Права на издание получены по соглашению с European Cystic Fibrosis Society
Вся данная книга или любая ее часть не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме графическими, электронными или механическими средствами, включая ксерокопирование, информацию на перфоленте и документальное представление, без предварительного письменного разрешения издательства.
Для некоммерческого использования

ISBN 978-5-6042518-6-7

© 2018 Европейское общество муковисцидоза (European Cystic Fibrosis Society; ECFS)
Все права защищены.
Верстка, производство: ООО «Графо и компания»

СОДЕРЖАНИЕ

БЛАГОДАРНОСТИ 2

АВТОРЫ **4**

ВСТУПИТЕЛЬНОЕ СЛОВО **9**

ПРЕДИСЛОВИЕ **10**

ВВЕДЕНИЕ **11**

ГЛАВА 1 Как скрининг новорожденных с помощью анализа крови методом сухой капли влияет на диагностику и благополучие детей дошкольного возраста, больных МВ *Анна Мунк (Anne Munck), Стефания Бью (Stephanie Bui), Серджио Отери (Sergio Oteri), Карло Кастеллани (Carlo Castellani)* **14**

ГЛАВА 2 Если скрининг на МВ дал положительный результат: поддержка семей в первые годы *Мэнди Брион (Mandy Bryon) и Одри Тлачек (Audrey Tluczek)* **26**

ГЛАВА 3 Младенцы с неясным диагнозом после скрининга новорожденных на муковисцидоз *Клемент Л. Рен (Clement L. Ren) и Кевин У. Саузерн (Kevin W. Southern)* **46**

ГЛАВА 4 Проблемы проведения потовой пробы у детей *Юрг Барбен (Jurg Barben), Франсуа Вермулен (François Vermeulen)* **60**

ГЛАВА 5 Питание в первый год жизни — закладываем фундамент на будущее *Рут М. Уотлинг (Ruth M Watling) и Крис Смит (Chris Smith)* **72**

ГЛАВА 6 Осложнения, связанные с питанием, у детей с муковисцидозом в раннем возрасте *Хила Эльяшар-Аарон (Hila Elyashar-Earon), Майкл Вильшански (Michael Wilschanski)* **98**

ГЛАВА 7 Получение посевов из дыхательных путей у детей дошкольного возраста с муковисцидозом *Джонатан Коген (Jonathan Cogen), Рауль Дж. Томас (Rahul J Thomas), Клер Вейнрайт (Claire Wainwright), Маргарет Розенфельд (Margaret Rosenfeld)* **110**

ГЛАВА 8 Оценка функции дыхательных путей у детей дошкольного возраста с муковисцидозом *Кэтрин Рэмси (Kathryn Ramsey), Оливер Фукс (Oliver Fuchs) и Флориан Синджер (Florian Singer)* **122**

СОДЕРЖАНИЕ

ГЛАВА 9 Радиологические исследования легких у детей дошкольного возраста с муковисцидозом *Лена П. Тиа (Lena P Thia), Элистейр Д. Колдер (Alistair D Calder), Харм Э.В.М. Тидденс (Harm AWM) Tiddens* **134**

ГЛАВА 10 Микробиология дыхательных путей в дошкольном возрасте — ничего изменить нельзя? *Алан Р. Смит (Alan R Smyth) и Мэтью Харлей (Matthew Hurley)*..... **150**

ГЛАВА 11 Очищение дыхательных путей и двигательная активность в дошкольном возрасте *Мэгги Мак-Илвейн (Maggie McIlwaine), Памела Мак-Кормак (Pamela McCormack) и Николь Ли Сон (Nicole Lee Son)*..... **164**

ГЛАВА 12 Доставка аэрозольных лекарственных средств при терапии младенцев и детей дошкольного возраста, больных муковисцидозом *Феликс Ратьен (Felix Ratjen) и Джонатан Х. Рэймент (Jonathan H Rayment)* **180**

ГЛАВА 13 Проблемное поведение и страхи у детей дошкольного возраста, больных муковисцидозом *Анна Элдертон (Anna Elderton), Ким ван де Лоо (Kim van de Loo), Труди Хеверманс (Trudy Havermans) и Дорис Штааб (Doris Staab)*..... **198**

ГЛАВА 14 Подсластить пилюлю: как давать лекарства маленьким детям с муковисцидозом *Ханна Батчелор (Hannah Batchelor), Антония Хаг (Antonia Hug) и Эндрю Лилли (Andrew Lilley)*..... **214**

ГЛАВА 15 Необычные осложнения у детей дошкольного возраста, больных муковисцидозом *Элке де Вахтер (Elke De Wachter), Лена Хьельте (Lena Hjelte) и Сайел Делманс (Siel Daelmans)*..... **222**

ГЛАВА 16 Безопасные клинические исследования, соответствующие этическим критериям, у детей дошкольного возраста с муковисцидозом *Крис де Бек (Kris De Boeck), Сильке ван Конингсбругген-Ритчел (Silke van Koningsbruggen-Rietschel)*..... **242**

ГЛАВА 17 Специфическая терапия для разных типов мутаций у детей дошкольного возраста с муковисцидозом *Ребекка Добра (Rebecca Dobra), Ивонна Пранке (Iwona Pranke), Джейн Дэвис (Jane Davies) и Изабель Серме-Гауделус (Isabelle Sermet-Gaudelus)*..... **258**

АВТОРЫ

Алан Р. Смит (Alan R. Smyth), MA, бакалавр медицины и хирургии, член Королевского колледжа врачей, дипломированный врач, член Королевской коллегии педиатрии и здоровья детей
Академический отдел охраны здоровья детей, Ноттингемский университет

Элистер Д. Колдер (Alistair D. Calder), член Королевской коллегии рентгенологов
Отделение радиологии, детская больница на Грейт-Ормонд-Стрит, Общественный фонд Национальной системы здравоохранения (NHS), Лондон, Великобритания

Эндрю Лилли (Andrew Lilley), MPharm, член Королевского фармацевтического общества Великобритании, свидетельство о постуниверситетском образовании IPPharmClinDipPharm (ASTEM)
Детская больница Олдер-Хей, Ливерпуль

Анна Элдертон (Anna Elderton), BSc, MPhil, DClinPsych
Оксфордская группа по муковисцидозу у детей, Оксфордская детская больница, Оксфордские университетские клиники, Общественный фонд Национальной системы здравоохранения (NHS), Оксфорд, Великобритания

Анна Мунк (Anne Munck), дипломированный врач
AFDPHE (Association Française Pour Le Dépistage Et La Prévention Des Handicaps De L'Enfant); Центр по лечению муковисцидоза, клиника Роберта Дебре (Robert Debre), государственная сеть лечебных учреждений Парижа (Assistance Publique-Hopitaux de Paris; AP-HP), университет имени Дени Дидро в Париже, Париж, Франция

Антония Хаг (Antonia Hug)
Специалист по написанию курсовых и дипломных работ и пациентка с МВ

Одри Тлачек (Audrey Tluczek), PhD, дипломированная медсестра, член Американской академии среднего медицинского образования (FAAN)
Университет Висконсин-Мэдисон, факультет сестринского дела, США

Карло Кастеллани (Carlo Castellani), дипломированный врач
Центр муковисцидоза, Интегрированная университетская клиника семейной медицины (Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata), Верона, Италия; Центр муковисцидоза, Институт Гаслини, Генуя, Италия, и Центр муковисцидоза, Интегрированная университетская клиника семейной медицины (Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata), Верона, Италия

Крис Смит (Chris Smith), RD, BSc (Hons)
Александровская королевская детская больница, Брайтон, Великобритания

АВТОРЫ

Клер Вейнрайт (Claire Wainwright), MBBS, MRCP (Великобритания), член Королевской австралийской коллегии врачей общей практики (FRACP), дипломированный врач, член австралийской Академии здравоохранения и медицинских наук (FAHMS)
Детская больница Леди Чиленто, Южный Брисбен, Австралия, и Квинслендский университет, Австралия

Клемент Л. Рен (Clement L. Ren), дипломированный врач, MBA
Университет Индианы и детская больница имени Райли, Индианаполис, штат Индиана, США

Дорис Штааб (Doris Staab), дипломированный врач, PhD
Больница университета Шарите в Берлине, отделение детской пульмонологии и иммунологии, Центр муковисцидоза Кристианы Херцог

Элке Де Вахте (Elke De Wachte), дипломированный врач, PhD
Отделение детской пульмонологии и центр МВ, Брюссельская университетская клиника (Universitair Ziekenhuis Brussel), Брюссельский свободный университет (Vrije Universiteit Brussel), Брюссель, Бельгия

Феликс Ратьен (Felix Ratjen), дипломированный врач, PhD, член Королевской коллегии терапевтов Канады (FRCPC)
Подразделение респираторной медицины отделения педиатрии и трансляционной медицины, научно-исследовательский институт, детская больница, кафедра педиатрии университета Торонто

Флориан Синджер (Florian Singer), дипломированный врач, PhD
Отделение детской респираторной медицины кафедры педиатрии, больница Inselspital, Бернская университетская клиника, Бернский университет, Берн, Швейцария

Франгуа Вермолен (Frangois Vermeulen), дипломированный врач, PhD
Подразделение респираторной медицины и Центр МВ, детская университетская клиника, Левен, Бельгия

Ханна Батчелор (Hannah Batchelor), BSc, PhD
Фармацевтический факультет, Бирмингемский университет, Великобритания

Харм А. У. М. Тидденс (Harm A.W.M. Tiddens), дипломированный врач, PhD
Детская больница Эразма МС - Софии, Роттердам, Нидерланды

Хайла Элиашар-Эрон (Hila Elyashar-Earon), RD, MPM
Центр МВ, Медицинский центр «Хадасса» (Hadassah Hebrew University Medical Center), Иерусалим, Израиль

Изабель Фажак (Isabelle Fajac), дипломированный врач, PhD
Университет Париж Декарт, государственная сеть лечебных учреждений Парижа (Assistance Publique-Hopitaux de Paris; AP-HP), Париж, Франция

СПИСОК АВТОРОВ

Изабель Серме-Гауделус (Isabelle Sermet-Gaudelus), дипломированный врач, PhD
Госпитальный центр Неккер-Анфан-Маляд, INSERM U1151, Институт Неккер-Анфан-Маляд, Париж, Франция

Ивонна Пранке (Iwona Pranke), PhD
Институт Неккер-Анфан-Маляд, Париж, Франция

Жаклин Нурдек (Jacquelien Noordhoek), MA, MSc
Президент Европейского общества МВ

Джейн Девис (Jane Davies), MB ChB, Член Королевской коллегии врачей, дипломированный врач
Имперский колледж Лондона и Королевская больница Бромптона и больница Харфилда Общественного фонда Национальной системы здравоохранения, Лондон, Великобритания

Джонатан Коген (Jonathan Cogen), дипломированный врач, MPH
Детская больница Сиэтла, Вашингтонский университет, Сиэтл, штат Вашингтон, США

Джонатан Х. Реймент (Jonathan H. Rayment), дипломированный врач, CM, MSc, член Королевской коллегии терапевтов Канады
Детская больница пров. Британская Колумбия, отделение респираторной медицины, Ванкувер, Канада

Йорг Барбен, дипломированный врач, профессор, д-р медицинских наук
Детская больница Восточной Швейцарии, отделение детской пульмонологии и центр муковисцидоза, Санкт-Галлен, Швейцария

Кэтрин А. Ремсей (Kathryn A. Ramsey), PhD
Детская респираторная медицина, отделение педиатрии, Inselspital, больница университета Берна, университет Берна, Берн, Швейцария

Кевин У. Саузерн (Kevin W. Southern), BMBC, PhD
Кафедра женского и детского здоровья Ливерпульского университета

Ким ван де Лоо (Kim van de Loo), MSc, медицинский психолог
Медицинский центр Университета Неймегена имени святого Радбода Утрехтского, Научно-исследовательский институт здоровья имени святого Радбода Утрехтского, кафедра медицинской психологии, детская больница Амалии университетского медицинского центра (Radboudumc), Неймеген, Нидерланды

Крис Де Бек (Kris De Boeck), дипломированный врач, PhD
Левенский справочный центр МВ, кафедра детской пульмонологии и инфекционных заболеваний, университетская больница Gasthuisberg и Левенский университет, Левен, Бельгия

СПИСОК АВТОРОВ

Лена Хьелте (Lena Hjelte), дипломированный врач, PhD
Стокгольмский центр МВ, Каролинская университетская больница в Худдинге, Каролинский институт, Стокгольм, Швеция

Лена П. Тиа (Lena P Thia), врач-исследователь, MSc, член Королевской коллегии по педиатрии и детскому здоровью
Детская больница Уэльса, Кардифф, и университет Кардиффа

Мэгги П. Мак-Илвейн (Maggie P McIlwaine), член Общества профессиональных физиотерапевтов, PhD
Детская больница провинции Британская Колумбия, Центр муковисцидоза, Ванкувер, Канада

Мэнди Брайон (Mandy Bryon), медицинский психотерапевт
Детская больница на Грейт-Ормонд-стрит, Лондон, Великобритания, и Университетский колледж Лондонского института здоровья детей, Лондон, Великобритания

Маргарет Розенфельд (Margaret Rosenfeld), дипломированный врач, магистр общественного здравоохранения
Медицинский факультет Вашингтонского университета и детская больница Сиэтла, США

Мэтью Харли (Matthew Hurley), BSc (диплом с отличием) MB BCh, член Королевской коллегии педиатрии и здоровья детей (MRCPCH) PhD
Ноттингемская детская больница, Ноттингем, Великобритания

Михаэль Вилшански (Michael Wilschanski), MBBS
Отделение детской гастроэнтерологии, Медицинский центр Хадасса Иерусалимского университета, Иерусалим, Израиль

Николь Ли Сан (Nicole Lee Son), BScPT
Детская больница провинции Британская Колумбия, Центр муковисцидоза, Ванкувер, Канада

Оливер Фукс (Oliver Fuchs), дипломированный врач, PhD
Университетская детская больница Inselspital кафедры детской респираторной медицины Бернского университета, Берн, Швейцария

Памела Мак-Кормак (Pamela McCormack), член Общества профессиональных физиотерапевтов (MCSP) и Общества по радиологической защите (SRP)
Детская больница Олдер-Хей, отделение физиотерапии, Ливерпуль, Великобритания

Рауль Дж. Томас (Rahul J. Thomas), MBBS
Детская больница Леди Чиленто, Южный Брисбен, Австралия, и Центр исследований детского здоровья, Южный Брисбен, Австралия

СПИСОК АВТОРОВ

Ребекка А. Добра (Rebecca A. Dobra), BMedSci (диплом с отличием), BMBS, член Королевской коллегии по педиатрии и детскому здоровью (MRCPCH)
Национальный институт кардиологии и пульмонологии, Королевский колледж Лондона и отделения муковисцидоза для взрослых и детей Королевской больницы Бромптона, Лондон, Великобритания

Рут М. Уотлинг (Ruth M. Watling), BSc, RD
Отделение диететики, Детская больница Олдер-Хей Общественный фонд Национальной системы здравоохранения (NHS), Ливерпуль, Англия

Серджио Отери (Sergio Oteri)
Мессинский университет – кафедра экспериментальных и клинических исследований, Мессина, Италия

Сиэль Делеманс (Siel Daelemans), дипломированный врач
Кафедра детской пульмонологии и центр МВ, больница Universitair Ziekenhuis Brussel, Брюссельский свободный университет, г. Брюссель, Бельгия

Силкеван Кенингсбругген-Рицхель (Silkevan Koningsbruggen-Rietschel), дипломированный врач, PhD
Центр муковисцидоза, детская больница, Кельнский университет, Кельн, Германия

Стефани Бью (Stephanie Bui), дипломированный врач
Университетская больница Бордо, детский центр муковисцидоза (CRCM), клинический исследовательский центр (CIC 1401), Франция

Труди Хаверманс (Trudy Havermans), PhD
Центр МВ, больница Левенского университета, Левен, Бельгия

ВСТУПИТЕЛЬНОЕ СЛОВО

Европейское общество муковисцидоза (European Cystic Fibrosis Society, ECFS) считает своим долгом разработку справочных ресурсов. Уже были успешно опубликованы две книги, в которых освещены клинические вопросы: «Вопросы и проблемы оказания медицинской помощи подросткам, больным муковисцидозом» в 2012 году и «Долга жизнь с муковисцидозом» в 2015 году.

Мы рады продолжить эту традицию и решили посвятить эту книгу первым годам жизни с муковисцидозом (МВ), так как этот период определяет всю дальнейшую жизнь больного. Давно известно, что ранняя диагностика и лечение МВ определяет дальнейший исход для здоровья. Это особенно верно в связи с появлением новых возможностей лечения, нацеленных на коррекцию основного дефекта белка CFTR, которая стала доступной для самых маленьких пациентов.

Европейское общество муковисцидоза поздравляет Крис де Бек и Кевина Саузерна, которые провели огромную работу по привлечению профильных специалистов со всего мира для совместного создания настоящего руководства. Мы надеемся, что оно будет полезным для тех, кто ухаживает за такими пациентами не только в первые годы жизни, но и в более старшем возрасте, и поможет улучшить медицинскую помощь больным МВ.

Европейское общество муковисцидоза с радостью представляет книгу «Муковисцидоз в первые годы жизни»всем членам ECFS.

Изабель Фаджак,
президент Европейского общества муковисцидоза

ПРЕДИСЛОВИЕ

Муковисцидоз (МВ) — это сложное мультиорганное заболевание, которое лечат огромным количеством самых разных препаратов. И диагностика, и лечение оказывают сильнейшее влияние на жизнь самого пациента и на жизнь тех, кто о нем заботится и оказывает медицинскую помощь. Лекарственная терапия влияет на психосоциальное состояние ребенка и родителей, которое, в свою очередь, отражается на результатах лечения.

В ранние годы жизни с муковисцидозом мы закладываем фундамент здоровья в будущем. Хотя мы быстро начинаем понимать сущность этого заболевания, его лечение и перспективы развития, слова «у вашего ребенка муковисцидоз» полностью переворачивают нашу жизнь, которая уже никогда не станет прежней.

Чем раньше диагностирован МВ, тем лучше. К счастью, скрининг новорожденных (СН) получил широкое распространение в Европе. Эти инициативы поддерживает организация «МВ Европа» (CF Europe). Но скрининг — это только начало. Он дает результат лишь при высоком качестве медицинской помощи, ведь именно она определяет продолжительность жизни и состояние людей с МВ. Кроме того, важны объединенные усилия медиков и представителей пациентов.

Я сама никогда не забуду, как повлиял этот диагноз на нас как родителей, на воспитание ребенка с МВ и на других моих детей. Мы старались обеспечить нашему ребенку как можно лучший уход. Нам сказали, что очень важен хороший алиментарный статус, но стремление контролировать этот статус чуть не спровоцировало у ребенка расстройство пищевого поведения. Крайне важно понимать подобные механизмы, обмениваться информацией и получать разъяснения.

Эта книга предназначена для медицинских работников, но я считаю, что она очень полезна как для родителей, так и для других заинтересованных лиц. Это пособие поможет детям с МВ и их родителям получить наилучшие рекомендации и медицинскую помощь.

Жаклин Нордхёк (Jacquelien Noordhoek),
председатель европейского комитета по МВ

ВВЕДЕНИЕ

Первые годы жизни формируют наши представления о себе, образ мыслей и поведение. Для людей с муковисцидозом (МВ) и их родных эти годы крайне важны, поскольку именно в этот период закладывается фундамент для здоровья в будущем. Навыки, приобретенные в дошкольном возрасте, оказывают глубокое влияние на последующее благополучие и качество жизни.

МВ — заболевание, ведущее к инвалидности и сокращению продолжительности жизни. Но при ранней диагностике, благодаря интенсивному наблюдению и лечению, можно отсрочить, уменьшить и даже предотвратить многие негативные последствия заболевания. Для ребенка с МВ и всей семьи важен хороший старт.

Ключевая задача команды, занимающейся лечением муковисцидоза, — обеспечить раннюю диагностику, помочь семье адаптироваться к диагнозу, обучить и поддержать родителей и помочь им сочетать комплексное лечение и счастливую семейную жизнь. Наша цель состояла в том, чтобы изложить материал в удобной и доступной форме и поддержать медицинских работников в решении этой сложной задачи. Для этого мы попросили специалистов по МВ из Европы, Америки и Австралии поделиться своими знаниями и опытом. Мы считаем, что с помощью авторов достигли своей цели.

Мы благодарны всем, кто внес свой вклад в создание этой книги, за энтузиазм и готовность делиться знаниями и опытом. Книга охватывает широкий спектр проблем, с которыми мы столкнулись при лечении младенцев и детей дошкольного возраста. В ней рассказывается о скрининге новорожденных и о том, как научиться жить с диагнозом МВ. Ряд глав посвящен наблюдению и лечению пациентов с акцентом на качественное питание, профилактику и лечение бактериальных инфекций и преодоление психологических проблем. Глава о необычных осложнениях дополнена информацией об оптимальном лечении. Мы надеемся, что эта книга станет полезным справочным источником для медицинских работников и поможет им в ведении юных пациентов с МВ.

В настоящее время становятся очень важны исследования терапии основного нарушения, поэтому мы посвятили несколько глав лечению модуляторами трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR или МВТР) в дошкольном возрасте, а также методам безопасного и эффективного проведения исследований у таких пациентов. Сейчас оптимизм в этой области внушает появление специфической терапии, направленной на исправление основного дефекта в самой распространенной мутации. Эти разработки помогают шире взглянуть на необходимость обеспечить оптимальное состояние здоровья в первые годы жизни.

Мы глубоко признательны Фионе Данлеви (Fiona Dunlevy), которая специализируется на создании медицинских текстов, за то, что она обеспечила единый стиль подачи материала, и Кристин Дюбуа (Christine Dubois) — за грамотную логистику. Отдельное

спасибо Изабель Фажак (Isabelle Fajac), президенту Европейского общества муковисцидоза, и Жаклин Нордхёк (Jacquelien Noordhoek), председателю Европейского комитета по МВ, которые написали предисловия к этой книге.

Спасибо всем пациентам и их семьям, которые оказали нам честь обеспечивать им уход и медицинскую помощь. Спасибо родителям, которые позволили использовать фото своих детей для обложки книги.

Крис Де Бек и Кевин У. Саузерн,
редакторы

ГЛАВА 1

Как скрининг новорожденных с помощью анализа крови методом сухой капли влияет на диагностику и благополучие детей дошкольного возраста, больных МВ

Авторы
Анна Мунк (Anne Munck), Стефания Бью (Stephanie Bui), Серджио Отери (Sergio Oteri), Карло Кастеллани (Carlo Castellani)

Введение

По мнению мирового сообщества специалистов по муковисцидозу (МВ), скрининг новорожденных (СН) — это оптимальный подход для ранней и точной диагностики заболевания, и в ряде стран уже много лет он является обычной практикой [1]. Стратегии СН на МВ развивались параллельно с постепенным появлением биохимических и генетических методов анализа — от открытия оценки белков мекония в 1970-е годы до количественного определения иммунореактивного трипсиногена (IRT) в 1980-е и анализа мутаций в 1990-е. В последнее время некоторые стратегии включают анализ белков поджелудочной железы и/или развернутое генетическое секвенирование [2],

В настоящее время все протоколы включают множество уровней, первым из которых всегда является IRT. В связи с ограниченной специфичностью этого теста у IRT-положительных новорожденных проводят дополнительные тесты, чтобы отобрать пациентов, подлежащих дополнительному исследованию содержания хлоридов в потовой жидкости. Последовательность тестов, проводимых после определения IRT различается и зависит от региональных географических, этнических, юридических и экономических особенностей [3]. Большинство национальных программ в Европе соответствует стандартам СН ECFS и рабочей группы по СН ECFS, которые отчасти различаются по чувствительности, положительной прогностической значимости и выявлению новорожденных с неясным диагнозом [2].

В этой статье рассматривается СН при МВ, в том числе его проблемы и последствия для здоровья.

1 Влияние СН на возраст диагностики, клиническую картину, состав генотипа и распространенность МВ

Недавно был проведен сравнительный анализ пяти национальных регистров больных МВ для сравнения данных по диагностике МВ в странах, где проводится СН (Франция и Австралия), и в странах, где он не проводится (Бельгия, Нидерланды и Швеция) [4].

В анализ включены данные по детям, которые родились в 2004–2011 гг. в странах с одинаковым определением МВ. Случаи, пропущенные при СН, и случаи, диагностированные в пилотных программах СН в странах, где СН не проводится в общенациональном масштабе, в анализ не включали. В странах с СН МВ выявлялся в возрасте до двух месяцев (1,1 [0,7–1,6] месяца), в результате чего в национальных регистрах увеличилась доля детей младшего возраста по сравнению со странами, в которых СН не проводится (22,7% по сравнению с 14,3%, p<0,001). Это привело к раннему выявлению МВ у детей с достаточной функцией поджелудочной железы (19,1% по сравнению с 8,4%, p<0,001) и увеличению доли детей с неясным диагнозом (12,9% по сравнению с 3,4%, p<0,001) [5],

В странах с СН была снижена доля пациентов (p<0,001) с двумя вызывающими МВ мутациями (проект CFTR2 [6]). Во французской базе данных по СН за 2002–2016 гг. почти у половины (45%) младенцев с МВ симптомы отсутствовали, при этом у 11% имелись респираторные симптомы, а у 30% — гипотрофия [7], В странах, где СН или скрининг на носительство не проводится, подавляющее большинство случаев МВ было выявлено по характерным клиническим проявлениям и симптомам, и диагноз был поставлен позже — в среднем в возрасте 3,6 месяца [1,2–12,0] (p<0,001).

После введения СН МВ демографические характеристики регистра МВ изменились — увеличилось количество пациентов младшего возраста, пациентов с достаточной функцией поджелудочной железы и с неясным диагнозом. Необходимо руководство, определяющее, кого следует включать в регистры МВ и как анализировать соответствующие данные, особенно если такие данные используются для отслеживания или сравнительного анализа случаев с успешной терапией.

Основные тезисы: С внедрением СН популяция пациентов с МВ изменилась. Это следует учитывать при сравнительном анализе данных национальных регистров.

2 Проблемы качества при проведении потовых проб

Диагноз МВ, выявленный при СН, должен быть подтвержден исследованием содержания хлоридов в потовой жидкости, которое подтверждает дисфункцию CFTR (МВТР). В рамках недавнего международного соглашения потовые пробы проводят у всех младенцев с положительным результатом СН [8].

У многих новорожденных диагноз МВ регистрируют только на основании положительного результата СН, но эта процедура считается скрининговой, а не диагностической. Не следует ставить диагноз лишь на основе генетического анализа, поскольку возможны ошибки при маркировке карты Гатри или при выполнении СН в лаборатории, в том числе неверные интерпретации анализа ДНК или выявление двух мутаций CFTR в цис-положении (то есть на одной хромосоме) [9]. Дети в популяции, обследованной после положительного результата скрининга, младше, чем в популяции, обследованной при наличии симптомов МВ. Поэтому сбор достаточного количества потовой жидкости у первой группы детей сопряжен с техническими трудностями [10]. Чтобы решить проблемы, связанные с малым размером подмышечной впадины и

недостаточным потоотделением, полезно внедрять программы улучшения качества [11]. Эти проблемы важно решить, чтобы, в конечном итоге, количество диагнозов после появления симптомов соответствовало количеству случаев, пропущенных при СН и составляло менее 5% от общего числа больных МВ.

В недавнем исследовании при проведении систематических потовых проб у более чем 500 детей с негативными результатами СН, но с постоянным наличием респираторных симптомов, в четырех случаях (0,8%) был диагностирован муковисцидоз. Все четыре пациента страдали хроническим кашлем и периодическими легочными инфекциями. Напротив, при наличии только астматических симптомов муковисцидоз не был обнаружен ни у одного из обследованных детей. Эти данные позволяют выделить группу детей, нуждающихся в проведении потовых тестов даже при отрицательном результате СН [12].

3 Краткосрочное и долгосрочное влияние на клинический исход

СН позволяет сразу после подтверждения диагноза МВ начать профилактические и/или лечебные мероприятия нутритивного и пульмонологического характера в сочетании с регулярным наблюдением в медицинских центрах по лечению МВ [13, 14]. Даже у младенцев с бессимптомным течением или незначительными симптомами [14–16] можно улучшить нутритивный статус и отсрочить начало заболевания легких за счет нутритивной поддержки, заместительной терапии ферментами поджелудочной железы, если таковая применима, и кинезитерапии наряду с регулярными оценками дыхательной функции [13]. Продемонстрировано, что даже на фоне тяжелого генотипа исход для роста, легочных заболеваний и выживаемости в результате улучшается [15, 17, 18].

О быстром полезном эффекте нутритивной поддержки известно с начала 2000-х годов [19]. В проспективном исследовании Шофф (Shoff) и соавторы [20] показали, что более 60% детей от 1 года до 3 лет с недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы к двухлетнему возрасту набирали исходную массу тела при рождении по z-показателю. В ходе недавнего многоцентрового исследования, которое проводилось в 28 центрах МВ США, при наблюдении 231 младенца после СН в течение первого года жизни обнаружилось, что субоптимальный рост сохраняется, несмотря на нормализацию массы тела [21].

По сравнению с больными, которым диагноз был поставлен после появления симптомов, у детей, диагностированных в ходе СН, к 6 годам [15, 22] и в последующие годы [15, 23] улучшался рост, а также, благодаря раннему началу антибактериальной терапии, заболевание легких начинало прогрессировать позже, а функция легких улучшалась. Также есть сведения, что у детей, диагностированных в ходе СН, при строгом соблюдении правил борьбы с перекрестными инфекциями уменьшалось опосредованное нейтрофилами воспаление, улучшался мукоцилиарный клиренс, [15] уменьшалась хроническая колонизация бактериями [15, 16, 23] и степень тяжести поражения по рентгенологическим данным [16, 19], особенно у детей, у которых рост восстанавливался к двухлетнему возрасту [24]. Более ранние исследования продемонстрировали лучшую выживаемость [25] — к 11-летнему возрасту 94% детей, выявленных на скрининге, были живы, по сравнению с 65% детей, которым

диагноз был поставлен на основании симптомов. В более позднем исследовании, проведенном в Австралии [17], польза СН для выживаемости определена количественно. Важно отметить, что различия стали очевидными на втором десятилетии жизни и оставались выраженными в третьем десятилетии, а к 25 годам различие по выживаемости между когортами составляло 20%. Этот отложенный эффект демонстрирует важность профилактических и лечебных мероприятий в первые годы жизни.

Поскольку модуляторы CFTR (МВТР) становятся все более доступными, возможность применения этого нового метода терапии у младенцев, диагностированных на очень раннем этапе жизни может оказать существенное влияние на рост и течение заболевания.

Основные тезисы: СН помогает своевременно подключить нутритивную и пульмонологическую помощь при МВ. Кроме того, СН помогает правильно назначить специфическую терапию, направленную на определенную мутацию.

4 Неясный диагноз после СН — положительный результат скрининга на МВ, неокончательный диагноз

Нежелательным побочным результатом СН может быть выявление новорожденных, у которых результаты потовых проб и/или анализа CFTR не согласуются ни с диагнозом МВ, ни с ситуацией явного ложноположительного результата. Эти случаи неокончательного диагноза встречаются чаще, если в протокол СН включены анализы, не обладающие специфичностью к определенным мутациям, например, сканирование или секвенирование. В Европе этим детям ставят диагноз «положительный результат скрининга на МВ, неокончательный диагноз» (CF Screen Positive, Inconclusive Diagnosis, CFSPID) [5], а в Северной Америке — «CFTR-зависимый метаболический синдром» (CFTR-related metabolic syndrome, CRMS) [26]. Различие в терминах объясняется незначительным различием требований местных органов здравоохранения к определениям и классификации. Недавно международная группа по согласованию пришла к единому определению CRMS/CFSPID: младенцы с повышенным уровнем IRT при рождении и либо (а) концентрацией хлоридов в потовой жидкости ниже 30 ммоль/л и двумя мутациями CFTR, хотя бы одна из которых имеет неясные фенотипические последствия, либо (б) концентрацией хлоридов в потовой жидкости от 30 до 59 ммоль/л и одной мутацией или отсутствием мутаций CFTR, вызывающих МВ. При таком определении мутации, которые не вызывают МВ в соответствии с клиническими и функциональными данными, не должны приниматься во внимание [27], Клинические изменения при этом состоянии неопределенные и, вероятно, зависят от нескольких зависимых и независимых от CFTR вариантов, а диапазон их проявления колеблется от отсутствия признаков заболевания до фенотипа, соответствующего МВ. В иных случаях у этих индивидов может обнаружиться CFTR-зависимое расстройство, относящееся к клинической группе, связанной с мутациями в гене CFTR, но при этом им нельзя поставить диагноз МВ на основании стандартных диагностических критериев [28].

Хотя данных об исходе заболевания в долгосрочной перспективе у таких индивидов недостаточно, есть данные о благоприятном нутритивном статусе и более частом выявлении *Pseudomonas*

aeruginosa в посевах из дыхательных путей, чем у их здоровых ровесников. По данным различных источников, у 0%–37,8% из них развивается недостаточность поджелудочной железы, а у 3,7%–48%, в конечном итоге, диагностируют МВ [27].

Поскольку невозможно прогнозировать клинический исход и отдаленные последствия в каждом конкретном случае, родителям рекомендуют клиническое наблюдение, несмотря на то что в настоящий момент ребенок здоров. Такая ситуация заставляет беспокоиться о здоровье ребенка и риске получить идентичный генотип по CFTR у последующих детей. Поэтому должны быть доступными генетическое консультирование, а при необходимости — развернутый генетический анализ CFTR. Детей следует периодически обследовать в центре по лечению МВ. Такое обследование может включать измерение разности назальных потенциалов или разности кишечных потенциалов, как минимум одну повторную потовую пробу, измерение концентрации эластазы в кале, посевы мокроты и мазка из глотки. По мере необходимости можно добавить рентгенорадиологические исследования. Чтобы минимизировать риск перекрестного инфицирования с другими детьми с МВ, посещающими центр, необходимо строго соблюдать соответствующие правила.

Неизвестно, как долго следует вести клиническое наблюдение таких детей. Благоприятным прогностическим фактором является отсутствие симптомов МВ к школьному возрасту, однако нельзя исключить развитие заболевания в последующий период жизни. Такое заболевание проявится в виде CFTR-зависимого расстройства или легкой формы МВ [21].

5 Психологические последствия ранней диагностики

Заключительным этапом скрининга тысяч новорожденных становится сообщение о диагнозе МВ. Это поворотный момент для родителей ребенка, которому поставлен такой диагноз [1, 13]. Диагноз МВ коренным образом меняет отношения родителей и ребенка, и болезнь становится неотъемлемой частью жизни семьи.

Обычно родители считают СН и раннюю диагностику полезными и стремятся воспользоваться ее преимуществами и быстро начать лечение, в идеале — до появления первых симптомов [29]. Однако ранняя диагностика хронического прогрессирующего заболевания, пожизненная перспектива тяжелой болезни и страх ранней смерти вызывает беспокойство, тревогу и депрессию у родителей и остальных членов семьи [30-33]. Поэтому проблемы, связанные с сообщением диагноза, и влияние, которое ранняя диагностика оказывает на взаимоотношения родителей и ребенка, давно являются предметом горячих споров на форуме по МВ.

Стандартная психологическая модель включает пять стадий принятия неизбежного, в том числе известия о хроническом заболевании, — отрицание, гнев, торг, депрессия и принятие. Подобная последовательность эмоциональных реакций часто наблюдается у родителей после того, как им сообщают о положительном результате скрининга и потовых проб.

Медицинским работникам, которые сообщают о диагнозе, нужно знать, что восприятие такой информации и способность справиться с плохими новостями во многом зависит от первой беседы. Дело

осложняется тем, что родители растеряны, дезориентированы и напуганы неизвестностью [32].

Надежда, позитивный взгляд в будущее и доверие к медицинской помощи и к многопрофильной медицинской бригаде в числе прочих факторов зависят от первого разговора. Эмпатия, внимательное отношение и доходчивые объяснения помогают принять диагноз и осмыслить новую информацию. Техничный, отстраненный и бездушный стиль общения, напротив, травмирует родителей, мешает принять случившееся и лишает надежды на будущее. Чтобы донести информацию в позитивной и понятной форме, нужно обладать особыми коммуникативными навыками, быть достаточно осторожным и убедиться, что родители правильно восприняли и поняли сказанное. Медицинский работник, который сообщает диагноз родителям, должен полагаться не только на интуицию, здравый смысл и предшествующий опыт, но и пользоваться методичками, где подробно описано, как сообщать такую информацию.

Основные тезисы: Правильный подход к сообщению диагноза МВ, выявленного на СН, может смягчить психологическую травму.

6 Как ранняя/поздняя диагностика сказывается на взаимоотношениях родителей и ребенка

Благодаря СН в большинстве стран резко снизился средний возраст постановки диагноза МВ. Ранняя диагностика не только улучшает клинический исход, но и уменьшает стресс в период, предшествующий постановке диагноза. Таким образом СН повышает доверие к медикам и смягчает негативные эмоции. Если диагноз поставлен поздно на основании симптомов, родители часто считают, что здоровье ребенка ухудшается из-за упущенных возможностей, и испытывают тревогу, чувство вины, возмущение и недоверие к медицинскому персоналу [29].

Ранняя диагностика не исключает негативных последствий, может спровоцировать у родителей высокий уровень тревожности, депрессию, стресс и породить менее эффективный стиль общения матери и ребенка. Частые медицинские обследования, кинезитерапия, прием ферментов поджелудочной железы и аэрозольная терапия мешают матери наладить контакт с ребенком. Родители считают ребенка очень уязвимым, что порой приводит к гиперопеке [34].

Совокупность этих факторов может породить проблемы с питанием [35]. Непрерывно заботясь об алиментарном статусе младенца, родители заставляют ребенка есть, и это портит отношения между матерью и ребенком. Из-за этого проблемы с питанием принимают затяжной характер и могут сохраняться до подросткового или взрослого возраста [36, 37]. С другой стороны, своевременные и правильные изменения рациона после ранней диагностики улучшают алиментарный статус и повышают качество жизни, что в свою очередь упрощает принятие своего тела и облегчает жизнь в последующие годы [38].

Реакция родителей в стрессовых ситуациях, в том числе при сообщении о диагнозе МВ, определяется рядом факторов, которые включают клинический статус младенца, социальную и семейную динамику. Люди по-разному справляются с плохими новостями и по-раз-

ному привыкают к ним, и это не зависит от ранней или поздней диагностики. Эти различия связаны с психологическими особенностями личности и определяются такими факторами как уязвимость индивида и семьи, стратегии преодоления трудностей и устойчивость психики [39].

Осведомленность, гибкость, тесное взаимодействие и хорошие коммуникативные навыки оказывают положительное влияние на подростков и молодежь, улучшают психологическое состояние и приверженность лечению [40].

7 Вывод

Скрининг новорожденных на МВ в настоящее время широко применяется во всем мире, что приводит к последующему улучшению исходов в отношении питания, дыхательной системы и выживаемости по сравнению с когортами пациентов, диагноз которым поставлен на основании симптомов. В ситуации положительного результата СН для подтверждения диагноза МВ необходимо проведение потовых проб. Диагноз МВ не всегда ясен, и у лиц, диагноз которых обозначен как CFSPID, симптомы МВ могут не проявиться никогда. Тем не менее, их следует направлять в центры по МВ, чтобы составить план последующего наблюдения. Данные, вносимые в регистры МВ, должны быть точными, и при их использовании для сравнительных анализов важно тщательное рассмотрение больных, включаемых в регистры МВ. Психологические аспекты, связанные с СН, включают содержание и способ сообщения о диагнозе и последствия ранней диагностики для взаимоотношений родителей и ребенка.

Рис. 1. Возможные результаты скрининга новорожденных.

Литература

[1] Castellani C, Massie J, Sontag M, Southern KW. Newborn screening for cystic fibrosis. The Lancet Respiratory medicine. 2016;4:653-61.
[2] Barben J, Castellani C, Dankert-Roelse J, Gartner S, Kashirskaya N, Linnane B, etal. The expansion an performance of national newborn screening programmes for cystic fibrosis in Europe. Journal of cystic fibrosis. 2017;16:207-13.
[3] Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, etal. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. Journal of cystic fibrosis. 2009;8:153-73.
[4] De Boeck K, Munck A, de Monestrol I, GulmansV, Lemonnier L, Middleton PG, etal. Does newborn screening influence the young cystic fibrosis cohort included in national registries? The European respiratory journal. 2017;49.
[5] Munck A, Mayell SJ, Winters V, Shawcross A, Derichs N, Parad R, et al. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. Journal of cystic fibrosis. 2015;14:706-13.
[6] CFTR2 project. Clinical and Functional Translation of CFTR. Available at: https://cftr2.org/
[7] Association frangaise pour le depistage et la prevention des handicaps de l'enfant. Annual report. 2016. Available at: http://www.afdphe.org/sites/default/files/bilan_afdphe_2016.pdf
[8] Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. The Journal of pediatrics. 2017;181s:S4-S15.e1.
[9] Bergougnoux A, Boureau-Wirth A, Rouzier C, Altieri JR Verneau F, Larrieu L, et al. A false positive newborn screening result due to a complex allele carrying two frequent CF-causing variants. Journal of cystic fibrosis. 2016;15:309-12.
[10] LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ, Jr. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. The Journal of pediatrics. 2007;151:85-9.
[11] Aqil B, West A, Dowlin M, Tam E, Nordstrom C, Buffone G, et al. Implementation of a quality improvement program to improve sweat test performance in a pediatric hospital. Archives of pathology & laboratory medicine. 2014;138:920-2.
[12] Grimaldi C, Bremont F, Berlioz-Baudoin M, Brouard J, Corvol Couderc L, et al. Sweat test practice in pediatric pulmonology after introduction of cystic fibrosis newborn screening. European journal of pediatrics. 2015;174:1613-20.
[13] Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume R et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Journal of cystic fibrosis. 2014;13 Suppl:S23-42.

[14] Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. Journal of cystic fibrosis. 2010;9:323-9.
[15] Dijk FN, Fitzgerald DA. The impact of newborn screening and earlier intervention on the clinical course of cystic fibrosis. Paediatric respiratory reviews. 2012;13:220-5.
[16] Vernooij-van Langen AM, Gerzon FL, Loeber JG, Dompeling E, Dankert-Roelse JE. Differences in clinical condition and genotype at time of diagnosis of cystic fibrosis by newborn screening or by symptoms. Molecular genetics and metabolism. 2014;113:100-4.
[17] Dijk FN, McKay K, Barzi F, Gaskin KJ, Fitzgerald DA. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. Archives of disease in childhood. 2011;96:1118-23.
[18] Coffey MJ, Whitaker V, Gentin N, Junek R, Shalhoub C, Nightingale S, et al. Differences in Outcomes between Early and Late Diagnosis of Cystic Fibrosis in the Newborn Screening Era. The Journal of pediatrics. 2017; 181:137-45.e1.
[19] Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. Pediatrics. 2001;107:1-13.
[20] Shoff SM, Ahn HY Davis L, Lai Temporal associations among energy intake, plasma linoleic acid, and growth improvement in response to treatment initiation after diagnosis of cystic fibrosis. Pediatrics. 2006;117:391-400.
[21] Leung DH, Heltshe SL, Borowitz D, Gelfond D, Kloster M, Heubi JE, et al. Effects of Diagnosis by Newborn Screening for Cystic Fibrosis on Weight and Length in the First Year of Life. JAMA pediatrics. 2017;171:546-54.
[22] Waters DL, Wilcken B, Irwing L, Van Asperen P Mellis C, Simpson JM, et al. Clinical outcomes of newborn screening for cystic fibrosis. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 1999;80:F1 -7.
[23] Tridello G, Volpi S, Assael BM, Meneghelli I, Passiu M, Circelli M. Lung function comparison between two decades in cystic fibrosis children: A single centre study. Pediatric pulmonology. 2015;50:1237-43.
[24] Lai HJ, Shoff SM, Farrell PM, Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening G. Recovery of birth weight z score within 2 years of diagnosis is positively associated with pulmonary status at 6 years of age in children with cystic fibrosis. Pediatrics. 2009;123:714-22.
[25] Dankert-Roelse JE, te Meerman GJ. Long term prognosis of patients with cystic fibrosis in relation to early detection by neonatal screening and treatment in a cystic fibrosis centre. Thorax. 1995;50:712-8. Cystic Fibrosis Foundation, Borowitz

[26] Parad RB, Sharp JK, Sabadosa KA, Robinson KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation practice guidelines for the management of infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome during the first two years of life and beyond. The Journal of pediatrics. 2009;155:S106-16.

[27] Ren CL, Borowitz DS, Gonska T, Howenstine MS, Levy H, Massie J, et al. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Metabolic Syndrome and Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis. The Journal of pediatrics. 2017;181s:S45-S51.e1.

[28] Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, Derichs N, Dodge J, Girodon et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. Journal of cystic fibrosis. 2011; 10 Suppl 2:S86-102.

[29] Merelle ME, Huisman J, Alderden-van der Vecht A, Taat F, Bezemer D, Griffioen RW, et al. Early versus late diagnosis: psychological impact on parents of children with cystic fibrosis. Pediatrics. 2003;111:346-50.

[30] Chudleigh J, Buckingham S, Dignan J, O'Driscoll S, Johnson K, Rees D, et al. Parents' Experiences of Receiving the Initial Positive Newborn Screening (NBS) Result for Cystic Fibrosis and Sickle Cell Disease. Journal of genetic counseling. 2016;25:1215-26.

[31] Glasscoe C, Lancaster GA, Smyth RL, Hill J. Parental depression following the early diagnosis of cystic fibrosis: a matched, prospective study. The Journal of pediatrics. 2007;150:185-91.

[32] Havermans T Tack J, Vertommen A, Proesmans M, de Boeck K. Breaking bad news, the diagnosis of cystic fibrosis in childhood. Journal of cystic fibrosis. 2015;14:540-6.

[33] Yilmaz O, Sogut A, Guile S, Can D, Ertan P Yuksel H. Sleep quality and depression-anxiety in mothers of children with two chronic respiratory diseases: asthma and cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis. 2008;7:495-500.

[34] TluczekA, McKechnie AC, Brown RL. Factors associated with parental perception of child vulnerability 12 months after abnormal newborn screening results. Res Nurs Health 2011;34:389-400.

[35] Opipari-Arrigan L, Powers SW, Quittner AL, Stark LJ. Mealtime problems predict outcome in clinical trial to improve nutrition in children with CF. Pediatric pulmonology. 2010;45:78-82.

[36] Grob R. Is my sick child healthy? Is my healthy child sick?: changing parental experiences of cystic fibrosis in the age of expanded newborn screening. Social science & medicine (1982). 2008;67:1056-64.

[37] Tluczek A, Clark R, McKechnie AC, Brown RL. Factors affecting parent-child relationships one year after positive newborn screening for cystic fibrosis or congenital hypothyroidism. Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP 2015;36:24-34.

[38] Shoff SM, Tluczek A, Laxova A, Farrell PM, Lai HJ. Nutritional status is associated with health-related quality of life in children with cystic fibrosis aged 9-19 years. Journal of cystic fibrosis 2013;12:746-53.

[39] Oteri SM, A.; Costa, S.; Pellegrino, S.; Saja, A. Psychological aspects of newborn screening for cystic fibrosis in Italy: risks or benefits? Journal of Cystic Fibrosis. 2017.
Tluczek A, Laxova A, Grieve A, Heun A, Brown RL, Rock MJ, et al. Long-term follow-up of cystic fibrosis newborn screening: psychosocial functioning of adolescents and young adults. Journal of cystic fibrosis. 2014;13:227-34

ГЛАВА 2

Если скрининг на МВ дал положительный результат: поддержка семей в первые годы

Авторы
Мэнди Брион (Mandy Bryon) и Одри Тлачек (Audrey Tluczek)

Введение

Цель ранней диагностики муковисцидоза (МВ) с помощью скрининга новорожденных (СН) — свести к минимуму заболеваемость и смертность. Лучший способ ведения больного МВ — это активное наблюдение и превентивное лечение. Скрининг позволяет начать действовать в соответствии с этой моделью раньше, чем возникнет существенное поражение. В согласованных руководствах по СН и стандартам лечения [1] даны четкие инструкции по проведению скрининга. Важно отметить, что в отличие от множества других медицинских руководств, в них четко сформулировано условие: «Следует выявлять возможные недостатки СН и сводить их влияние к минимуму». Любой родитель, получивший плохие новости о своем ребенке, во всех деталях помнит этот страшный момент: дурная весть обескураживает, а ее последствия сказываются еще долго. Поэтому крайне важно, чтобы руководство по СН для выявления МВ включало подробные рекомендации, как донести информацию о результате скрининга до родителей, и как это известие повлияет на процесс лечения МВ у их ребенка.

1 «Традиционная» диагностика или скрининг: почему нужно учитывать возможное влияние диагноза, поставленного на СН, на эмоциональное состояние родителей

Родители, которым сообщают диагноз ребенка в результате СН, испытывают более глубокий стресс, чем те, кто узнает о заболевании ребенка на более поздней стадии. Когда диагноз ставится «традиционным» путем (что до сих пор имеет место в ряде стран), родители, обеспокоенные состоянием младенца или ребенка более старшего возраста, в течение какого-то периода предпринимают попытки выяснить причину проблем. Когда диагноз поставлен, они ощущают облегчение и удовлетворение, считая, что выполнили свою родительскую задачу по защите ребенка. Они воспринимают работу бригады специалистов по МВ как важное продолжение этой родительской задачи.

Диагноз, поставленный на СН, ведет родителей по иному пути. У них было мало времени, чтобы заметить проблемы со здоровьем, — у многих младенцев симптомы отсутствуют или незначительны. Им казалось, что их ребенок ничем отличается от других, здоровых и благополучных, и вдруг появляется какой-то человек и оглушает их неожиданным диагнозом. Этот диагноз влияет на их планы иметь

других детей, поскольку у ребенка обнаружили серьезное, заболевание, способное сократить жизнь, хуже того, заболевание генетическое, возникшее в результате наследования определенных родительских генов. Такой диагноз подрывает их уверенность в себе и может вызвать чувство вины и личной несостоятельности [2]. В таких условиях специалисты по МВ предстают перед ними в негативном свете: ведь это люди, которые отняли у них самое прекрасное — надежду и мечты о здоровом ребенке.

Эта глава посвящена влиянию СН и последующего диагноза на родителей и взаимоотношения родителей и ребенка. Здесь даны рекомендации, как сообщить о положительном результате скрининга на МВ и построить отношения с родителями в долгосрочной перспективе. Родительский опыт и последствия диагноза проиллюстрированы высказываниями родителей и комментариями из научных исследований. Разрешение на цитирование подтверждено соответствующими независимыми комиссиями по этике.

2 Диагноз при отсутствии симптомов

На начальных этапах после диагностики родители начинают переваривать полученную информацию. Осмыслить диагноз МВ, поставленный на СН, не так-то просто. Малыш здоров, хорошо выглядит и нормально развивается. Небольшие проблемы с усвоением пищи кажутся ожидаемыми для такого возраста. Наблюдая внешне здорового малыша, родителям трудно понять, что он страдает неизлечимым заболеванием.

Наследственный характер МВ тоже создает проблему, — родители недоумевают, откуда взялись эти гены и почему про них не знали в семье раньше. Описать рецессивное наследование трудно, еще труднее понять этот процесс. Хотя родителям сообщают, что ребенок в порядке, и ранняя диагностика обеспечивает профилактику и быстрый ответ на лечение, им рекомендуют множество ежедневных процедур: профилактический прием антибиотиков, ферментозаместительную терапию, витамины и физиотерапию. Малыша регулярно, быть может еженедельно, осматривают, и он наблюдается в крупном педиатрическом центре большой многопрофильной бригадой врачей. С одной стороны, родителям советуют не волноваться, малыш здоров, а, с другой стороны, им надо выполнять ежедневные процедуры и наблюдаться у специалистов.

Процесс диагностики призван обеспечить поддержку специалистов и поддержать морально, но может породить тревогу и неуверенность. Гроб (Grob) [2008] формулирует эту дилемму родителей так: «либо мой больной ребенок здоров, либо мой здоровый ребенок болен». Это очень точно передает сомнения, которые СН вызывает у родителей [3]. Проведенный Гробом качественный анализ психологического благополучия родителей после СН на МВ показал, что неожиданный диагноз подрывает у родителей ощущение своей компетентности. Медики становятся постоянными и не всегда желанными участниками жизни семьи, независимо от того, первый это ребенок или нет, и это сказывается на послеродовом периоде. Специалисты по МВ должны понимать это, когда сообщают диагноз родителям и когда оказывают ребенку текущую медицинскую помощь.

После рождения ребенка родителей переполняет инстинктивное стремление

[4] заботиться о малыше, быть ближе к нему и пристально наблюдать за его развитием. Теория гласит, что такая забота создает узы, важные для выживания младенца. Родители обеспечивают ребенку питание и воспитание. Младенец «программирует» взрослых на удовлетворение его потребностей, он издает различные звуки или плачет, и родители не могут игнорировать эти реакции. Обнаружено, что младенцы предпочитают созерцание человеческого лица другим стимулам [5]. Ди агноз МВ угрожает инстинктивному стремлению родителей защищать своего ребенка. Когда ребенку не грозит опасность, реакции взрослого вполне прогнозируемы [6]. Таблица 1 показывает, как родители реагируют на диагноз и соответствующие действия медицинского работника.

НОРМАЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ РОДИТЕЛЕЙ НА ДИАГНОЗ МВ	РЕКОМЕНДУЕМЫЙ ОТВЕТ МЕДИЦИНСКОГО РАБОТНИКА
Потрясение и отрицание: Эта обычная первая реакция возникает от неожиданности. Родители ищут факты, подтверждающие или опровергающие диагноз.	Сохранять спокойствие, быть убедительным и при необходимости помочь родителям в поиске дополнительной информации.
Сильные эмоциональные реакции: Родители ощущают панику, беспокойство и подавленность. Некоторые говорят об ощущении беспомощности, вины и тревоги из-за того, что не знают, как помочь ребенку.	Выслушать, понять чувства родителей и рассказать им о реальном положении вещей.
Гиперопека: Тревога родителей за благополучие ребенка иногда может проявляться в чрезмерном стремлении поддерживать чистоту и избегать общественных мест.	Оценить, в какой мере такое поведение мешает семье жить, а ребенку нормально развиваться. Помочь родителям найти баланс между контролем инфекций и возможностями нормального развития.
Гнев: Гнев — это нормальная реакция в случае потери. Он может выражаться в неприязни по отношению к бригаде специалистов по МВ, в первую очередь к тем, кто имеет отношение к постановке диагноза.	Внимательно выслушать и понять чувства родителей, в доброжелательной манере обсудить их тревоги.
Избегание или уход в себя: Эта менее распространенная реакция может повлечь употребление алкоголя или других веществ. Порой один из родителей начинает избегать участия в уходе за ребенком и выполнении процедур, связанных с МВ, или пропускать визиты в клинику.	Выяснить обстановку в семье, помочь родителю справиться с реакцией на диагноз, при необходимости направить к психологу или психиатру, который назначит лечение.

Таблица 1. Нормальные реакции на диагноз МВ

Диагноз МВ, поставленный на СН, требует, чтобы родители нашли способ справиться с неожиданным неприятным известием и сформировали новое отношение к своему малышу. Кроме вопросов, на кого он похож и кем он станет, им приходится задуматься, как МВ повлияет на его будущее. Кому-то это дается труднее, кому-то легче, что иллюстрируют конкретные примеры.

Основные тезисы: СН приводит к неожиданной постановке диагноза, который оказывает глубокое влияние на психологическое состояние родителей, их чувство уверенности в себе и в своей способности успешно воспитать ребенка, а также на взаимоотношения с ребенком и на жизнь всей семьи.

2.1. Случай 1: трудности в принятии диагноза

У Сюзанны на СН был получен положительный результат на МВ. После проведения потовой пробы о диагнозе сообщили ее родителям. Неделю спустя их пригласили в клинику на «день обучения» для встречи с бригадой специалистов. Мать Сюзанны не могла принять диагноз, она твердила, что дочь здорова, у нее нет симптомов, о случаях МВ в семье неизвестно, а значит, врачи ошиблись.

Мать плакала и при этом была разгневана. Отец молчал, стараясь не встречаться взглядом с педиатром, и практически не участвовал в разговоре, даже не высказывал свою точку зрения. Мать требовала, чтобы врачи отменили диагноз, они с мужем не верят, что он правильный. Родителям сказали, что это невозможно, ребенок болен, диагноз подтвержден, и уход за Сюзанной — их обязанность.

В данном случае принять диагноз было очень трудно. Он противоречил стремлению родителей защитить ребенка и вызывал у матери потрясение, отрицание и гнев, а у отца шок и уход в себя. Казалось бы, медики должны были поднажать на родителей и убедить их, что диагноз верный. Однако куда полезнее было отнестись к родителям с пониманием и признать, что такой диагноз является тяжелым ударом. Этим родителям помогла консультация, которая укрепила их уверенность в способности воспитать свою дочь и помогла понять, что их реакция была вызвана естественной потребностью защитить собственного ребенка.

Родители чаще всего принимают диагноз МВ, но этому принятию сопутствует тревога, связанная с опасностью этого заболевания.

2.2. Случай 2: влияние МВ на отношения родителей

Родители Прии очень расстроились, узнав о диагнозе дочери, но опытные специалисты многопрофильной бригады МВ поддержали их и помогли успокоиться. Они рассказали, что в первые несколько месяцев думали в первую очередь о Прие, и лишь потом о МВ. Случившееся уже не занимало все их мысли, как в самом начале. Они сообщили о диагнозе родственникам и друзьям, которые предлагали им всяческую помощь и поддерживали морально. Прия развивалась по возрасту. Родители сумели совместить лечение с нормальной жизнью, и здоровье девочки не вызывало особых волнений.

На плановом визите в клинику отец ребенка сказал, что по его мнению жена

чересчур опекает ребенка, но не принимает никаких решений, которые снижают риски для ее здоровья. Она ждет таких решений от мужа и винит его в том, что его решения не таковы как хотелось бы ей. Например, когда они были в гостях у друзей, выяснилось, что у их ребенка ОРЗ, и мать Прии забеспокоилась, что дочь может заразиться. Когда отец не согласился с просьбой жены уйти, она очень рассердилась на него.

Этот пример показывает, что даже в сравнительно благоприятной ситуации МВ оказывает серьезное влияние на семейную жизнь. Бригада медицинского центра по лечению МВ помогла этим родителям научиться договариваться, принимая решения, полезные для ребенка, и при этом поддерживать теплые взаимоотношения.

2.3. Случай 3: эмоциональные качели после постановки диагноза МВ

В течение шести месяцев после постановки диагноза МВ Таня благополучно развивалась физически. Ее родители чувствовали уверенность в том, что могут обеспечить надлежащий уход в связи с МВ, и надеялись на будущее. В 8 месяцев у нее развилась острая респираторная вирусная инфекция, впервые потребовавшая госпитализации. Мать призналась, что «запаниковала и почувствовала себя так, словно вернулась в те дни, когда было выявлено заболевание».

Полезную альтернативу бинарной модели принятие — отрицание предлагает теория хронического горя, которая лучше объясняет постепенную адаптацию в данном примере [7]. Она предполагает, что ощущение горя и потери ограничено во времени, эмоциональные реакции на травмирующие события развиваются линейно, и, в конце концов, индивид принимает ситуацию. Если реакция на горе не смягчается со временем, это можно расценивать как патологию.

Хроническое горе определяется как «нормальныя реакция, связанная с утратой, которая носит постоянный, прогрессирующий, рецидивирующий или циклический характер» [8]. Для родителей ребенка с МВ является нормой адаптация к диагнозу и включение медицинских процедур в обычный распорядок дня, но при этом они продолжают испытывать чувство утраты. Интенсивность таких ощущений может ослабевать со временем, если ребенок чувствует себя хорошо и развивается по возрасту. Однако определенные события могу стать триггером для возвращения глубоких переживаний. Так, если состояние ребенка ухудшается и у него обостряется, к примеру, легочное заболевание, родителей снова захлестывает ощущение горя, подобное пережитому в период диагностики. Родители описывают этот процесс как эмоциональные качели, которые становятся частью их жизни.

Один из родителей описывает это так: «Ваше сердце обрывается вновь, как тогда, в первую неделю, когда был поставлен диагноз. Это случается не так часто, чтобы к этому привыкнуть, и большую часть времени вы испытываете положительные эмоции». Медицинским работникам важно признавать и учитывать индивидуальные различия в реакции на диагноз, то, как родители справляются со своими эмоциями в настоящее время, и психологическую адаптацию к факту заболевания.

МЫ НЕ ЗАБУДЕМ

Автор Лайза С. Грин
(мать двоих детей с МВ)

Мы не забудем:
Момент диагноза.
Место. Взгляды. Звуки. Запахи.
Остановившееся время. Может быть, это сон?
Мы не забудем:
Шок, неверие, ужас.
Гнев, слезы, разбитые вдребезги мечты.
Как не забудем и:
Молитвы, объятья спасающих рук.
Любовь, доброту и надежду.

2.4. Случай 4: постепенная адаптация к диагнозу МВ

После постановки диагноза Иона оставался здоровым. Его родители наладили взаимодействие с бригадой специалистов по МВ и чувствовали ее поддержку. Когда на третьем ежегодном осмотре Ионы его родителей спросили, как они справляются с МВ, мать ответила, что вспоминает путь, на который вступила после постановки первоначального диагноза.

Сначала, сказала она, ей казалось, что Иона будет оставаться здоровым, если она будет следовать медицинским рекомендациям, выполнять процедуры и оберегать сына от инфекций. Позднее она поняла, что обманывает себя, стремясь сохранить собственное психологическое здоровье. Ей пришлось признать, что МВ у ее сына — это наследственное заболевание, которое может в любой момент причинить ему вред. Она осознала, что ее задача — это борьба, в которой надо действовать на опережение. Поэтому при необходимости она проводила более интенсивное лечение и чаще консультировалась со специалистами. Она добавила, что диагноз МВ помог ей понять, что самое важное для нее в жизни — наслаждаться временем, проведенным с теми, кого она любит.

Такое отношение сродни позиции врача, который наблюдает изменения состояния пациента, делает анализы и назначает лечение. Большинство родителей способны прийти к такому принятию.

3 Психологические последствия диагностики МВ при скрининге новорожденных

Известие о том, что у ребенка серьезные проблемы со здоровьем, — травмирующее событие для родителей. Оно может вызвать потрясение, горе, чувство вины и растерянности и нанести удар по самооценке [9–11]. Отец ребенка школьного возраста с МВ, вспоминая о том, как узнал о диагнозе, который был поставлен его сыну в младенчестве, говорит, что это был «худший день в его жизни». Родители младенцев, у которых обнаружили МВ, сообщают о симптомах депрессии, тревоги и соматических жалобах [12, 13]. При СН диагноз ставится в тот момент, когда женщина предрасположена к послеродовой депрессии, которая может обостриться из-за плохих новостей. В одном из источников мать и ее супруг рассказали, как шокирующее известие о диагнозе МВ у их новорожденного ребенка на фоне послеродовой депрессии у матери породили мысли о покончить с собой и убить младенца, чтобы избежать страданий в будущем [14]. Поэтому медикам необходимо уметь распознавать признаки и симптомы послеродовой депрессии (см. Таблицу 2), и направлять семьи к психиатру для дополнительного обследования и лечения.

В руководствах по сообщению диагноза после СН основное внимание обычно уделяется цепочке контактов между лабораторией и семьей, но умалчивается о том, как и где сообщать такие новости, кто способен воспринять их лучше прочих, и какую подготовку должны пройти медики, которые сообщают о диагнозе родителям [15]. Как в пределах одной страны, так и в мире нет единого подхода к оповещению о результате СН, и иногда на то есть причины, например географическое положение. Не всегда можно унифицировать этот подход, но специалисты должны понимать, какое влияние оказывает эта информация. Как считают сами родители, тот, кто сообщает такую информацию, должен обладать специальными знаниями о МВ, чтобы убедительно изложить факты [16, 17]. Ошибки при сообщении диагноза порождают размолвки и взаимные обвинения в семейных парах, заставляют менять планы на будущее, например, в отношении последующих беременностей, и вызывают недоверие к специалистам [18]. Кроме того, желательно, чтобы медицинский работник сообщал о результатах СН и потовой пробы обоим родителям, чтобы не заставлять одного из партнеров сообщать дурные вести другому и самому описывать сложные генетические проблемы.

Если мать жалуется на симптомы депрессии, важно вовремя оказать ей квалифицированную помощь, чтобы улучшить ее душевное состояние и не допустить, чтобы депрессия отразилась на отношениях с ребенком [19]. Кроме того, некоторые родители испытывают симптомы посттравматического стресса значительно позже, чем был поставлен первоначальный диагноз [20]. Это выражается в том, что психологическая травма, нанесенная диагнозом, переживается заново, возникают отрицательные эмоции и чрезмерная настороженность по отношению к больному ребенку. Хотя очень важно выявлять семьи в состоянии сильного психологического стресса и направлять их к врачу, не менее важно признать, что горевать в такой ситуации

Для клинической депрессии характерны пять или более описанных ниже симптомов и/или нарушений социальной, профессиональной или личной деятельности. Они могут появиться во время беременности или после рождения ребенка.

- подавленное состояние большую часть дня, почти ежедневно, на протяжении по меньшей мере двух недель;
- чувство безнадежности;
- потеря интереса к занятиям, которые раньше доставляли удовольствие;
- повышение или снижение аппетита;
- увеличение или уменьшение массы тела;
- проблемы со сном (сонливость или бессонница);
- беспокойство или вялость;
- утомляемость и утрата энергии;
- чувство собственной никчемности или вины;
- проблемы с концентрацией внимания или принятием решений;
- мысли о смерти, суициде или причинении вреда другим людям.

Таблица 2. Признаки и симптомы послеродовой депрессии

нормально, побудить родителей говорить о своих чувствах и предложить им поддержку.

3.1. Влияние бригады специалистов по МВ

Эмоциональное состояние родителей и их взаимоотношения с медбригадой в значительной степени зависят от того, как медики информируют и обучают родителей после постановки диагноза. Медицинские работники должны помогать семьям на протяжении всего этого трудного периода, поскольку сильные эмоции, вызванные диагнозом, и недостаток сна при круглосуточном уходе за новорожденным, мешают родителям адекватно воспринимать информацию.

Обучение для родителей детей с МВ по уходу за ребенком подбирается с учетом потребностей конкретной семьи, здесь нет стандартного подхода на все случаи жизни. Обучающие занятия следует начать с опроса родителей, чтобы выяснить, что им больше всего хотелось бы знать, и определить задачи обучения. Медицинский работник должен выяснить запросы каждого родителя, чтобы определить, какую информацию следует сообщить прежде всего, и до какой степени вдаваться в детали. Оптимальный вариант обеспечить вовлеченность родителей, но не перегрузить их информацией — отвечать на задаваемые вопросы. Кроме прочего такой подход помогает медицинскому работнику понять, что для конкретного родителя стоит за понятием «муковисцидоз». В дальнейшем членам медбригады полезно беседовать с семьей по телефону, чтобы выяснить, как обстоят дела, и ответить на вопросы, которые появились позднее.

3.2. Взаимоотношения родитель — ребенок

Медицинским работникам важно понять, что диагноз МВ у новорожденного оказы-

вает глубокое влияние на взаимоотношения родителей и ребенка. Одна мать сказала так: «С той минуты как вы узнаете о диагнозе, ваши отношения с ребенком изменятся навсегда, в лучшую или худшую сторону». Диагноз при СН ставится в тот период, когда отношения родителей и ребенка еще только формируются, и мать с отцом только начинают узнавать и любить своего малыша.

Диагноз заставляет родителей переключить внимание и силы на процесс лечения: им нужно понять, как давать лекарства и проводить медикаментозную терапию. В некоторых случаях, особенно если беременность была не слишком желанной, выявление опасного заболевания, которое сокращает жизнь, мешает людям установить связь со своим ребенком.

Даже если эта связь сильна, диагноз МВ может подорвать у родителей чувство уверенности в себе. Медицинские работники могут мягко поддерживать развитие нормальных взаимоотношений родителей и ребенка самыми разными способами, в том числе с помощью самых простых замечаний и комментариев. Вот как можно переключить внимание с диагноза на самого ребенка:

- При первой встрече с семьей улыбайтесь, проявляйте теплоту, поздравьте родителей с появлением нового члена семьи. Помните, первое впечатление самое важное! Даже десятки лет спустя родители будут помнить ваши первые беседы.
- Смотрите на ребенка, не думая о его диагнозе. Говорите о том, что видите, например: «Какой замечательный малыш!» «Какие у него прекрасные кудрявые волосы!»
- Поддерживайте у родителей ощущение связи с ребенком, например: «Как вы думаете, на кого он похож?», «Какое у него [редкое, красивое, необычное] имя!»
- Комментируйте поведение ребенка, давая понять, что его реакции вполне нормальны. К примеру, если малыш громко плачет, когда вы выполняете какие-либо медицинские манипуляции, заметьте: «Он явно дает нам понять, что ему это не нравится».
- Давайте родителям понять, что они отлично справляются со своими обязанностями, когда осмысленно реагируют на потребности ребенка. К примеру, когда мать успокаивает раскапризничавшегося малыша, скажите: «Я смотрю, вы прекрасно понимаете, чего он хочет».
- Поддерживайте формирование эмоциональной связи между родителями и ребенком. Если во время беседы вы заметили, что ребенок внимательно смотрит на родителей и время от времени улыбается, слыша их голос, заметьте: «Малыш явно неравнодушен к вашему лицу/голосу/улыбке».
- Родителям, особенно испытывающим симптомы депрессии, полезно знать, что дети считывают их эмоции. Малыш улыбается, когда видит улыбку взрослого, а грустные лица вызывают у него эмоциональный дискомфорт. Можно порекомендовать матери, страдающей послеродовой депрессией, улыбаться своему ребенку, даже если ей невесело. А когда ребенок улыбнется ей в ответ, это может повысить ей настроение.

Основные тезисы: Бригада медиков может поддержать семью, которая только что узнала о диагнозе. Для этого нужно

проявлять теплоту и понимание, побуждать родителей задавать вопросы и видеть в ребенке прежде всего личность, а не пациента, которому поставлен диагноз.

3.3. Проблемы, связанные с генетикой

Узнав о том, что МВ — это наследственное заболевание, люди могут изменить отношение к планированию беременности в будущем [21, 22]. Многие центры по МВ проводят генетическое консультирование или могут направить родителей в учреждение, где оказывают такие услуги. Такие консультации помогают семьям принимать информированные решения, которые согласуются с их убеждениями и ценностями.

Нередко родители говорят, что испытывают трудности, рассказывая о наследственном заболевании малыша своим родственникам детородного возраста [23]. Неправильное понимание механизма наследования МВ может испортить отношения в семье и породить необоснованные обвинения в связи с диагнозом [23]. Кроме того, некоторые родители не понимают, когда и как следует рассказать о возможных последствиях аутосомно-рецессивного наследования МВ своим детям-подросткам [24].

На протяжении всей жизни семьи служба генетического консультирования помогает принимать решения о планировании беременности, рассказывает о новых открытиях в области генетики и разъясняет вопросы, связанные с наследованием заболевания, членам семьи.

4 Семейно-центрические подходы к консультированию и образованию

Несомненно, диагноз МВ, поставленный новорожденному, не только вызывает у родителей эмоциональное опустошение, но и вступает в противоречие с природными родительскими инстинктами. Специалист по МВ должен понимать, что он отвечает не только за постановку диагноза. Его обязанность — постоянно общаться с родителями, следить за их состоянием и поддерживать их в этот сложный период. На следующем этапе родителям необходимо найти баланс между МВ и нормальной жизнью.

Бригада по лечению МВ озабочена прежде всего результатами тестирования и медикаментозным лечением. Ее цель — обеспечить эрадикацию *Pseudomonas aeruginosa* и добиться хороших средних показателей роста и массы тела у своих пациентов. Родители в это время поглощены уходом за младенцем: они кормят, воспитывают и оберегают своего ребенка. Пожизненное неизлечимое заболевание, требующее ежедневных длительных процедур и регулярных посещений больницы, вторгается в семейную жизнь и создает угрозу ее благополучию. Семье нужно время, чтобы адаптироваться к новым реалиям, систематизировать и осмыслить все эти аспекты МВ. Понятно, СН — это хорошо, поскольку раннее начало наблюдения и лечения благотворно сказываются на здоровье пациентов в долгосрочной перспективе. Кроме того, обнаружено, что родители, которые узнали о диагнозе МВ после СН, испытывают не такой сильный стресс как родители, чьи дети с аналогичными проблемами не прошли скрининг. Вторая категория родителей испытывает стресс из-за тревожных сим-

птомов и частых госпитализаций своих детей [25]. Поэтому бригада специалистов по МВ при текущем наблюдении и лечении должна учитывать особенности семьи.

Как уже говорилось выше, неожиданный диагноз, поставленный, казалось бы, здоровому младенцу, запускает непростую последовательность событий. Возможно, основным прогностическим фактором благополучия родителей является хорошее состояние ребенка. Другой важный прогностический фактор — это стремление родителей сохранить нормальный режим жизни семьи, несмотря на то, что в него придется включить процедуры, связанные с лечением МВ. Эта ситуация может усугубляться или улучшаться при взаимодействии с бригадой по лечению МВ [26].

Основной тезис: Бригада медицинских специалистов может поддержать семью после постановки диагноза, давая родителям понять, что никто не знает их ребенка лучше, чем они сами, и что они являются полноценными членами команды по борьбе с заболеванием.

4.1. Работа в сотрудничестве с семьей

Неожиданный диагноз диктует необходимость в иных отношениях с медицинскими учреждениями. Многопрофильная медицинская помощь при МВ налажена достаточно хорошо, а ее стандарты предполагают, что в бригаде всегда есть специалисты по оказанию психологической помощи. При таких долгосрочных проблемах со здоровьем как МВ, важно, чтобы взаимоотношения семьи и медицинской бригады носили не только функциональный характер. Они должны строиться на взаимном доверии [27], и бригада по лечению МВ должна потратить время, чтобы выстроить их надлежащим образом. Медики должны применять целостный подход к лечению, ориентируясь на потребности конкретной семьи [28]. Такие взаимоотношения требуют постоянного обмена информацией и предполагают, что специалисты:

- Не только выслушивают факты, которыми делятся родители, но и следят за их эмоциональным состоянием.
- Рассказывают родителям о последних научных исследованиях, о растущей продолжительности жизни пациентов, о взрослых людях с МВ, которые имеют семью, успешную карьеру и жизненные достижения.
- Проявляют уважительный интерес к мнению родителей о том, как МВ влияет на их отношение к своему ребенку.
- Демонстрируют эмпатию — с помощью интонации, выражения лица, реакции на чувства родителей.
- Убеждают родителей, что их ребенок сможет жить полноценной жизнью.
- Беседуют о том, как МВ может повлиять на развитие ребенка.
- Помогают родителям пересмотреть отношение к болезни и помочь ребенку обрести здоровое восприятие самого себя.
- Оценивают психологические потребности родителей и при необходимости привлекают специалистов для оказания помощи.
- Оценивают различные подходы к преодолению проблем внутри семьи.
- Беседуют о задачах бригады по лечению МВ, индивидуальных стилях и предпочтениях.

- Помогают привыкнуть к тому, что бригада по лечению МВ будет сопровождать ребенка на протяжении всей жизни.
- Поддерживают родителей эмоционально; к примеру, при каждом визите в клинику, врач интересуется, как идут дела у родителей.
- Интересуются не только заболеванием, но и образом жизни ребенка, например, его увлечениями и участием в событиях общественной жизни.

Основной тезис: Бригада медицинских работников поддерживает семью после постановки диагноза, выстраивая партнерские взаимоотношения с родителями.

Внимание бригады медицинских работников к семейной жизни родителей может доставлять неудобства и отличается от традиционной модели медицинской помощи, когда врач является носителем знаний и опыта, а родители задают ему вопросы и получают рекомендации. Модель, ориентированная на семью, предполагает, что медицинские работники сотрудничают с родителями и лицами с МВ (когда те становятся старше и обретают способность к такому сотрудничеству), признавая знания и опыт родителей в отношении конкретного ребенка. Наблюдения и мнения родителей ценятся и учитываются при консультациях. Таким образом, родителей побуждают сотрудничать с бригадой медицинских работников при разработке плана лечения, а не просто следовать инструкциям. Когда симптомы неочевидны, родители могут поставить под сомнение слишком агрессивные с их точки зрения вмешательства, а в каких-то ситуациях, они могут также пожелать выслушать второе мнение. Временами родители замечают незначительные изменения в состоянии ребенка, которые заслуживают пристального внимания и требуют назначения нового или более интенсивного лечения. Такие ситуации требуют от медицинских работников внимательно отнестись к соображениям родителей и разработать план лечения, приемлемый для обеих сторон.

Таким образом, родственники пациента не просто пассивно выполняют рекомендации врачей, но становятся равноправными участниками процесса наряду с медицинскими работниками. Когда родители и члены семьи участвуют в лечении ребенка как партнеры, это улучшает клинические результаты в долгосрочном аспекте. Поначалу родители могут чувствовать себя некомпетентными и ненужными, и порой им кажется, что самые важные люди в жизни ребенка — это врачи, а не они сами.

Важно, чтобы специалисты по МВ вели себя так, чтобы родители ощущали себя экспертами во всем, что касается их ребенка, прислушивались к мнению родителей и подключали их к принятию решений о лечении. При таких партнерских отношениях и медики, и члены семьи будут чувствовать себя одной командой. Такой подход обеспечивает тщательный мониторинг состояния ребенка и точное соблюдение врачебных рекомендаций.

Ключевые идеи:

- Необходимо уяснить, что родителям нужна поддержка, чтобы они смогли сбалансировать свои родительские функции и задачи ухода за ребенком. При этом они должны привыкнуть к тому, что лечение МВ станет частью их жизни, и врачи будут постоянно рядом. Помните, что они видят МВ не так как мы.

- Необходимо уяснить, что бригада по лечению МВ должна демонстрировать доброжелательное и эмпатическое отношение к родителям: «Мы заботимся не только о вашем ребенке, но и о вас. Давайте работать вместе».

Хорошо известно, что после постановки диагноза, родителям необходим быстрый доступ к экспертной информации, и этот доступ может включать и возможность непосредственного контакта со специалистами [29]. Родители часто говорят, что нуждаются в достоверной онлайн-информации о МВ, хотя врачи нередко предупреждают, что не следует читать все, что попадется в интернете. При этом они должны понимать, что родители все равно будут собирать всю доступную информацию из разных источников, включая социальные сети и онлайн-форумы для родителей. Бригада по лечению МВ не может контролировать сведения, которые собирают родители, и поэтому будет лишь одним из источников рекомендаций по лечению. Ее отношения с родителями в долгосрочном аспекте зависят от способности адаптироваться к индивидуальным особенностям и образу жизни семьи.

Врачи могут помочь родителям в поиске информации, снабжая их списками достоверных онлайн-источников и побуждая задавать вопросы о найденной информации во время посещений клиники. Обучение семьи начинается с момента постановки диагноза и продолжается непрерывно.

Как повысить эффективность обучения:

- Объемы и содержание контента должны соответствовать потребностям семьи.
- Подбирайте фактическую информацию, которую легко усвоить.
- Создайте для родителей руководство по выживанию и постепенно дополняйте его новой информацией.
- Избегайте непонятной медицинской терминологии.
- Ссылайтесь на заслуживающие доверия источники информации в печати и интернете.
- Опирайтесь на уже имеющиеся знания — выясните, что уже известно родителям, и расширяйте их представления.
- Приводите конкретные примеры.
- Используйте метод обратного обучения, чтобы проверить, понята ли информация.
- Подытоживайте ключевые моменты.
- Преподносите сложную информацию поэтапно.
- Используйте тексты и видео, которые дополняют ваши объяснения.
- Объясните родителям, как преподнести соответствующую информацию остальным членам семьи.
- Имейте в виду, что люди не всегда запоминают все с первого раза, возвращайтесь к важным моментам при последующих визитах родителей в клинику.

Основной тезис: Бригада медицинских работников может поддержать семью после постановки диагноза, подбирая информацию в соответствии с потребностями пациента и помогая родителям в поиске необходимых сведений.

5 Как помочь родителям справиться — действуем на упреждение

«У меня было состояние почти полного отрицания. Я надеялась, что они ошиблись... плакала по ночам, не находила себе места и не знала, чего ожидать. Я разрывалась между счастьем от того, что он здесь, и в то же время испытывала гнев и досаду. Позднее я стала временами забывать о том, что с ним что-то не так».

Высказывания родителей, приведенные в этом разделе, показывают, как сменяют друг друга эмоциональные реакции в период от постановки диагноза до конца первого года. Родители справляются с неопределенностью, собирая информацию о заболевании ребенка и его лечении. Некоторые из них изучают также альтернативные методы лечения и интересуются мнением других врачей [9, 30]. Онлайн-сообщества помогают родителям понять, что они не одиноки: здесь они находят тех, кто имеет такой же опыт, и обретают чувство единения с другими людьми. Знания и поддержка, которые они получают на таких встречах, помогают выработать стратегию решения повседневных задач, научиться ухаживать за ребенком с МВ и при этом вести нормальную семейную жизнь. По мере приобретения новых знаний и навыков они начинают все более уверенно распознавать симптомы у своих детей и более активно сотрудничать с бригадой по лечению МВ. Такие онлайн-ресурсы помогают родителям справляться с хроническим горем, которое сопутствует изменениям в состоянии ребенка [31].

Основной тезис: Бригада медицинских работников может поддержать семью после постановки диагноза, проявляя внимание к психологическому состоянию родителей и благополучию семьи.

Приобретая знания и навыки ухода за своим ребенком, родители становятся надежными защитниками своего ребенка. Они контролируют качество медицинской помощи при госпитализации, постоянно задают вопросы и требуют объяснений, отстаивая интересы ребенка и подвергая сомнению рекомендации по медикаментозному лечению [32]. Медицинским работникам следует понимать, что такое поведение представляет собой процесс психологической адаптации. Родителями движет стремление оберегать ребенка и улучшить его состояние.

Медицинские работники могут стать союзниками родителей, поставляя им дополнительную информацию, составляя совместно с ними планы лечения и вырабатывая стратегии самопомощи. Поэтому важно поощрять стремление родителей приобрести новые знания. Сегодня виртуальная информация, публикации и научные данные доступны не только профессионалам. Следует уважать стремление родителей к поиску новой информации, исследованиям и проверке данных. Подход «Пришлите мне эту статью, мы обсудим ее вместе» куда лучше, чем: «Не тратьте время на поиски, лучше поговорите с нами, мы уже все знаем».

В первые несколько месяцев после постановки диагноза люди обычно обращаются к самым разным источникам. При этом они часто перегружены объемом информации, которую нужно усвоить. Как заметила одна мать: *«На вас обрушивается огромное количество информации. Мозг впитывает ее как губка, но не может удержать все сразу»*. В это трудное время родителям помогает поддержка семьи и друзей, удовлетворен-

ность информацией о том, что ожидает их в будущем, и упреждающие действия по защите здоровья своего ребенка.

При встрече с медицинскими работниками родители имеют возможность задавать вопросы и получать разъяснения по непонятным моментам. На интерпретацию информации и оценку ее полезности влияет характер взаимоотношений с врачом, его авторитет и опыт в лечении МВ. Поэтому медики должны тщательно отбирать и дозировать информацию, которой делятся с родителями, с учетом потребностей родителей в информации и их эмоционального состояния. Они должны быть готовы и к восполнению пробелов в знаниях родителей в первые недели и месяцы после постановки диагноза. Медики также имеют возможность проверять, какими источниками информации пользуются родители, поскольку те могут, к примеру, посещать сайты с пугающим или неточным контентом и не всегда способны оценить качество найденной информации.

Некоторые родители рассказывают о переоценке состояния своего ребенка, когда они обнаруживают, что у него есть проблемы. Одна мать отмечает: *«С моим замечательным малышом что-то не так»*. Другая говорит: *«Он потрясающий ребенок, просто ему нужен некоторый дополнительный уход»*. Пытаясь справиться с этим открытием, родители обычно сохраняют оптимизм и надежду на благополучное будущее своего ребенка, анализируя то, что происходит в настоящем. Приобретение знаний о МВ укрепляет у них ощущение, что они способны повлиять на состояние ребенка, соблюдая режим лечения и защищая малыша от болезней. Привыкая к диагнозу, родители начинают меньше переживать по поводу МВ и к ним возвращается способность испытывать радость от общения с малышом.

«Мы стараемся не унывать, я имею в виду, что мы наслаждаемся каждым днем... стараемся радоваться всему, чему можно. Мы учимся как и все остальные, наверное, даже больше других».

Некоторые родители описывают диагноз как травмирующее событие, которое сблизило членов семьи или супругов. Другие подчеркивают, как важно, чтобы партнеры были одной командой. Родители начинают просвещать других членов семьи и бывают благодарны, если бабушкам и дедушкам ребенка также дают возможность присутствовать на занятиях, которые проводит бригада по лечению МВ. Такое участие имеет ряд плюсов. Бабушки и дедушки помогают родителям ввести в курс дела остальных членов семьи. Они помогают родителям оберегать ребенка, например, напоминают помыть руки перед контактом с младенцем или не курить в его присутствии. Кроме того, они имеют опыт ухода за детьми, которым могут поделиться с родителями.

Общение с другими родителями детей с МВ в первые недели/месяцы после постановки диагноза может вызывать у родителей противоречивые чувства. Хотя они признают, что важно делиться своими чувствами и опытом, они могут услышать от более опытных родителей больше, чем готовы узнать.

«Просто поговорить с другими людьми, которые уже кое-что знают, и немного выпустить пар… Потому что порой люди бывают навязчивы и рассказывают то, о чем не просишь».

Родители рассказывают, что, когда они преодолевают первичную психологиче-

скую травму после постановки диагноза, следующие полгода они пребывают в состоянии эмоциональных качелей, хорошие дни чередуются с плохими, веселье с унынием, но в конечном счете жизнь входит в обычное русло. Хотя родители поддерживают разговоры на темы, связанные с МВ, их больше интересуют обычные родительские проблемы, они наслаждаются общением с ребенком, наблюдают как он взаимодействует с братьями и сестрами, помогают ему приобретать новые навыки и просто получают удовольствие от семейной жизни.

«Забавно наблюдать, как малыш растет, как он становится самостоятельной личностью и как общается со своим братом… Это счастье, просто наблюдать за ними, и знать, что большую часть времени они здоровы и счастливы. И проводить время вместе».

Родители часто рассказывают про обычные проблемы, связанные с рождением малыша, например, что они устают и недосыпают в первые месяцы его жизни. Они также говорят о том, что жизнь стала менее предсказуемой и что им стало труднее планировать свои дела, потому что приходится прежде всего думать о нуждах ребенка. Однако все эти проблемы компенсирует радость общения с малышом

«Вам приходится вставать к нему, когда он плачет, но потом он начинает улыбаться, и у вас светлеет на душе. Вы таете от умиления и спешите исполнить все его желания. И это прекрасно. Вы просто плывете по течению».

Родители научаются следить за ребенком и замечать признаки респираторного заболевания по звуку дыхания, различать сухой и влажный кашель, частоту дыхания, повышение температуры, интенсивность кашля, хрипов и заложенности носа. При появлении этих симптомов родители немедленно обращаются к врачу. Кроме того, они рассказывают, какие меры принимают, чтобы избежать условий, вредных для здоровья ребенка, например, курящих людей или общественных мест, где ребенок может подцепить инфекцию, особенно в сезон ОРВИ.

«Старайтесь сделать все, чтобы не простужаться… если простуда начинается, я не могу ее остановить… Я пристально слежу, не начала ли она кашлять, и если что, сразу связываюсь с врачом, чтобы он назначил антибиотики».

Чтобы справиться с дополнительными обязанностями по уходу за ребенком с МВ, родители используют несколько стратегий: составляют распорядок дня и определяют первоочередные задачи, привлекают других родственников, общаются с родителями, у которых есть ребенок с МВ постарше, обучают других по вопросам МВ и консультируются с бригадой по лечению МВ. С помощью родственников и друзей они защищают ребенка от потенциально вредных воздействий. Они осторожно налаживают отношения с семьями, где есть дети с МВ постарше, чтобы заглянуть в будущее и узнать, чего можно ожидать. Справляться с ситуацией родителям помогает и внимание к развитию малыша (например, хороший набор веса), обычная жизнь ребенка (например, празднование дней рождения), надежды на будущее (например, обучение в колледже), мысль о том, что бывает хуже (например, дети с МВ обладают нормальными когнитивными и моторными функциями), и осмысление диагноза (который, к примеру, упрочил семейные связи). С самого

начала родители строят планы на «нормальную» жизнь, в которой проблемы со здоровьем ребенка становятся частью повседневной рутины. Многим родителям важно поддерживать активный образ жизни. Чтобы принять диагноз МВ, некоторые сравнивают его с заболеваниями, при которых требуется инвалидное кресло, или другими более заметными физическими отклонениями.

«В целом она выглядит вполне здоровой. Я имею в виду, что кашляет она не так уж часто. Она не заходится от кашля, рентген легких был нормальным, и все остальное нормально».

«Надеюсь, что он станет нормальным ребенком. Да, есть терапия и куча лекарств, есть множество мелочей, которые приходится делать, но это пустяки. В остальном все как у всех».

«Я рада, внешне это не бросается в глаза, иначе мне было бы труднее».

Родителям помогает общение с друзьями, родственниками и иными группами людей. Порой родитель, особенно мать, ощущают вину из-за того, что тратят время на себя или свое хобби. Помощь членов семьи, которые готовы посидеть с ребенком, дает родителям возможность освободить время для себя. Некоторые подходят к домашним делам креативно и превращают поход в магазин в семейное развлечение. Мужчинам справиться с отрицательными эмоциями помогают физическая работа или тренировки. Медики должны дать понять родителям, что находить время для себя приемлемо и полезно, поскольку это помогает справиться с переживаниями из-за диагноза.

К шести месяцам родители уже представляют, что готовит им будущее. Они рассказывают, как искали информацию в интернете и на тематических форумах, чтобы узнать, с какими проблемами столкнется ребенок с МВ, когда станет старше. Они стараются подготовиться к предстоящим проблемам, думают, как поддержать ребенка и объяснить ему необходимость принимать лекарства и выполнять физиотерапевтические процедуры.

«Я беспокоюсь о школьном возрасте, когда ей нужно будет принимать ферменты. Боюсь, что возникнут проблемы с другими детьми. Ей придется все время принимать таблетки, и конечно, дети будут приставать: "Что ты там все время принимаешь, жить не можешь без своих таблеток". Я слышала, что такое бывает». Комментарии родителей дают понять, что, когда малыш достигает 6-9-месячного возраста, они вступают в другую фазу. Они привыкли к повседневной рутине и лучше познакомились с бригадой по лечению МВ, поэтому их вопросы и потребности все чаще устремлены в будущее. Иногда бригада по лечению МВ проводит на этом этапе опрос, чтобы понять, все ли в порядке у родителей, и выяснить волнующие их вопросы и опасения. Например:

- «У вас было время, чтобы поразмыслить о МВ. Появились ли у вас новые вопросы/опасения?»
- «Как относятся к происходящему остальные члены семьи?»
- «Не появилось ли у вас новых вопросов, связанных с генетикой?»

К 12 месяцам родители описывают свою жизнь как «насыщенную», с эмоциональными «подъемами и спадами». Они вспоминают, как узнали о диагнозе, который «разбил им сердце», и почувствовали,

что «мир раскололся», поскольку они не знали, чего ожидать. Теперь они лучше понимают, что такое МВ, и ощущают большую уверенность в том, что способны позаботиться о здоровье своего ребенка. Они уже не поглощены переживаниями из-за диагноза, понимают пользу СН, который помог поставить диагноз на ранней стадии и начать лечение, и более оптимистично смотрят на будущее ребенка. Поскольку диагноз МВ появился на свет вместе с малышом, в его первый день рождения они испытывают смешанные чувства радости и утраты. Они радуются, что малыш хорошо себя чувствует и нормально развивается. Чувство утраты не проходит, поскольку диагноз МВ становится частью их жизни, они страдают от невозможности быть родителями обычного малыша, и страдания эти особенно остры у тех, кто принял решение больше не иметь детей.

«Так радостно наблюдать ее превращение в маленькую личность, следить за этапами ее развития… Этот год был таким замечательным».

«Вчера, когда ей исполнился год, мне стало немного грустно, просто потому что это мой ребенок. И мы решили больше не иметь детей».

Старшие дети и подростки с МВ часто становятся источником поддержки и информации для родителей младенцев и детей младшего возраста. Встречи с ними помогают более оптимистично смотреть на будущее ребенка, его взаимоотношения с другими людьми, предстоящую учебу и карьеру. Бригада медицинских работников играет важную роль в поддержании этих надежд.

«Мы хотим, чтобы она закончила какой-нибудь колледж. Пусть ее детство будет беззаботным… пусть делает все, что хочет. Хочу, чтобы ничто ее не ограничивало. Ничто».

«Я вижу это так: у меня двое детей [один с МВ, а другой здоровый], которых я люблю и лелею. Они живут в разных мирах, и это нормально. Учитывая это, я помогаю им расти».

Литература

[1] Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. Journal of cystic fibrosis. 2009;8:153-73.

[2] al-Jader LN, Goodchild MC, Ryley HC, Harper PS. Attitudes of parents of cystic fibrosis children towards neonatal screening and antenatal diagnosis. Clinical genetics. 1990; 38:460–5.

[3] Grob R. Is my sick child healthy? Is my healthy child sick?: changing parental experiences of cystic fibrosis in the age of expanded newborn screening. Social science & medicine (1982). 2008; 67:1056–64.

[4] Abidin R. The determinant of parenting behavior. J Clin Child Psychol. 1992; 21:407–12.

[5] Valenza E, Simion F, Cassia VM, Umilta C. Face preference at birth. Journal of experimental psychology Human perception and performance. 1996; 22:892–903.

[6] Blanchard DC, Hynd AL, Minke KA, MinemotoT, Blanchard RJ. Human defensive behaviors to threat scenarios show parallels to fear- and anxiety-related defense patterns of non-human mammals. Neuroscience and biobehavioral reviews. 2001, 25:761–70.
[7] Olshansky S. Chronic sorrow: A response to having a mentally defective child. Social Casework. 1962; 43:190–3.
[8] Gordon J. An evidence-based approach for supporting parents experiencing chronic sorrow. Pediatric nursing. 2009; 35:115–9.
[9] Beeton K, Neal D, Watson T, Lee CA. Parents of children with haemophilia – a transforming experience. Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2007; 13:570–9.
[10] Boyse KL, Gardner M, Marvicsin DJ, Sandberg DE. «It was an overwhelming thing»: parents' needs after infant diagnosis with congenital adrenal hyperplasia. Journal of pediatric nursing. 2014; 29:436–41.
[11] TluczekA, Chevalier McKechnie, A, Lynam PA. When the cystic fibrosis label does not fit: a modified uncertainty theory. Qualitative health research. 2010; 20:209–23.
[12] Glasscoe C, Lancaster GA, Smyth RL, Hill J. Parental depression following the early diagnosis of cystic fibrosis: a matched, prospective study. The Journal of pediatrics. 2007; 150:185–91.
[13] TluczekA, Koscik RL, Farrell PM, Rock MJ. Psychosocial risk associated with newborn screening for cystic fibrosis: parents' experience while awaiting the sweat-test appointment. Pediatrics. 2005; 115:1692–703.
[14] TluczekA, Clark R, McKechnie AC, Orland KM, Brown RL. Task-oriented and bottle feeding adversely affect the quality of mother-infant interactions after abnormal newborn screens. Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP 2010; 31414–26.
[15] Centre UNSP Health Professional Handbook: A guide to newborn blood spot screening for healthcare professionals. London. 2012.
[16] Collins JL, La Pean A, O'Tool F, Eskra KL, Roedl SJ, TluczekA, et a l. Factors that influence parents' experiences with results disclosure after newborn screening identifies genetic carrier status for cystic fibrosis or sickle cell hemoglobinopathy. Patient education and counseling. 2013; 90:378–85.
[17] Rueegg CS, Barben J, Hafen GM, Moeller A, Jurca M, Fingerhut R, et al. Newborn screening for cystic fibrosis - The parent perspective. Journal of cystic fibrosis. 2016; 15:443–51.
[18] Chudleigh J, Buckingham S, Dignan J, O'Driscoll S, Johnson K, Rees D, et al. Parents' Experiences of Receiving the Initial Positive Newborn Screening (NBS) Result for Cystic Fibrosis and Sickle Cell Disease. Journal of genetic counseling. 2016; 25:1215–26.

[19] O'Hara MW, McCabe JE. Postpartum depression: current status and future directions. Annual review of clinical psychology. 2013; 9:379–407.
[20] Cabizuca MM, M.; Marques-Portella, C.; Ragoni, C.; Coutin, ho ESF de Souza; Mari JdJ F. The invisible patients: posttraumatic stress disorder in parents of individuals with cystic fibrosis. Rev Psiq Clin. 2010; 37:6–11.
[21] Mischler EH, Wilfond BS, Fost N, Laxova A, Reiser C, Sauer CM, et al. Cystic fibrosis newborn screening: impact on reproductive behavior and implications for genetic counseling. Pediatrics. 1998; 102:44–52.
[22] Morrison DR, Clayton EW. False positive newborn screening results are not always benign. Public health genomics. 2011, 14:173–7.
[23] Tluczek A, Orland KM, Cavanagh L. Psychosocial consequences of false-positive newborn screens for cystic fibrosis. Qualitative health research. 2011; 21:174–86.
[24] Cavanagh L, Compton CJ, Tluczek A, Brown RL, Farrell PM. Long-term evaluation of genetic counseling following false-positive newborn screen for cystic fibrosis. Journal of genetic counseling. 2010; 19:199–210.
[25] Waisbren SE, Albers S, Amato S, Ampola M, Brewster TG, Demmer L, et al. Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress. Jama. 2003; 290:2564–72.
[26] Salm N, Yetter E, Tluczek A. Informing parents about positive newborn screen results: parents' recommendations. Journal of child healthcare : for professionals working with children in the hospital and community. 2012; 16:367–81.
[27] Evans HM. Do patients have duties? Journal of medical ethics. 2007; 33:689–94.
[28] TluczekA, Zaleski C, Stachiw-Hietpas D, Modaff P Adamski CR, Nelson MR, et al. A tailored approach to family-centered genetic counseling for cystic fibrosis newborn screening: the Wisconsin model. Journal of genetic counseling. 2011, 20:115–28.
[29] Moody L, Atkinson L, Kehal I, Bonham JR. Healthcare professionals' and parents' experiences of the confirmatory testing period: a qualitative study of the UK expanded newborn screening pilot. BMC pediatrics. 2017, 17:121.
[30] Graungaard AH, Skov L. Why do we need a diagnosis? A qualitative study of parents' experiences, coping and needs, when the newborn child is severely disabled. Child: care, health and development. 2007; 33:296–307.
[31] Glenn AD. Using online health communication to manage chronic sorrow: mothers of children with rare diseases speak. Journal of pediatric nursing. 2015; 30:17–24.
[32] Clarke JN. Advocacy: essential work for mothers of children living with cancer. Journal of psychosocial oncology. 2006; 24:31–47.

ГЛАВА 3

Младенцы с неясным диагнозом после скрининга новорожденных на муковисцидоз

Авторы

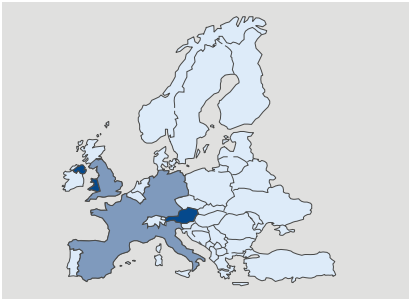
Клемент Л. Рен (Clement L. Ren) и Кевин У. Саузерн (Kevin W. Southern)

Введение

Скрининг новорожденных (СН) методом сухой капли крови — достоверный метод выявления младенцев с муковисцидозом (МВ), который позволяет назначить проактивную терапию (см. главу 1). Первый этап для всех программ СН на МВ состоит в измерении иммунореактивного трипсиногена (IRT) в образце сухой капли крови. На втором этапе для улучшения специфичности скрининга используют разные стратегии, в том числе тестирование на распространенные мутации в гене регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). За последние 15 лет в большинстве регионов с высокой заболеваемостью МВ (преимущественно в Европе, Австралии и Северной Америке) введены национальные и региональные программы скрининга (Рис. 1). С их распространением пришло понимание, что при СН на МВ регулярно выявляют младенцев с положительным результатом, но с неясным диагнозом при выполнении последующих тестов [1, 2].

Основной тезис: При СН на МВ выявляют младенцев с положительным результатом, но неясным диагнозом МВ.

Скрининг новорожденных 2000 г.



Скрининг новорожденных 2018 г.

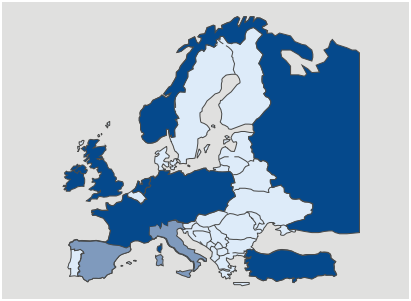


Рис.1. Страны с национальными (темно-синий) и региональными (голубой) программами скрининга новорожденных на муковисцидоз (МВ) методом сухой капли крови в 2000 и в 2018 году.

ГЛАВА 3 Младенцы с неясным диагнозом после скрининга новорожденных на муковисцидоз

В 2007 году и в США, и в Европе специалисты и заинтересованные лица предприняли усилия, чтобы прийти к консенсусу при определении критериев заболевания и выработке рекомендаций по обследованию и лечению младенцев с неясным диагнозом после СН [1–3]. В результате по ряду вопросов удалось выработать единую программу действий, но сохранились и существенные разногласия по поводу статуса младенцев с неясным диагнозом.

В США экспертная группа рекомендовала описывать состояние таких младенцев, используя термин «CFTR-зависимый метаболический синдром» (CFTR-related metabolic syndrome, CRMS) [1]. Хотя строго говоря это заболевание не является метаболическим расстройством, термин CRMS дает четкое определение, которое показывает, что у младенца нет МВ. Кроме того, данный термин упрощает международное кодирование этого состояния, а это важно для системы здравоохранения США, чтобы оценить финансовое обеспечение визитов в клинику и медицинской помощи. CRMS определяют как бессимптомного младенца, с гипертрипсиногенемией при рождении и либо (1) с устойчиво повышенной концентрацией хлоридов пота (30–59 ммоль/л) при наличии менее двух вызывающих МВ мутаций в гене CFTR, либо (2) с нормальной концентрацией хлоридов пота, но наличием двух мутаций в гене CFTR, из которых не более одной является причиной МВ.

Рабочая группа Европейского общества муковисцидоза (ECFS) по скринингу новорожденных предложила другое название: положительный результат скрининга на МВ, неокончательный диагноз (CFSPID, CF Screen Positive, Inconclusive Diagnosis) [2]. Первоначально рассматривался термин «неоднозначный» (equivocal), но было выбрано слово «неокончательный» (inconclusive) как более понятное лицам, не говорящим по-английски. CFSPID определяют как бессимптомного младенца с гипертрипсиногенемией при рождении и либо (1) с промежуточной концентрацией хлоридов пота (30–59 ммоль/л) и отсутствием мутаций или одной мутацией в гене CFTR, либо (2) с нормальной концентрацией хлоридов пота и двумя мутациями CFTR, по меньшей мере одна из которых имеет неясные фенотипические последствия. В отличие от рекомендаций Фонда МВ США (CFF, CF Foundation), младенцев с двумя мутациями и промежуточными концентрациями хлоридов пота не будут считать CFSPID. Основной смысл обоих определений заключается в том, что дети здоровы и не имеют клинических признаков МВ, но имеют отклонения по результатам тестирования на СН и неопределенные результаты диагностического тестирования.

В 2015 году CFF состоялась международная консенсусная конференция по обновлению рекомендаций по диагностике МВ и CRMS/CFSPID [4]. Группа специалистов работала над проектом в течение года, на протяжении которого провела две очных встречи, после чего опубликовала свои рекомендации. Частью консенсуса стало согласованное определение CRMS/CFSPID (Рис. 2). Было признано, что термин CRMS полезен для упрощения кодирования и обеспечения медицинской помощи в США, но термин CFSPID является более понятным для родственников пациентов и медицинских работников.

Было достигнуто соглашение, что при наличии четкого определения особенностей мутаций CFTR (в основном, на сайте cftr2.org) это согласованное определение должно включать младенцев с двумя мутациями CFTR (если они не являются причиной МВ) и промежуточными показателями концентрации хлоридов пота. Основное преимущество такого подхода заключатся в том, что он упрощает сбор данных в международном масштабе и позволяет набрать более многочисленную когорту пациентов для надежного определения долгосрочных исходов.

Основной тезис: Младенцев с неясным диагнозом после положительного результата СН официально определяют терминами CRMS/CFSPID. При этом на практике большинство врачей в общении с родственниками пациента и своими коллегами чаще используют термин CFSPID.

Согласованное определение CRMS/CFSPID [5]

Бессимптомный младенец с положительным результатом теста на МВ при СН

И

концентрацией хлоридов пота <30 ммоль/л и имеющий 2 мутации гена CFTR, из которых 0–1 является причиной МВ

ИЛИ

концентрацией хлоридов пота 30–59 ммоль/л и имеющий <2 мутаций гена CFTR, которые являются причиной МВ.

Рис. 2. Согласованное определение CRMS/CFSPID.

1 Частота случаев и исходы CRMS/CFSPID

1.1. Общие сведения

Уже в 2005 году при СН на МВ стали выявляться так называемые «диагностические дилеммы» CRMS/CFSPID [6]. Во Франции, где появилась первая национальная программа СН на МВ, выяснилось, что мутация CFTR p. [Arg 117His]/c. [350G>A] (прежнее наименование R117H) присутствует у большего количества младенцев, чем можно ожидать на основании популяционных исследований и генетического профиля больных МВ [7]. На основании этого исследования был сделан вывод, что подавляющее большинство людей с таким генотипом не должно иметь клинических последствий, и поэтому мутация R117H была впоследствии исключена из панели мутаций при СН на МВ во Франции.

Основной тезис: Мутация R117H является распространенной мутацией в гене CFTR и может иметь разные клинические последствия. R117H встречается в двух формах: одна связана с политимидиновой (поли-T) последовательностью (5T) и отрицательно влияет на транскрипцию гена, что снижает выработку белка CFTR. При совместной экспрессии с 5T диагноз МВ подтверждается, но при экспрессии с другими последовательностями поли-T (7T или 9T) белок вырабатывается нормально, и мутация R117H ассоциируется с различными клиническими последствиями (большинство ее носителей не имеет клинических последствий).

По данным одноцентрового ретроспективного исследования, проведенного в США, у 25% младенцев с CRMS/CFSPID в посеве мокроты была выявлена *Pseudomonas aeruginosa*, что превышало ожидаемые показатели для популяции без МВ [8]. Диагноз у одного младенца был изменен на МВ после повышения концентрации хлоридов пота с 46 ммоль/л до 73 ммоль/л и выявления *P. aeruginosa* в посеве из ротоглотки. В этом исследовании были впервые проанализированы исходы CRMS/CFSPID и высказано предположение, что у части младенцев может развиться МВ. Однако дизайн исследования и малый объем выборки не позволяют сделать общие выводы. Ниже описаны недавние когортные исследования, проведенные в разных точках земного шара, которые позволяют получить более полное представление о распространенности и исходах CRMS/CFSPID.

1.2. Исследование пациентов, включенных в регистр Фонда муковисцидоза (CFF) в США

Около 150 аккредитованных центров по лечению МВ в США вводят данные о пациентах в регистр Фонда МВ. В 2010 году CRMS был добавлен в реестр как диагностическая категория. С 2010 по 2012 год в регистр было включено 1540 младенцев с МВ и 309 младенцев с CRMS (соотношение 5:1) [9]. Младенцы с CRMS имели нормальные индексы роста и упитанности по сравнению с младенцами с МВ, при этом у некоторых из них в посевах мокроты были выявлены 1 или более патогенных микроорганизмов, связанных с МВ, в том числе *P. aeruginosa* (в 10,7% посевов) и *Stenotrophomonas maltophilia* (в 9,4%). Чаще всего регистрируемый генотип представлял собой p. [phe508del]/c.[1521_1523delCTT] (прежнее наименование F508del)/R117H (фон 7T), который имел место у 26% младенцев с CRMS. Более высокую долю в группе CRMS по сравнению с группой МВ составляли младенцы латиноамериканского

и афроамериканского происхождения (19,1% по сравнению с 12,5% и 11,7% по сравнению с 6,5% соответственно). Возможно, более высокая доля младенцев латиноамериканского происхождения в группе CRMS объясняется тем, что значительная часть младенцев с CRMS были родом из Калифорнии, где много латиноамериканцев, а также использованием алгоритма СН, который включал расширенное секвенирование генов и позволял выявлять мутации CFTR с неизвестной клинической значимостью [10–13]. Повышенная доля чернокожих младенцев в группе CRMS, возможно, объясняется тем, что у таких детей часто повышен уровень IRT [14], хотя сам МВ в афроамериканской популяции встречается реже, и это приводит к большому количеству ложноположительных результатов СН.

1.3. Исследование СН на МВ в штате Висконсин

Висконсин — один из первых штатов США, где был проведен СН на МВ с последующим рандомизированным клиническим исследованием, которое началось в 1989 году. [15]. Исследователи ретроспективно описали результаты изучения 376 пациентов, которых разбили на три группы: МВ, CRMS/CFSPID и CFTR-связанное расстройство (CFTR-RD) [16]. Наблюдение за пациентами продолжалось от 2 до 20 лет. Медиана концентрации IRT была статистически значимо выше в группе МВ по сравнению с группами CRMS и CFTR-RD (171 нг/мл по сравнению с 94 нг/мл в группе CRMS и 106 нг/мл в группе CFTR-RD, $p<0,001$). Ни у одного из пациентов CRMS не было выявлено недостаточности поджелудочной железы, при этом она была выявлена у 83% пациентов в группе МВ. У 39% пациентов CRMS был получен положительный результат посева мокроты на *P. aeruginosa,* и у 70% была 1 копия R117H в одном из аллелей.

1.4. Исследование СН на МВ в штате Калифорния

Население Калифорнии отличается этническим и расовым разнообразием, и чтобы улучшить чувствительность и специфичность теста здесь решили применять алгоритм СН, предусматривающий расширенное секвенирование генов. Поэтому положительные результаты теста на МВ регулярно сопровождаются выявлением мутаций в гене CFTR с неизвестными или варьирующимися клиническими последствиями и нормальными или промежуточными показателями хлоридов пота. Этих младенцев относили к категории CRMS, и в программе СН Калифорнии было выявлено больше случаев CRMS, чем случаев МВ (примерно 2:1). В течение первых пяти лет реализации программы было зарегистрировано 325 младенцев с МВ и 573 младенца с CRMS [10]. У 20 младенцев с CRMS (5,8%) диагноз был изменен на МВ после развития клинических симптомов, таких как отсутствие нормального роста и развития или инфекция *P. aeruginosa*. Более глубокое исследование мутаций CFTR может прояснить ситуацию для многих из этих детей. По итогам диагностического консенсуса рекомендовано регулярно обновлять данные по конкретным мутациям на сайте CFTR2 (cftr2.org) и других полезных ресурсах, таких как французская база данных по CFTR (CFTR-France).

1.5. Исследование в Канаде/Вероне

Исследователи из семи центров по лечению МВ в Канаде и одного центра по лечению МВ в Вероне, Италия, провели проспективное лонгитюдное исследование [17]. Из каждых трех мла-

денцев с МВ исследователи выявили одного-двоих с CFSPID. Группу из 82 младенцев CFSPID наблюдали в течение первых трех лет жизни, сравнивая с 80 младенцами с МВ, выявленным на СН. *P. aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* были выявлены у 12% и 40% детей с CFSPID соответственно. Мутация R117H присутствовала по меньшей мере в 1 аллели у 26% младенцев с CRMS/CFSPID. Диагноз CFSPID был изменен на МВ у 9/82 детей в результате изменения класса их мутаций CFTR на вызывающие МВ и/или последующего повышения концентрации хлоридов пота выше 59 ммоль/л. У младенцев, которые из категории CFSPID были переведены на диагноз МВ, оказались статистически значимо повышены серийные концентрации хлоридов пота ($p<0,0001$) и сывороточного трипсиногена ($p<0,01$) по сравнению с детьми, оставшимися в группе CFSPID. Эти результаты показывают, что потовые пробы в двухлетнем возрасте — оптимальный способ дифференцировать пациентов, которым по результатам этого анализа будет поставлен диагноз МВ, и детей, у которых скорей всего не будет такого диагноза.

Основной тезис: При промежуточных показателях концентрации хлоридов пота у новорожденных проведение повторной потовой пробы в двухлетнем возрасте позволяет с высокой вероятностью выявить детей с положительными результатами этого анализа.

1.6. Исследование в Австралии

В Новом Южном Уэльсе, Австралия, провели долгосрочное ретроспективное исследование младенцев с положительным результатом теста на МВ при СН и промежуточным значением концентрации хлоридов пота (30–59 ммоль/л) [18]. Группу из 29 детей наблюдали до 14 лет. У четырнадцати (48%) детей был, в конечном итоге, диагностирован МВ. Тем не менее, многим младенцам поставили диагноз «отсроченный МВ» на основании неспецифических респираторных симптомов, таких как кашель. Так австралийские врачи дифференцировали этих детей и детей с классической формой МВ. Определить в долгосрочном аспекте, к какой категории отнести детей CRMS/CFSPID, у которых развиваются характерные симптомы или проявления МВ, довольно сложно, и эта проблема обсуждается ниже.

1.7. Сводные данные по исследованиям исходов CRMS/CFSPID

В Таблице 1 приведены сводные данные по результатам описанных выше исследований. Хотя эти исследования различаются по дизайну, собранным данным и продолжительности, общие моменты очевидны. В США на каждых 5–7 младенцев с МВ, выявленных на СН, приходится один младенец с выявленным CRMS/CFSPID. Это отношение меняется в зависимости от региона, исследуемой популяции и алгоритма СН. Так, в Калифорнии, где программа МН включает расширенное секвенирование гена, количество выявленных случаев CRMS больше, чем количество случаев МВ. Небольшой части младенцев с CRMS/CFSPID в дальнейшем будет поставлен диагноз МВ на основании повышенных концентраций хлоридов пота, изменения классификации их мутаций CFTR или развития клинических проявлений МВ. Опять же, многое зависит от популяции, в которой проводится скрининг, и используемого метода. Мутации с варьирующимися клиническими последствиями, такие как R117H, больше распростране-

	Ren *et al.* [9]	**Levy** *et al.* [16]	**Kharrazi** *et al.* [10]	**Groves** *et al.* [18]	**Ooi** *et al.* [17]
Дизайн исследования	Проспективное когортное	Проспективное перекрестное	Проспективное когортное	Ретроспективное случай-контроль	Проспективное случай-контроль
Место проведения	США	Висконсин, США	Калифорния, США	Австралия	Международное
Продолжительность последующего наблюдения (годы)	1	2-20	5	14 +	3
МВ	1,540	300	373	225**	3,101
CRMS	309	57	553	29***	82
MB:CRMS	5:1	5,2:1	0,67:1	7,8:1	1,8:1
Перевод CRMS в МВ (%)	Н/П	Н/П	20 (3,7)	14 (48) †	9 (11)*
Повышение концентраций хлоридов пота >60 ммоль/л со временем	Н/П	Исходно <30, n=14 (27%) Исходно 31–59, n=38 (73%)	22 (3,2%)	4 (14%)	3 (33%)
P. aeruginosa %	10,7%	39%	Н/П	78,6%	14,6%
S. maltophilia %	9,4%		Н/П	Н/П	4,9%
Недостаточность поджелудочной железы	14 (4,5%)	0	3	4 (13,8%)	0
F508del/R117H	26,1%	36/57 (63%)◊	Н/П	4 (28,5%)	19,5%

Таблица 1. Сводные данные последних исследований CRMS/CFSPID

* Диагноз МВ поставлен на основании изменения классификации второй мутации, вызывающей МВ, или повышения концентрации Cl^- пота.

** Предположительное количество младенцев с МВ, подсчитанное с учетом числа диагнозов, которые ставятся ежегодно, и продолжительности исследования.

*** Определение CRMS отличалось от CRMS/CFSPID.

† Диагноз поставлен на основании клинических проявлений и симптомов респираторного заболевания или недостаточности поджелудочной железы (НПЖ). Восьми пациентам диагноз поставлен на основании респираторных симптомов.

◊ R117H(7T) как вторая мутация и мутация I, II или III класса как первая.

ны при CRMS/CFSPID, чем при MB, что соответствует более широкому диапазону фенотипов, обусловленных такими мутациями. У подавляющего большинства младенцев с CRMS/CFSPID не появится значимых клинических проблем в краткосрочном аспекте. Данные долгосрочных наблюдений пока ограничены, и мы не знаем, какая часть детей, в итоге получит диагноз MB или CFTR-связанное расстройство.

2 CFTR-связанное расстройство

Этот термин определяет спектр состояний, которые считаются связанными с нарушением функции белка CFTR, но не соответствуют диагностическим критериям MB [19]. Наиболее четко охарактеризовано двустороннее отсутствие семявыносящих протоков (CBAVD, congenital bilateral absence of the vas deferens), но возможны и патологии других органов, в частности панкреатит и синусит. Есть сомнения, приемлем ли этот термин для описания лиц с симптомами со стороны органов грудной клетки, которым не поставлен диагноз MB. Так, некоторые считают, что этот термин следует использовать для обозначения младенцев с CRMS/CFSPID, у которых позднее развиваются такие клинические признаки MB как хронический кашель и инфекция дыхательных путей *P. aeruginosa*. По-видимому, этот термин уместен до тех пор, пока у ребенка отсутствует фенотип, подтверждающий диагноз MB, хотя на это можно возразить, что при этом ребенка просто относят к одной неуточненной клинической категории вместо другой. Необходимы более четкие рекомендации, которые определяют, в каком случае статус CRMS/CFSPID следует заменить на CFTR-связанное расстройство, и мы надеемся, что данные долгосрочных исследований вскоре позволят определить соответствующие критерии. Кроме того, эти данные необходимы, чтобы количественно оценить риск развития патологий отдельных органов на фоне CFTR-связанного расстройства у здорового ребенка с CRMS/CFSPID.

2.1. Случай 1

Джеймса направили в центр по лечению MB для диагностики после положительного результата на CH. Джеймс — первый ребенок в семье. На момент диагностики ему был 21 день. Ребенок вскармливался грудью и хорошо набирал вес. В лаборатории CH выявили гипертрипсинемию и две мутации CFTR при тестировании второго уровня. Мутации представляют собой F508del и p. [Asp1152H is]/c. [3454G>C] (прежнее наименование D1152H). Концентрация хлоридов пота составляет 28 ммоль/л. Родителям сообщили о диагнозе CRMS/CFSPID (сокращенно CFSPID) и о том, что у Джеймса хороший прогноз. Он проходит регулярные, но нечастые осмотры в клинике и остается здоровым. Следующая потовая проба, сделанная в двухлетнем возрасте, показала нормальный результат (26 ммоль/л). Когда Джеймсу исполнилось 5 лет, родители поинтересовались, нужно ли ему в дальнейшем приходить на ежегодные осмотры, и с какими рисками связан диагноз CFSPID для мальчика и мужчины. Врач-специалист по MB согласилась осматривать Джеймса раз в два года и рассказала о рисках появления CFTR-связанного расстройства. Она кратко рассказала о риске двустороннего отсутствия семявыносящих протоков CBAVD и панкреатита и менее вероятном риске синусита и заболевания дыхательных путей. Она объяснила, что эти риски трудно оценить количественно, но описала симптомы (боль в животе/кашель) и об-

стоятельства (намерение создать семью), при которых Джеймсу следует проконсультироваться со специалистами.

3 Современные рекомендации по ведению пациентов с CRMS/CFSPID

3.1. Диагностика

Международная консенсусная конференция по диагностике дала следующие рекомендации по дальнейшей диагностике [4, 5]. Данные описанных выше исследований говорят о том, что младенцам с CRMS/CFSPID следует пройти расширенный генетический анализ, который заключается в секвенировании гена и анализе делеций/дупликаций для поиска дополнительных мутаций CFTR. В дальнейшем следует провести как минимум одну потовую пробу, лучше всего в двухлетнем возрасте. Другие электрофизиологические тесты на функцию CFTR (измерение разности назальных или кишечных потенциалов) можно рассматривать для младенцев с неясным диагнозом, у которых расширенное генетические тестирование не было информативным. Эти тесты следует проводить в сертифицированном консультативном центре с квалифицированным персоналом.

3.2. Рекомендации Фонда МВ (CFF) США по наблюдению младенцев с CRMS/CFSPID

В 2007 году Фонд МВ США сформировал группу экспертов для выработки рекомендаций по обследованию, наблюдению и ведению пациентов с CRMS/CFSPID [1]. Из-за отсутствия доказательной базы на тот момент для достижения консенсуса использовали метод Дельфи. Сводные рекомендации представлены в Таблице 2. Ключевые моменты ведения пациентов включают обследование и наблюдение специалистом по МВ, регулярные посевы мокроты и генетическое консультирование. Диагностические тесты, такие как измерение содержания жирорастворимых витаминов для оценки клинических признаков МВ, рекомендованы только по показаниям.

3.3. Рекомендации ECFS по наблюдению младенцев с CRMS/CFSPID

Европейское общество муковисцидоза (ECFS) также опубликовало рекомендации по ведению пациентов с CRMS/CFSPID, разработанные методом Дельфи [2, 3]. В отличие от рекомендаций США в руководстве ECFS предложены различные подходы для двух групп в зависимости от результата потовой пробы. Группу А составляли младенцы с нормальной концентрацией хлоридов пота (<30 ммоль/л), а группу В — младенцы с промежуточным значением (30–59 ммоль/л). Рекомендации для младенцев группы В предусматривали более активный подход: более частые визиты к врачу (раз в 3 месяца), регулярные посевы мокроты, восполнение солей и более низкая пороговая интенсивность кашля для назначения терапии антибиотиками. Для обеих групп рекомендовано ежегодно пересматривать базу данных CFTR-2 и провести повторные потовые пробы в возрасте 6–12 месяцев.

Подводя итог, можно выделить ключевые моменты в ведении таких младенцев: надлежащее наблюдение, неинтервенционные методы клинической оценки и открытый обмен информацией с семьей. То, что в дальнейшем значительная часть семей исчезает из поля зрения, возможно, связано именно с проблемами

коммуникации. Эти семьи требуют (и заслуживают) значительного времени при клиническом наблюдении.

Основной тезис: В результате работы экспертных комиссий США и Европы разработаны рекомендации, которые четко определяют принципы обследования и ведения таких младенцев.

Неразрешенные проблемы и вопросы

Хотя на международной консенсусной конференции 2016 года разработаны рекомендации по диагностике и наблюдению при CRMS/CFSPID, остался ряд неразрешенных проблем и вопросов. Участникам не удалось сформулировать конкретные клинические критерии, при которых младенцам с CRMS/CFSPID ставится диагноз МВ. Было признано, что это комплексное и объединенное решение должны принимать врачи-специалисты с учетом всех клинических и лабораторных данных [4].

Еще одна проблема — это продолжительность последующего наблюдения, если ребенок с диагнозом CRMS/CFSPID остается здоровым. Хотя эксперты пришли к единому мнению, что в определенный момент дети с CRMS/CFSPID могут прекратить наблюдаться в центре по лечению МВ, они так и не решили, в каком возрасте можно сократить число визитов к специалистам или прекратить наблюдение. Здесь очень важна роль просвещения: следует обеспечить се-

	2 месяца	6 месяцев	1 и 2 года	Ежегодно
Потовая проба	X	X		
Эластаза в кале	X	C	C	C
Посев мокроты*	X	X	X	X
Рентгенограмма грудной клетки	C	C	C	C
Рентгенограмма брюшной полости	C	C	C	C
Спирометрия**				X
Предупреждение о негативном влиянии табачного дыма	X	X	X	X
Генетическое консультирование	X	C	C	C

Таблица 2. Рекомендации группы экспертов Фонда МВ США по обследованию и последующему наблюдению младенцев с CRMS [1]

Сокращения:
X = рекомендовано; C = рассматривается.
В дополнение к этим рекомендациям в зависимости от клинической ситуации следует рассмотреть вопрос о выполнении функциональных проб печени, развернутого анализа крови и оценки концентрации жирорастворимых витаминов.
* Только для младенцев с промежуточными значениями потовых проб согласно руководству ECFS.
** Лица, достигшие возраста, в котором можно выполнить стандартную спирометрию.

мью, а в конечном итоге, и самого ребенка, надлежащей информацией, которая позволяет оценить индивидуальный риск и принять необходимые меры для сохранения здоровья. Хотя трудно точно оценить такие риски количественно, можно рассказать семье о CFTR-связанных расстройствах и алгоритме обращения к специалистам в случае появления симптомов. К примеру, если молодой мужчина, у которого в младенчестве выявили CRMS/CFSPID, захочет создать семью, ему нужно обсудить со своим врачом первичной медицинской помощи возможность двустороннего отсутствия семявыносящих протоков (CBAVD).

Самой важной из нерешенных проблем остается количественная оценка рисков неблагоприятного исхода в долгосрочном аспекте. Пациенты с CFTR-связанным расстройством, которые сталкиваются с заболеваниями отдельных органов, такими как хронический синусит или хронический панкреатит, по определению имеют неокончательный результат тестирования на МВ [19]. Нередко у этих пациентов присутствуют мутации, связанные с варьирующимися клиническими фенотипами, такие как R117H. Также представляется вероятным, что на сегодняшний день младенцы с CRMS/CFSPID в будущем станут взрослыми с CFTR-связанным расстройством. В настоящее время нет достаточного количества данных об исходах в долгосрочной перспективе, чтобы точно определить риск появления CFTR-связанного расстройства у младенцев с CRMS/CFSPID, однако следует бдительно следить за появлением клинических признаков МВ у детей, у которых в младенчестве выявлен CRMS/CFSPID.

7 Резюме

По мере широкого распространения СН на МВ все чаще выявляется и CRMS/CFSPID у младенцев. Имеющиеся данные говорят о том, что большинство детей с CRMS остаются здоровыми. Тем не менее, иногда со временем у них появляются клинические признаки МВ или им в конечном итоге ставят диагноз МВ. Кроме того, у этих детей существует не оцененный количественно риск развития CFTR-связанного расстройства. Поэтому они должны наблюдаться у специалиста по МВ, а врачи должны тесно взаимодействовать с их родителями, информируя семью о возможных вариантах развития ситуации.

Литература

[1] Borowitz D, Parad RB, Sharp JK, Sabadosa KA, Robinson KA, Rock MJ, et al. Cystic Fibrosis Foundation practice guidelines for the management of infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome during the first two years of life and beyond. J Pediatr. 2009, 155: S106–S16.

[2] Munck A, Mayell SJ, Winters V, Shawcross A, Derichs N, Parad R, et al. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. Journal of cystic fibrosis. 2015; 14: 706–13.

[3] Mayell SJ, Munck A, Craig JV, Sermet I, Brownlee KG, Schwarz MJ, et al. A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. J Cyst Fibres. 2009; 8:71–8.

[4] Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. The Journal of Pediatrics. 2017, 181: S4–S15.e1.

[5] Ren CL, Borowitz DS, Gonska T, Howenstine MS, Levy H, Massie J, et al. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Metabolic Syndrome and Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis. J Pediatr. 2017; 181S: S45–S51 e1.

[6] Parad RB, Comeau AM. Diagnostic dilemmas resulting from the immunoreactive trypsinogen/DNA cystic fibrosis newborn screening algorithm. J Pediatr. 2005; 147:S78–S82.

[7] Thauvin-Robinet C, Munck A, Huet [13] F, Genin E, Bellis G, Gautier E, et al. The very low penetrance of cystic fibrosis for the R117H mutation: a reappraisal for genetic counselling and newborn screening. J Med Genet. 2009; 46:752–8.

[8] Ren CL, Desai H, Platt M, Dixon M. [14] Clinical outcomes in infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) related metabolic syndrome. Pediatr Pulmonol. 2011; 46: 1079–84.

[9] Ren CL, FinkAK, Petren K, Borowitz DS, McColley SA, Sanders DB, et al. Outcomes of infants with indeterminate diagnosis detected by cystic fibrosis newborn screening. Pediatrics. 2015; 135: e1386–92.

[10] Kharrazi M, Yang J, Bishop T, Lessing S, Young S, Graham S, et al. Newborn Screening for Cystic Fibrosis in California. Pediatrics. 2015; 136:1062–72.

[11] Pique L, Graham S, Pearl M, Kharrazi M, Schrijver I. Cystic fibrosis newborn screening programs: implications of the CFTR variant spectrum in nonwhite patients. Genet Med. 2016.

[12] Prach L, Koepke R, Kharrazi M, Keiles S, Salinas DB, Reyes MC, et al. Novel CFTR Variants Identified during the First 3 Years of Cystic Fibrosis Newborn Screening in California. The Journal of Molecular Diagnostics. 2013; 15:710–22.

[13] Salinas DB, Sosnay PR, Azen C, Young S, Raraigh KS, Keens TG, et al. Benign outcome among positive cystic fibrosis newborn screen children with non-CF-causing variants. Journal of Cystic Fibrosis. 2015; 14:714–9.
[14] Rock MJ, Mischler EH, Farrell PM, Bruns WT, Hassemer DJ, Laessig RH. Immunoreactive trypsinogen screening for cystic fibrosis: Characterization of infants with a false-positive screening test. Pediatric pulmonology. 1989; 6:42–8.
[15] Farrell PM, Kosorok MR, Laxova A, Shen G, Koscik RE, Bruns WT, et al. Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. NEnglJ Med. 1997; 337:963–9.
[16] Levy H, Nugent M, Schneck K, Stachiw-Hietpas D, Laxova A, Lakser O, et al. Refining the continuum of CFTR-associated disorders in the era of newborn screening. Clinical Genetics. 2016: 89(51):539–49.
[17] Ooi CY, Castellani C, Keenan K, Avolio J, Volpi S, Boland M, et al. Inconclusive diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening. Pediatrics. 2015, 135:e1377–85.
[18] Groves T, Robinson R Wiley V, Fitzgerald DA. Long-Term Outcomes of Children with Intermediate Sweat Chloride Values in Infancy. The Journal of Pediatrics. 2015; 166:1469–74.e3.
[19] Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, Derichs N, Dodge J, Girodon E, et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. Journal of Cystic Fibrosis. 2011, 10, Supplement 2:S86–S102.

ГЛАВА 4

Проблемы проведения потовой пробы у детей

Авторы
Юрг Барбен (Jurg Barben), Франсуа Вермулен (François Vermeulen)

Введение

Потовая проба остается основным тестом для диагностики муковисцидоза (МВ) у младенцев, как при наличии, так и в отсутствие положительного результата скрининга новорожденных (СН) [1, 2]. Несмотря на это в регистре Фонда МВ (CFF) США отсутствуют сообщения о проведении потовой пробы 20% детей с положительным результатом СН, а в регистрах МВ ряда европейских стран диагноз МВ не подтвержден лабораторными исследованиями у 10–24% пациентов [3, 4].

1 Почему и когда ребенку с положительным результатом СН назначается потовая проба?

В программах СН потовая проба подтверждает либо положительный результат скрининга, либо что ребенок не является носителем сложной гетерозиготной мутации с еще не идентифицированной мутацией CFTR [5]. Обнаружение двух мутаций в гене белка-регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR) на СН подтверждает диагноз МВ. Тем не менее, при локализации обеих мутаций в одной и той же аллели результаты могут быть ложноположительными, если патогенная значимость одной из мутаций неясна, или в случае лабораторной ошибки. Это подчеркивает важность потовой пробы в программе СН [6].

Стандарты медицинской помощи Европейского общества муковисцидоза (ECFS, European CF Society) предусматривают, что в возрасте 35 дней младенца с диагнозом, подтвержденным после СН, должен осмотреть специалист по МВ [7]. Это означает, что в идеале ребенку с положительным результатом СН следует провести потовую пробу в первый месяц жизни.

Основной тезис: Каждому ребенку с положительным результатом СН следует провести потовую пробу. Измерение концентрации электролитов пота — золотой стандарт диагностики МВ после положительного результата СН.

2 С какого возраста можно проводить потовую пробу?

У младенцев с малым весом или недоношенных малышей собрать достаточное количество пота проблематично, возможно, из-за того что недоразвитые потовые железы меньше реагируют на стимуляцию пилокарпином. Поэтому гайдлайны рекомендуют отложить проведение потовой пробы у новорожденных без симптомов до возраста более двух недель, или как минимум скорректированного гестационного возраста 36 недель, или набора веса более 2–3 кг [8–10]. Тест выполняется при достаточном содержа-

нии жидкости в организме и отсутствии значимых системных заболеваний. Кожа в месте сбора потовой пробы должна быть неповрежденной. У младенцев с симптомами потовую пробу можно проводить в возрасте более 2–7 дней, но при этом высока вероятность, что нужное количество пота собрать не удастся. Поскольку у новорожденного концентрация хлоридов пота повышена и снижается в течение первых дней жизни, потовую пробу не следует проводить до 48-часового возраста.

3 Какие устройства и методы/методики целесообразно использовать для проведения потовой пробы?

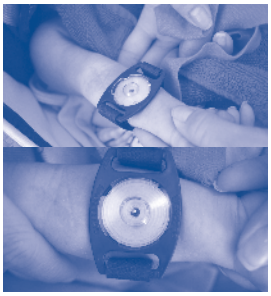
С тех пор как 60 лет назад Гибсон и Кук изобрели метод сбора проб с использованием марлевых тампонов [11], упростилась и улучшилась как методика сбора пота (с помощью систем Macroduct® и Nanoduct®), так и оценка проб (например, путем измерения проводимости пота, а не концентрации хлоридов) (Рис. 1). В настоящее время оборудования, которое используется для безопасного проведения количественного ионтофореза с пилокарпином, рекомендованного Гибсоном и Куком, уже нет в продаже. Приобретение нового оборудования требует определенных затрат, которые могут отразиться на оказании соответствующих услуг в странах Европы [12].

В отличие от классической методики Гибсона и Кука (GCT, Gibson and Cooke technique), для которой требуется 75 мг пота, для анализа проводимости и концентрации хлоридов с помощью системы капиллярных трубок (система сбора Macroduct®) достаточно 15 мкл пота [8–10, 13, 14]. Потовой анализатор Nanoduct® представляет собой микропроточное кондуктометрическое устройство, которое индуцирует и анализирует пот *in situ*, измеряя проводимость ионов пота. Для получения результата достаточно 3 мкл, поэтому он особенно удобен для обследования новорожденных и детей первых месяцев жизни [15].

Проводимость пота отражает общую концентрацию ионов пота, и хотя ее корреляция с концентрацией хлоридов пота высока, эти значения не являются взаимозаменяемыми [16]. Проводимость измерить легче, чем концентрацию хлоридов, и она заметно различается у детей с МВ и без МВ, что показывают системы Nanoduct® [15–17] и Macroduct® в сочетании с анализатором Sweat Check® [18]. Отклонения результатов проводимости от нормы (более 50 ммоль/л) следует подтверждать прямым измерением концентрации хлоридов. В недавнем исследовании получены нормальные значения проводимости для системы Nanoduct® у младенцев, которые подтверждают пригодность этой тест-системы для проведения потовых проб в программах СН [19]. Тем не менее, в одном исследовании были отмечены ложноотрицательные результаты из-за использования партии бракованных датчиков.

Это подчеркивает необходимость в контроле качества этих «упрощенных» систем измерения. Ни в Европейском руководстве по скринингу новорожденных [5], ни в диагностическом консенсусе Фонда МВ США [1] не рекомендуется использовать проводимость пота как критерий для постановки диагноза МВ. Этот показатель скорее является основанием для исключения МВ. Другие системы или устройства, такие как CF Quantum®

или Exsudose®, нуждаются в дополнительной валидации, прежде чем могут быть рекомендованы.



a) Предплечье ребенка при проведении потовой пробы с помощью системы Macroduct®.

После ионтофореза с пилокарпином для стимуляции потоотделения систему сбора Macroduct® прочно прикрепляют к коже предплечья (см. фото).

Видно, как пот поступает в систему трубок (кольца синего цвета). Анализ концентрации хлоридов можно проводить всего для 15 мкл пота.

b) Ребенок с системой Nanoduct® для проведения потовых проб.

После ионтофореза с пилокарпином для стимуляции потоотделения анализатор Nanoduct® при подключении к ребенку измеряет проводимость пота. Для получения результата достаточно 3 мкл пота.

c) Сбор пота тампонным методом.

После ионтофореза с пилокарпином для стимуляции потоотделения на место стимуляции помещают марлевый тампон или фильтровальную бумагу и закрывают полимерной пленкой. Через 30 минут бумагу или марлю снимают и экстрагируют пот путем элюирования.

Рис. 1. Общепринятые системы сбора пота.

4 О чем говорят методические рекомендации?

Руководства, незначительно различающиеся между собой, были опубликованы Фондом МВ США [9], Ассоциацией по клинической биохимии и лабораторной медицине в Великобритании (Association for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine in the UK) [13] и Австралийской ассоциацией клинических биохимиков (AACB, Australasian Association of Clinical Biochemists) [10]. Существует подробно описанная стандартная процедура сбора пота и измерения концентрации хлоридов [14].

В соответствии с действующими руководствами потовые пробы должны проводить подготовленные опытные сотрудники. Стимуляцию всегда проводят с помощью ионтофореза с пилокарпином.

Сбор пота проводят либо классическим тампонным методом (фильтровальная бумага или марля), либо с помощью системы капиллярных трубок (Macroduct®). Время сбора должно составлять, по меньшей мере, 20 минут, но не должно превышать 30 минут. Объем собранного образца должен составлять >1 г (масса пота)/м^2 (площадь сбора)/мин (время сбора образца).

Анализ хлоридов проводят либо колориметрическим/кулонометрическим методом, либо методом хлоридометрического титрования. Измерение других электролитов (калия, натрия) не рекомендуется, поскольку не является диагностическим критерием для МВ. Диагноз МВ подтверждают на основании концентрации хлоридов пота >60 ммоль/л, а значения 30–59 ммоль/л считают промежуточными [1]. При значении менее 30 ммоль/л диагноз МВ маловероятен (Рис. 2).

5 Какие непредвиденные ошибки возможны при проведении потовой пробы?

Несмотря на подробные рекомендации по проведению потовой пробы, выполнить ее на практике не так-то просто, и ошибки случаются довольно часто [20]. Потовая проба включает три этапа: стимуляцию потовых желез путем ионтофореза с пилокарпином, сбор пота и его анализ. Ошибки возможны на каждом из этапов (Таблица 1). Для своевременного полу-

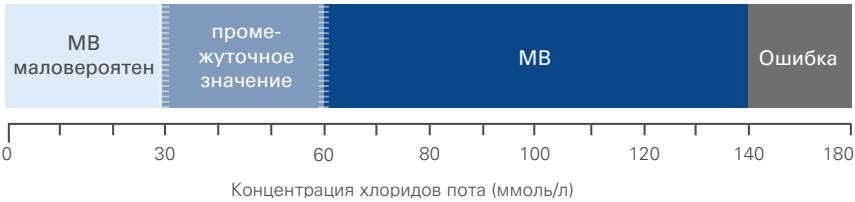


Рис. 2. Интерпретация концентрации хлоридов пота.

чения надежных результатов необходимо строго соблюдать методические рекомендации и внедрять программы мониторинга качества.

Ошибки на первом этапе чаще всего возникают из-за неисправности оборудования для ионтофореза (утечка напряжения, плохая регулировка тока) и/или повреждения (высыхания) дисков для ионтофореза. Для ионтофореза следует использовать нитрат пилокарпина, а не гидрохлорид пилокарпина. У младенцев выделяется малое количество пота, поэтому его сбор проблематичен. Ребенок должен быть клинически стабильным и иметь достаточно жидкости в организме. Подогрев места сбора пота или укрывание младенца, по-видимому, не увеличивают выход пота. Физиологический раствор и даже «стерильная вода» могут загрязнить образец, поэтому кожу следует очищать дистиллированной или деионизированной водой. Размер зоны стимуляции и сбора должен быть одинаковым, и зону сбора защищают эластичной повязкой.

До анализа пот не следует транспортировать в спирали системы Macroduct®, так как он может испариться (если она неправильно запечатана), как и из неправильно закрытых марлевых тампонов или фильтровальной бумаги. Массу или объем собранного пота точно измеряют.

ПРИЧИНЫ ЛОЖНОПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	ПРИЧИНЫ ЛОЖНООТРИЦАТЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ
Испарение образца пота	Разведение образца пота
Тяжелая недостаточность питания	Отек
Обезвоживание	Обезвоживание
Нервная анорексия	Гипопротеинемия
Атопический дерматит (экзема)	Лечение минералокортикоидами
Семейный гипопаратиреоз	Некоторые мутации CFTR, например: ■ c.350G>A/p.Arg117His (прежнее наименование R117H) ■ c. 1 o o40i>A/p .Ala4b oC3 1U (прежнее наименование A455E) ■ c.1651 G>A/p.Gly551 Ser (прежнее наименование G551S) ■ 3849+10kbC>T
Солевой почечный диабет	
Надпочечниковая недостаточность	
Глюкозо-6-фосфатазы	
Нефрогенный несахарный диабет	
Синдром Мориака	
Фукозидоз	
Синдром Кляйнфельтера	
Семейный холестатический синдром	
Лечение топираматом	

Таблица 1. Причины ложноотрицательных и ложноположительных результатов потовой пробы

Если его недостаточно, не следует объединять пот, собранный с разных участков или разводить его перед измерением концентрации хлоридов. Ошибки случаются и при титровании хлоридов. Измерение следует проводить в соответствии со специальными процедурами в сертифицированной лаборатории, предпочтительно контролируемой внешней экспертизой качества, такой как Национальная служба внешней оценки качества Великобритании (UK NEQAS, UK National External Quality Assessment Scheme), Коллегия американских патологов (CAP, College of American Pathologists) или Программа обеспечения качества Королевской коллегии патологов Австралазии (RCPA-QAP, Royal College of Pathologists Australasia Quality Assurance Program).

6 Какой процент неудач является допустимым?

После стимуляции масса полученного пота должна составлять более 1 г/м^2/мин, при этом собранная масса должна быть достаточной для количественного определения хлоридов пота. Это означает, что методом GCT с помощью марли или фильтровальной бумаги стандартного размера 2x2 дюйма должно быть собрано 75 мг пота, а с помощью системы Macroduct® — 15 мг пота. Образцы меньшей массы маркируют как «недостаточное количество» (QNS, quantity not sufficient) и не анализируют. Чтобы снизить частоту QNS, существует вариант проведения двусторонней потовой пробы, но образцы нельзя объединять. Частота QNS представляет собой процент случаев, когда массы собранного пота недостаточно для анализа [20]. Высокая частота QNS после положительного результата скрининга новорожденных порождает клинические, психологические и экономические проблемы. В отличие от европейских руководств североамериканские рекомендации ограничивают частоту неудач потовых проб в программах СН уровнем 10% или менее [20].

В нескольких исследованиях у младенцев младше трех месяцев процент неудач достигал 40% [20–24]. Процент QNS варьируется в широком диапазоне в разных центрах даже при использовании одной и той же методики, что отражает различия в исследуемых популяциях, в применении метода на практике и/или в опыте сотрудников. В одном исследовании с участием недоношенных и доношенных младенцев младше шестинедельного возраста методом GCT достаточное количество пота (>75 мг) было получено с первого раза только в 74% случаев. Процент неудач уменьшался по мере увеличения массы тела младенца. Процент неудач у младенцев с массой тела <2 кг, 2–3 кг, 3–3,5 кг и >3,5 кг составлял 78%, 31 %, 23% и 5% соответственно. При массе тела более 4 кг процент неудач был близок к нулю [21]. В программе СН штата Мичиган процент неудач составлял 16% у доношенных младенцев и 49% у недоношенных [22]. Основными прогностическими факторами недостаточного потоотделения были масса тела при рождении и гестационный возраст. Авторы предполагают, что процент неудач снизится, если скорректированный гестационный возраст на момент проведения потовой пробы будет составлять как минимум 39 недель. Процент неудач при использовании системы Macroduct® (21%) и метода GCT (17%) был сходным. В программе СН штата Массачусетс процент проб QNS составлял 17% в возрасте 2 недель, 12% в возрасте 3 недель, 8% в возрасте 4 недель и 5% в возрасте 5 недель [24]. Процент неудач при использовании системы Nanoduct® у здоровых младенцев трех-четырехнедель-

ного возраста составлял 6%, хотя на 4-й день жизни он достигал 39% [19].

Опубликованы единичные исследования, в которых проводится прямое сравнение методов сбора и измерения, особенно у младенцев [15, 17]. В программе СН штата Миннесота проценты QNS для системы Macroduct® составляли всего лишь 2% по сравнению с 15% для GCT [23]. В нидерландском исследовании система Nanoduct® работала лучше, и процент неудач составлял 7% по сравнению с 22% для системы сбора Macroduct® [17]. Недавно электроды Macroduct® были модифицированы для лучшей посадки на предплечье младенцев с малым весом. Данных о том, что эти изменения снижают процент QNS, пока не получено.

Основной тезис: Вероятность получить достаточный объем пота возрастает после двухнедельного возраста и у детей с массой тела более 3 кг, но не следует откладывать проведение потовой пробы у младенцев, имеющих симптомы, до того момента, когда они достигнут этого возраста или веса.

7 Вариабельность результатов потовых проб

Исследования, в которых бы целенаправленно изучалась биологическая изменчивость концентрации хлоридов пота у младенцев, не проводились. Различия между концентрациями хлоридов пота, измеренными в одновременно полученных образцах, невелики и не влияют на диагностическое заключение. Тем не менее у одного и того же индивида концентрация хлоридов пота может изменяться со временем, при этом изменения в диагностическом заключении особенно часто встречаются в промежуточном диапазоне [25].

Медиана изменчивости показателей индивида между повторными потовыми пробами составляла -2 ммоль/л, но 90% пределов сходимости находились в диапазоне от -18 до +14 ммоль/л. Это согласуется с результатами, полученными у братьев и сестер с МВ, где изменчивость концентрации хлоридов пота при пробах в разные дни достигала 14% [26]. У взрослых с МВ с мутацией c.1652G>A/p.Gly551Asp (прежнее наименование G551D) пределы сходимости для повторных измерений хлоридов пота составляли ±20 ммоль/л.

8 Предполагаемый диагноз МВ при невозможности подтверждения потовых проб

Интерпретация каждой пробы зависит от вероятности, рассчитанной до проведения пробы. Получение положительного результата на СН, наличие симптомов МВ, положительный семейный анамнез или выявление двух причинных мутаций заболевания в гене CFTR (определенных в CFTR2 [27]) соответствует высокой вероятности МВ (предполагаемым диагнозом МВ), и не следует откладывать лечение до достоверного подтверждения потовой пробы. При этом необходимость в проведении потовой пробы для подтверждения диагноза сохраняется.

Напротив, у сильно недоношенных младенцев с массой тела <1 кг с сердечной недостаточностью, неонатальной инфекцией, многократными переливаниями крови и положительным результатом СН с двумя незначительно повышенными значениями иммунореактивного трипсина (IRT), но у которых нет ни одной из распространенных мутаций CFTR, вероятность МВ низка. В таком случае

рекомендуют выполнить потовую пробу после того как масса тела малыша будет составлять более 3 кг, если у него отсутствует генетический фон, повышающий вероятность редких мутаций CFTR. При задержке роста и развития низкая концентрация эластазы в кале (FE) может помочь выявить недостаточность поджелудочной железы, обусловленную MB.

До сих пор в действующих руководствах по CH нет алгоритма действий в случае неудачи потовой пробы у ребенка с неясным диагнозом (менее 2 причинных мутаций заболевания в гене CFTR). Можно либо дождаться, пока ребенок наберет нужную массу тела, и повторить потовую пробу, или перейти непосредственно к расширенному секвенированию гена (EGS, extended gene sequencing) [28]. Первый подход увеличивает срок постановки диагноза, усиливает тревогу родителей и может привести к отсрочке надлежащего лечения. При втором подходе существует риск выявления большего количества младенцев с неокончательным диагнозом (положительный результат скрининга на MB, неокончательный диагноз, [CFSPID]) при обнаружении 2 мутаций CFTR с варьирующимися или неизвестными последствиями и нормальной или промежуточной концентрации хлоридов пота при проведенной впоследствии потовой пробе.

Измерение концентрации эластазы в кале (FE) после неудачной первоначальной потовой пробы в отличие от EGS помогает снизить частоту CFSPID и сократить время до начала лечения [28]. Низкая FE позволяет предположить недостаточность поджелудочной железы, обусловленную MB, и в этом случае лечение следует начать до подтверждения или опровержения диагноза на основании потовой пробы. Нормальная FE в первый год жизни не исключает MB, поскольку этот показатель может колебаться, и жидкий стул (в особенности диарея) может привести к ложно заниженным значениям FE. Поэтому достоверный результат потовой пробы обязателен даже для младенцев с нормальной FE. У детей с высоким подозрением на MB (например, с положительным результатом CH либо при наличии положительного семейного анамнеза и/или двух причинных мутаций MB) и неудачной потовой пробы целесообразно и измерить FE, и провести EGS. У детей с низким подозрением на MB (положительный результат CH при дважды повышенном IRT, но в отсутствие причинных мутаций MB в гене CFTR) целесообразно измерить FE и провести EGS только если показатель FE оказался низким, а повторная потовая проба — неудачной.

Основной тезис: Если получить достоверный результат потовой пробы не удалось, не следует откладывать лечение младенцев с высоким подозрением на MB.

9 Проблемы контроля качества — программы по улучшению качества

На практике наблюдаются многочисленные отклонения от методических указаний. Часто сообщают о высоких процентах QNS. Это говорит о необходимости повышения качества при проведении потовых проб у младенцев после CH [20]. Есть множество рекомендаций, которые могут повысить качество проведения потовых проб **(Таблица 2)**. Прежде всего, необходимо строго соблюдать методические рекомендации и проводить потовые пробы только у детей с достаточным содержанием жидкости в организме. Следует пери-

одически проводить оценку оборудования, а персонал должен участвовать в разработке и реализации внутренних и внешних программ по непрерывному улучшению качества (включая обучение и контроль извне). Также необходим надлежащий контроль качества новейших устройств сбора пота и измерений проводимости.

Несмотря на достижения молекулярной генетики потовая проба остается незаменимым инструментом диагностики МВ. На недавнем совещании Европейского общества муковисцидоза (ECFS) подчеркивалось, что по мере распространения СН и устаревания оборудования чрезвычайно важно поддерживать высокое качество проведения потовых проб [12].

ЧТОБЫ УЛУЧШИТЬ КАЧЕСТВО СБОРА ПОТА

- Строго соблюдать методические рекомендации по проведению потовых проб.
- Проводить пробу только у детей с массой тела >2 кг и скорректированным гестационным возрастом не менее 36 недель.
- Проведение двусторонней пробы снижает процент неудач, но образцы нельзя объединять.
- Ребенок должен иметь достаточное содержание жидкости в организме.
- Сбором пота должно заниматься ограниченное число лиц, и все они должны пройти надлежащую подготовку. Каждый лаборант должен проводить процедуру сбора пота не реже раза в неделю, чтобы поддерживать соответствующие навыки.
- Регулярно проверять оборудование для ионтофореза на предмет утечки напряжения и контроля тока.
- Использовать для ионтофореза нитрат пилокарпина, а не гидрохлорид пилокарпина.
- Располагать положительный электрод на ладонной поверхности предплечья, где больше плотность потовых желез.
- Обертывать зону сбора эластичной лентой для защиты.
- Обеспечивать одинаковый размер зоны стимуляции и зоны сбора.
- Подогрев места сбора, судя по всему, не увеличивает выход пота.
- Не хранить и не транспортировать пот в спирали устройства Macroduct®, чтобы он не испарился.
- Точно определять количество собранного пота гравиметрическим или волюметрическим методом.
- Участвовать в разработке и реализации программ непрерывного повышения качества (обучение и контроль извне).

Таблица 2. Рекомендации по улучшению качества при сборе пота (по материалам и с разрешения [21])

Основной тезис: Проведение потовых проб у младенцев сопряжено с определенными проблемами и должно выполняться опытными сотрудниками в соответствии со специальными методическими указаниями. Четкие инструкции по выполнению процедур и участие в программах контроля качества помогают повысить надежность результатов.

Литература

[1] Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. The Journal of pediatrics. 2017; 181S:S4–S1 5 e1.

[2] Sosnay PR, White TB, Farrell PM, Ren CL, Derichs N, Howenstine MS, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Nonscreened Populations. The Journal of pediatrics. 2017; 181S:S52–S7 e2.

[3] Ren CL, FinkAK, Petren K, Borowitz DS, McColley SA, Sanders DB, et al. Outcomes of infants with indeterminate diagnosis detected by cystic fibrosis newborn screening. Pediatrics. 2015, 135:e1386–92.

[4] Thomas M, Lemonnier L, Gulmans V, Naehrlich L, Vermeulen F, Cuppens H, et al. Is there evidence for correct diagnosis in cystic fibrosis registries? Journal of cystic fibrosis. 2014; 13:275–80.

[5] Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. Journal of cystic fibrosis. 2009; 8:153–73.

[6] Bergougnoux A, Boureau-Wirth A, Rouzier C, Altieri JR Verneau F, Larrieu L, et al. A false positive newborn screening result due to a complex allele carrying two frequent CF-causing variants. Journal of cystic fibrosis. 2016; 15:309–12.

[7] Castellani JCF in press doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006

[8] Green A, Kirk J, Group GD. Guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis. Annals of clinical biochemistry. 2007; 44:25–34.
[9] LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ, Jr., Cystic Fibrosis Foundation. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. The Journal of pediatrics. 2007, 151:85–9.
[10] AACB Sweat Testing Working Party, Coakley J, Scott S, Doery J, Greaves R, Talsma R et al. Australian guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis: report from the AACB Sweat Testing Working Party. Clin Biochem Rev. 2006; 27:S 1–7.
[11] Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. Pediatrics. 1959; 23:545–9.
[12] Cirilli N, Southern KW, Buzzetti R, Barben J, Nahrlich L, Munck A, et al. Real life practice of sweat testing in Europe. Journal of cystic fibrosis. 2017. doi: 10.1016/j .jcf. 2017.09.002
[13] Heap S, Griffiths R Health RcoPaC. Guidelines for the performance of the Sweat Test for the investigation of Cystic Fibrosis in the UK (version 2). An Evidence Based Guideline. 2014.
[14] Wayne R USA, Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI. Sweat testing: sample collection and quan- tative chloride analysis; approved guideline-third edition.2009.
[15] Desax MC, Ammann RA, Hammer J, Schoeni MH, Barben J, Swiss Paediatric Respiratory Research Group. Nanoduct sweat testing for rapid diagnosis in newborns, infants and children with cystic fibrosis. European journal of pediatrics. 2008; 167:299–304.
[16] Barben J, Ammann RA, Metlagel A, Schoeni MH, Swiss Paediatric Respiratory Research G. Conductivity determined by a new sweat analyzer compared with chloride concentrations for the diagnosis of cystic fibrosis. The Journal of pediatrics. 2005; 146:183–8.
[17] Vernooij-van Langen A, Dompeling E, Yntema JB, Arets B, Tiddens H, Loeber G, et al. Clinical evaluation of the Nanoduct sweat test system in the diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening. European journal of pediatrics. 2015; 174:1025–34.
[18] Hammond KB, Turcios NL, Gibson LE. Clinical evaluation of the macroduct sweat collection system and conductivity analyzer in the diagnosis of cystic fibrosis. The Journal of pediatrics. 1994; 124:255–60.
[19] Kuehni CE, Schindler M, Mazur A, MalzacherA, Hornung R, Barben J. Feasibility and normal values of an integrated conductivity (Nanoduct) sweat test system in healthy newborns. Journal of cystic fibrosis. 2017; 16:465–70.
[20] Legrys VA, McColley SA, Li Z, Farrell PM. The need for quality improvement in sweat testing infants after newborn screening for cystic fibrosis. The Journal of pediatrics. 2010; 157:1035–7.

[21] Eng W, LeGrys VA, Schechter MS, Laughon MM, Barker PM. Sweat-testing in preterm and full-term infants less than 6 weeks of age. Pediatric pulmonology. 2005; 40:64–7.
[22] Kleyn M, Korzeniewski S, Grigorescu V, Young W, Homnick D, Goldstein-Filbrun A, et al. Predictors of insufficient sweat production during confirmatory testing for cystic fibrosis. Pediatric pulmonology. 2011; 46:23–30.
[23] Laguna TA, Lin N, Wang Q, Holme B, McNamara J, Regelmann WE. Comparison of quantitative sweat chloride methods after positive newborn screen for cystic fibrosis. Pediatric pulmonology. 2012; 47:736–42.
[24] Parad RB, Comeau AM, Dorkin HL, Dovey M, Gerstle R, Martin T, et al. Sweat testing infants detected by cystic fibrosis newborn screening. The Journal of pediatrics. 2005; 147:S69–72.
[25] Vermeulen F, Lebecque R De Boeck K, Leal T Biological variability of the sweat chloride in diagnostic sweat tests: A retrospective analysis. Journal of cystic fibrosis. 2017; 16:30–5.
[26] Collaco JM, Blackman SM, Raraigh KS, Corvol H, Rommens JM, Pace RG, et al. Sources of Variation in Sweat Chloride Measurements in Cystic Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2016; 194:1375–82.
[27] Sosnay PR, Salinas DB, White TB, Ren CL, Farrell PM, Raraigh KS, et al. Applying Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Genetics and CFTR2 Data to Facilitate Diagnoses. The Journal of pediatrics. 2017, 181 S:S27–S32 e1.
[28] Barben J, Rueegg CS, Jurca M, Spalinger J, Kuehni CE, Swiss Cystic Fibrosis Screening G. Measurement of fecal elastase improves performance of newborn screening for cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis. 2016; 15:313–7.

ГЛАВА 5

Питание в первый год жизни — закладываем фундамент на будущее

Авторы

Рут М. Уотлинг (Ruth M Watling) и Крис Смит (Chris Smith)

Введение

Взаимосвязь между нутритивным статусом, качеством жизни, состоянием дыхательной системы и ожидаемой продолжительностью жизни (МВ) четко доказана [1–3]. Чрезвычайно важно как можно раньше заложить основы хорошего нутритивного статуса. Для младенцев, диагностированных на скрининге новорожденных (СН), это следует сделать в первый год жизни. Для детей, не прошедших СН, следует оптимизировать нутритивный статус как можно скорее после постановки диагноза.

Питание в первый год жизни должно не только обеспечить оптимальный нутритивный статус, который можно оценить по таким показателям как масса тела, рост и биохимические критерии, но заложить основы здоровых пищевых привычек, которые помогут сохранить здоровье в будущем.

Известно, что нутритивный статус и питание являются стрессовым фактором для семьи ребенка с МВ. В первый год жизни малыш должен быстро расти и прибавлять в весе, а МВ создает множество препятствий для оптимального развития. Подрастая, маленькие дети могут упорно отказываться пробовать новые продукты, и их кормление превращается в настоящее испытание [4].

Поэтому первый год жизни — это время, когда семье требуются регулярные, подробные и последовательные советы по питанию. В случае успеха эти рекомендации помогают ребенку выйти на оптимальные темпы роста. Консультации по питанию и формированию правильного пищевого поведения для родителей ребенка с МВ помогают сформировать у малыша позитивное отношение к приему пищи, научить его получать удовольствие от еды и заложить основы правильного питания в будущем [5]. В этой главе рассказывается, как удовлетворить потребности в питании у младенцев с МВ. Основные цели и результаты организации процесса питания сформулированы в Таблице 1.

1 Скрининг новорожденных обеспечивает преимущества, связанные с питанием

Благодаря внедрению и разработке программы скрининга новорожденных (СН) во всем мире улучшился прогноз для пациентов с МВ. СН позволяет выявлять младенцев с МВ в первые недели жизни, часто еще до клинических проявлений. Хотя методы скрининга различаются, и нет универсального подхода, который применяется во всей Европе, СН, бесспорно, дает огромные преимущества и помогает обеспечить оптимальную медицинскую помощь. В ряде стран существуют финансовые и инфраструктурные ограничения для его применения, однако нет сомнения, что этот подход

экономически эффективен, и его польза для клинических результатов перевешивает все опасения [5].

Преимущество СН для организации питания включает возможность улучшить набор веса и роста в первый год жизни. В долгосрочном аспекте правильное питание помогает обеспечить оптимальный индекс массы тела (ИМТ). Лонгитюдные исследования в Европе, Австралии и США подтвердили корреляцию оптимального ИМТ с благоприятным прогнозом состояния дыхательной системы, сокращением сроков госпитализации и ожидаемой продолжительностью жизни [6]. В отсутствие СН МВ у детей выявляют позднее, и для таких детей обычно характерно отставание в росте и недостаточность питания, которые в прошлом были самыми ранними признаками МВ. Негативные послед-

Достичь нормальных темпов роста и прибавления веса у младенцев с нормальным весом на момент диагностики. К 10–14 дню жизни ребенок должен заново набрать вес при рождении. После этого нормальные темпы прибавления веса составляют: ■ 200 г в неделю первые 3 месяца жизни; ■ 150 г в неделю вторые 3 месяца жизни; ■ 100 г в неделю третьи 3 месяца жизни; ■ 50–75 г в неделю четвертые 3 месяца жизни.
Длина тела за 12 месяцев должна увеличиться на 25 см.
Окружность головы за 12 месяцев должна увеличиться на 10–12 см.
Для младенцев с задержкой прибавления веса на момент диагностики — догнать здоровых сверстников. Догоняющий темп обычно на 10% превышает указанные выше показатели, например, составляет 300 г в неделю первые 3 месяца жизни.
Достичь нулевого стандартного отклонения (SD) (50-го процентиля) веса и длины тела по сравнению со здоровыми сверстниками к концу первого года жизни. На эти показатели может выйти не каждый ребенок, но общая задача для всех детей состоит в том, чтобы длина тела и окружность головы увеличивались с ожидаемой для данного возраста скоростью.
Достичь нормальных плазматических концентраций жирорастворимых витаминов и нормального статуса электролитов.
Получать удовольствие от разнообразного, хорошо сбалансированного рациона, который удовлетворяет потребности в питании у растущего малыша с МВ.

Таблица 1. Цели и результаты организации процесса питания у младенцев с МВ

ствия недостаточности питания сказываются и после первого года жизни и отражаются на прогнозе заболевания.

Сам по себе СН не гарантирует защиту от последствий недостаточного питания. Хотя у детей с МВ, выявленным на СН, вес обычно нормализуется к концу первого года жизни, у них часто встречается отставание в росте [7]. СН позволяет врачам-диетологам и другим специалистам по МВ быстро принять необходимые меры, чтобы нормализовать питание и свести к минимуму негативные последствия его недостаточности.

Важное преимущество СН состоит в том, что он позволяет, сосредоточившись на диетотерапии, приступить как можно раньше к лечению недостаточности поджелудочной железы (НПЖ). Как показывает ряд исследований, улучшения, связанные с питанием младенцев, диагностированных на СН, не зависят от выбора варианта вскармливания.

Основной тезис: Доказано, что СН на МВ положительно влияет на краткосрочные и долгосрочные клинические результаты, в частности, связанные с питанием и ростом. СН позволяет быстро начать диетотерапию, что должно стать первоочередной задачей врачей-диетологов.

1.1. Нутритивный статус младенца на скрининге

Нутритивный статус младенцев с МВ, выявленным на СН, теоретически должен быть значительно лучше, чем у их сверстников с МВ, которые не прошли скрининг. Едва ли они будут страдать значительным отставанием в росте. Однако хотя они кажутся здоровыми, нужно учитывать даже незначительную нехватку питательных веществ и устранять ее.

В первых исследованиях СН у младенцев на момент диагностики отмечаются случаи недостаточности веса, длины тела и концентрации жирорастворимых витаминов [8, 9]. Эти исследования напоминают специалистам по МВ, что отклонения нутритивного статуса возможны даже у младенцев на момент СН, и что такие проблемы требуют пристального внимания. Нехватку питательных веществ на этом этапе легко компенсировать, если рано начать лечение НПЖ и прием жирорастворимых витаминов. При значительном дефиците питательных веществ следует выполнять приведенные далее рекомендации, касающиеся к задержек в прибавлении веса.

Чаще всего нутритивный статус младенца на СН будет относительно нормальным. Поэтому первоочередная задача врача-диетолога — поддерживать нормальное прибавление веса и роста наряду с оптимальным потреблением пищи.

1.2. Достижение оптимальных результатов питания к концу первого года жизни

Несомненно, первый год жизни ребенка чрезвычайно важен и оказывает огромное влияние на состояние здоровья в краткосрочном и долгосрочном аспекте. Это еще важнее в контексте МВ, где фактические данные подтверждают, что хороший нутритивный статус к концу первого года жизни серьезно влияет на клинические результаты. Чтобы добиться таких результатов у младенцев, которым диагноз поставлен впервые, необходимы следующие шаги:

- Своевременная оценка функции поджелудочной железы и назначение заместительной терапии препаратами ферментов поджелудочной железы

(PERT, pancreatic enzyme therapy) с соответствующим обучением родителей.
- Регулярная проверка антропометрических показателей и мониторинг физического развития. Необходимо регистрировать и интерпретировать показатели физического развития в соответствии с национальной картой физического развития или, если она недоступна, использовать для этого картами физического развития ВОЗ (who.int/toolkits/child-growth-standards/standards). Визиты в клинику раз в 1–2 недели, пока младенец не начнет нормально развиваться, затем раз в месяц в течение первого года жизни.
- Введение в рацион витаминов A, D, E и K и добавка хлорида натрия 2 по показаниям.
- Своевременное отлучение от груди и введение прикорма с учетом МВ.

2 Терапия препаратами ферментов поджелудочной железы

При первом осмотре младенца после постановки диагноза МВ необходимо ответить на два вопроса, касающиеся пищеварительной системы. Во-первых, как функционирует поджелудочная железа, и во-вторых, какую терапию назначить. Термины «достаточная функция поджелудочной железы» (ДПЖ) и «недостаточность поджелудочной железы» (НПЖ) описывают функцию этого органа. При НПЖ выработка липазы составляет менее 10% нормы, а расщепление жиров нарушено. ДПЖ означает, что остаточная функция поджелудочной железы достаточна для обеспечения нормального всасывания жиров, и заместительная терапия препаратами ферментов поджелудочной железы (PERT) не требуется.

Основной тезис: После постановки диагноза МВ следует как можно быстрее оценить функцию поджелудочной железы и при выявлении или подозрении на недостаточность поджелудочной железы немедленно начать заместительную терапию препаратами ферментов поджелудочной железы (PERT).

2.1. Оценка состояния поджелудочной железы и необходимости в PERT

Чтобы определить НПЖ/ДПЖ и необходимость в PERT, необходимо провести следующие исследования:

- проверить мутации по базе CFTR2 (www.cftr2.org);
- объективно оценить функцию поджелудочной железы;
- субъективно оценить нарушение всасывания (мальабсорбцию) и нарушение пищеварения.

2.1.1. Генотип

Генотип МВ тесно связан с состоянием поджелудочной железы. Вероятность НПЖ высока при наличии мутаций МВ I-III класса на обеих хромосомах, тогда как как в случае как минимум одной мутации МВ IV-V класса более вероятна ДПЖ. Тем не менее, следует отметить, что существуют нетипичные случаи, в том числе ДПЖ у гомозигот по мутациям МВ I-III класса. Хотя взаимосвязь между генетическим статусом и состоянием поджелудочной железы подтверждена документально, генетический анализ не заменяет объективную и субъективную

оценку состояния поджелудочной железы у каждого пациента [10].

2.1.2. Объективная оценка функции поджелудочной железы

Клинические признаки и симптомы, позволяющие предположить нарушение пищеварения и мальабсорбцию, не дают возможности точно оценить функцию поджелудочной железы, поэтому необходимо провести объективную оценку. Тесты для оценки функции поджелудочной железы включают коэффициент всасывания жиров, определение фекальной эластазы 1 поджелудочной железы (FPE-1) и сывороточной концентрации трипсиногена, дыхательный тест с использованием 13C-смешанных триглицеридов и прямую стимуляцию поджелудочной железы [11]. Многие из этих исследований не являются стандартными для клинической практики, и поэтому не рассматриваются подробно.

Из доступных в настоящее время тестов высокой прогностической значимостью для НПЖ обладает тест с моноклональными антителами к FPE-1. Тест на FPE-1 отличается высокой чувствительностью и специфичностью, широко доступен, сравнительно прост для выполнения и не подвержен влиянию со стороны эндогенной PERT. Все это позволяет использовать его для подтверждения НПЖ у лиц с МВ, уже начавших PERT. Как правило, содержание FPE-1 ниже 100 мкг/г кала является прогностическим признаком тяжелой НПЖ и необходимости в PERT. Содержание FPE-1 100–200 мкг/г кала говорит об умеренной степени НПЖ. Необходимость в PERT в таких ситуациях определяется с учетом нутритивного статуса и абдоминальных симптомов. Необходимо соблюдать осторожность при интерпретации данных FPE-1 в большом объеме жидкого кала и у недоношенных младенцев.

Кроме того, мекониевый илеус (синдром дистальной интестинальной обструкции) связан с НПЖ. У младенцев с клинической картиной мекониевого илеуса и последующего диагноза МВ необходимо определить FPE-1 для подтверждения состояния поджелудочной железы, но PERT надо начинать как можно скорее после установки перорального или энтерального зондового питания.

2.1.3. Субъективная оценка мальабсорбции и нарушения пищеварения

Субъективная оценка не заменяет объективной оценки, но является полезным вспомогательным инструментом для решения о необходимости PERT, особенно если генотип неизвестен, а результаты объективной оценки задерживаются. Факторы, которые следует учитывать при субъективной оценке, включают:

- Скорость прибавления в весе с момента рождения до момента появления клинической картины или постановки диагноза. Если она значительно меньше ожидаемой, это может быть показателем нарушения всасывания.
- Периодичность и объем питания. Если они значительно превышают ожидаемые для данного возраста и веса, это может быть показателем нарушения всасывания, которое младенец компенсирует за счет питания.
- Количество актов дефекации в день, качество и консистенция кала. Если частота дефекации и объем кала значительно больше ожидаемых, кал имеет дурной запах, либо на пеленке

видны следы жира, это может говорить о нарушении всасывания.

- Нарушение всасывания может сопровождаться вздутием живота и ослаблением конечностей.

- Выявлена статистически значимая корреляция между дефицитом витаминов A и E и НПЖ на момент постановки диагноза, но определение концентраций жирорастворимых витаминов в плазме крови на момент постановки диагноза может быть недоступно.

После объективной и субъективной оценки функции поджелудочной железы:

- PERT необходимо начинать у всех младенцев с мутациями CFTR, ассоциированными с НПЖ, и подтверждающим анализом FPE-1.
- PERT необходимо начинать у всех младенцев с неизвестными мутациями CFTR, но с FPE-1 <100 мкг/г кала, и следует рассматривать у младенцев с FPE-1 100–200 мкг/г кала.
- PERT следует рассматривать у младенцев и детей младшего возраста с явными субъективными признаками нарушения всасывания и недостаточным прибавлением в весе, даже если объективное подтверждение ДПЖ/НПЖ еще ожидается.
- PERT не следует начинать у младенцев и детей с одной или двумя мутациями CFTR, ассоциированными с ДПЖ, если нет других объективных показателей НПЖ.

2.2. Определение дозы PERT для младенцев

В Кокрейновском обзоре выявлено недостаточно данных о дозировке ферментов, необходимых лицам с НПЖ различной степени тяжести, оптимальном времени для начала терапии и изменениях, связанных с различием рациона и объема порций [12]. Ферменты липаза, протеаза и амилаза, необходимые для пищеварения, вырабатываются в желудочно-кишечном тракте, в основном в поджелудочной железе. Амилаза и протеаза также секретируются слюнными железами и желудком (пепсин) соответственно. Небольшое количество липазы также вырабатывается в желудке. Следовательно, у лиц с МВ и НПЖ переваривание пищевых жиров зависит от PERT.

Исследования малых когорт показали, что при более точном титровании PERT по потреблению жиров всасывание жиров улучшается. Клинические данные и данные о дозировке, полученные в когортных исследованиях и при аудитах клинической практики, говорят о том, что для оптимального всасывания жиров и других питательных веществ у детей и взрослых показаны дозы 500–4000 единиц липазы на один грамм пищевого жира, при этом среднесуточная потребность составляет 1800 единиц липазы на один грамм пищевого жира. Для младенцев оптимальная начальная доза эквивалентна нижней границе диапазона, выявленного в когортных исследованиях, с последующим постепенным повышением до достижения оптимального контроля симптомов мальабсорбции и нормализации прибавления в весе. В проспективном многоцентровом исследовании двух рецептур PERT у детей младшего возраста с МВ достигнут почти приемлемый коэффициент всасывания жиров, — 77–78% при дозах 992–1077 единиц липазы на один грамм жира [13].

Среда ЖКТ при МВ крайне сложна, и на эффективность PERT влияет множество факторов, включая pH, моторику, микро-

бием и взаимодействие с другими лекарственными препаратами. Кроме того, 50% потребляемых калорий у младенцев приходится на пищевые жиры, что значительно выше по отношению к массе тела, чем у детей и взрослых. Поэтому младенцам, по-видимому, требуются более высокие дозы PERT по отношению к массе тела. Это еще более актуально для младенцев, которым требуются высокопитательные детские смеси, содержащие больше жиров, чем грудное молоко или стандартная смесь. Таким детям могут потребоваться более высокие дозы. Тем не менее, бригада по лечению МВ должна иметь в виду, что в среднем суточная доза не должна превышать 10 000 МЕ липазы/кг массы тела [14]. При значительно более высоких дозах следует оценить остаточные симптомы нарушения всасывания жиров или недостаточного прибавления веса, чтобы выяснить, нет ли у ребенка других заболеваний, кроме МВ, либо подключить дополнительно такие препараты как ингибиторы протонной помпы и антагонисты Н2.

Существует множество лекарственных форм PERT. Из имеющихся препаратов рекомендуются препараты в виде микрогранул с кишечнорастворимым покрытием. pH-чувствительное покрытие защищает ферменты от инактивации желудочной кислотой, поскольку растворяется только при pH выше 5,5 в тонком кишечнике. Препараты с дозировкой, соответствующей нижней границе диапазона концентрации ферментов (5000–10 000 единиц липазы на ложку или капсулу), предпочтительны для младенцев и детей младшего возраста, поскольку обеспечивают лучшее титрование с учетом небольших объемов пищи, потребляемой младенцами и детьми младшего возраста.

2.2. Дозирование и способ применения PERT у младенцев и детей младшего возраста

Взаимосвязь между жирами, пищей и PERT, и влияние терапии на переваривание и всасывание представляет огромный интерес для специалистов по лечению МВ. При этом родителям младенцев и детей младшего возраста необходимы практические советы, сколько PERT давать ребенку во время еды, питья и перекусов и как лучше всего давать эти препараты.

В Таблице 2 представлены рекомендуемые начальные дозы липазы, определенные на основании когортных исследований. Впоследствии дозы следует корректировать в индивидуальном порядке с учетом симптомов, прибав-

РЕЖИМ ПИТАНИЯ	РЕКОМЕНДУЕМАЯ ДОЗА ЛИПАЗЫ, ЕД
Младенцы на грудном вскармливании	
Кратковременное кормление грудью (<20 мин)	1500–2500
Длительное кормление грудью (>20 мин)	2500–5000
Детская смесь	
Стандартная (3,5 г жира на 100 мл)	1500–5000 на 50–100 мл
Высокопитательная (4–5 г жира на 100 мл)	2500–5000 на 100 мл

Таблица 2. Начальные дозы липазы

ления веса и объемов потребляемой пищи.

Особое беспокойство вызывает у родителей дозирование PERT при грудном вскармливании, поскольку объем потребляемой пищи неизвестен. В этом случае следует объяснить, что грудное молоко прекрасно переваривается, от природы содержит некоторое количество липазы, и дозу фермента можно титровать на основании симптомов и темпов прибавления веса.

При отлучении от груди следует учитывать количество PERT, которое ребенок получает во время приемов пищи и перекусов. Первые продукты для прикорма включают фрукты, овощи или небольшие количества каши в сочетании с обычной детской молочной смесью. Содержание жира в этих продуктах сравнительно невелико, поэтому их можно давать в небольших количествах и без PERT. По мере расширения рациона, когда ребенок начинает есть пищу с более высоким содержанием белков и жиров, большинству детей назначается начальная доза 2000–5000 единиц липазы с небольшими порциями прикорма.

При обычном содержании жира в рационе после отлучения от груди и до конца первого года жизни типовые дозы липазы составляют 10 000–30 000 единиц во время еды. Перекусы в этом возрасте содержат 5–10 г жиров, что требует около 5000–10 000 единиц липазы. Родителей необходимо обучать основам диетологии, чтобы они могли определять содержание жира в рационе и количество жира в отдельных порциях пищи и перекусах и самостоятельно рассчитывать необходимое количество PERT.

Следует объяснить родителям, как рассчитывать количество жира в продуктах питания и в порциях пищи, чтобы они могли корректировать дозу ферментов, всегда помня, что PERT — лишь одна из небольших составляющих процесса переваривания и всасывания. Рекомендуя прием ферментов, врач должен избегать слишком строгих предписаний по поводу дозирования PERT и еды, ибо это порождает повышенную тревожность у родителей и может привести к нарушениям пищевого поведения у ребенка. Поэтому крайне важно, чтобы диетологи давали практические, но научно обоснованные рекомендации.

При введении прикорма и в последующий период родителям полезно знать, какие продукты можно давать без PERT. Это особенно актуально применительно к перекусам, поскольку маленькие дети любят что-то погрызть, могут уронить еду на пол или отказаться от еды. Родители не должны считать, что если они дали ребенку PERT, его нужно накормить любой ценой, пусть даже неподходящей едой, к примеру, шоколадным тортом на завтрак. Без приема PERT можно предложить для перекуса любые фрукты и овощи (кроме авокадо), хлебные палочки, рисовые крекеры и другие продукты с содержанием жира менее 1–2 г на порцию при условии, что ребенок не ест их в больших количествах. Например, большинству детей в возрасте от 1 до 3 лет можно дать без PERT печенье, содержащее менее 2 г жира тем более, что большая его часть, скорее всего, не будет съедена, а окажется на полу. Однако если ребенок с удовольствием съедает три печенья, ему, возможно, потребуется PERT.

Дать микрогранулы младенцу — задача не из легких, поскольку их не просто про-

глотить, и родителям кажется невозможным давать их с ложки. Многие родители интересуются, почему препарат не выпускается в жидком виде. Такой вопрос дает отличную возможность объяснить, в чем смысл микрогранул. Детям в возрасте 4 месяцев или младше ферменты в микрогранулах следует давать с любой пищей. Назначенную дозу надо смешать с небольшим количеством фруктового пюре, с другой гипоаллергенной пищей или с небольшим количеством обычной детской молочной смеси и давать с маленькой ложечки. Родителям следует проверить, чтобы микрогранулы не остались во рту после еды, особенно если их дают с детской смесью. После 4–6 месяцев PERT можно смешивать с любыми мягкими продуктами и давать до или после еды. Именно регулярность приема PERT помогает добиться оптимального переваривания и всасывания, поэтому для больших объемов или долго перевариваемых продуктов общую дозу делят и дают в начале и в конце приема пищи.

Ферменты в капсулах следует проглатывать целиком с того возраста, когда ребенок будет способен это сделать. Большинство детей осваивают этот навык в четыре-пять лет. До этого родители должны следить, чтобы ребенок не жевал микрогранулы, и не пытаться растолочь их в порошок, чтобы ребенку было легче проглотить их, поскольку это снижает эффективность ферментов. Пока ребенок не научится проглатывать капсулы, можно смешивать микрогранулы ферментов с небольшим количеством пищи или жидкости и давать в ложке прямо перед едой. Не нужно смешивать микрогранулы со всей порцией пищи, так как в этом случае ребенок, скорее всего, разжует их. Следует помнить, что маленькие дети обычно любят сладкое, а с острыми и горькими продуктами знакомятся в более старшем возрасте. PERT часто дают со сладкими фруктовыми пюре и йогуртами. Если дать PERT, смешанные с чем-то сладким, перед острой или пряной пищей, сладость во рту будет мешать восприятию острого блюда. В этом случае лучше смешать PERT с несладким продуктом, например с овощным пюре.

3 Грудное вскармливание и вскармливание детской смесью

Независимо от того, кормят ли ребенка грудным молоком или детской смесью, бригада медиков и, в частности, диетолог, должны следить, чтобы эта еда удовлетворяла его потребности в питательных веществах и жидкости. У младенцев с отставанием в росте эти потребности составляют 120–150% от нужд обычного ребенка.

В Таблице 3 представлены суточные нормы потребления в зависимости от

Возраст, месяцы	Ккал/кг/сутки	Белок, г/кг/сутки	Жидкость, мг/кг/сутки
0-3	100-110	2,0-2,5	150-180
4-6	90-100	2,0-2,5	120-180
7-12	90	1,5-2,0	100-120

Таблица 3. Суточные потребности младенца

массы тела в соответствии с европейскими рекомендациями и рекомендациями ВОЗ. Эти нормы представляют собой абсолютный минимум для младенца с МВ, поскольку для оптимального развития ему обычно требуется больше пищи.

3.1. Грудное вскармливание

Грудное молоко признано во всем мире лучшим источником питания для новорожденного ребенка, и это относится и к младенцам с МВ. Следует рассказывать о пользе грудного вскармливания родителям младенцев с недавно поставленным диагнозом, поддерживать их решение кормить ребенка грудью и обеспечивать необходимое обучение и консультации [15].

Грудное молоко, которое содержит липазу, полезные питательные вещества, ростовые и иммунные факторы, обеспечивает оптимальное развитие младенцев с МВ.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ всем младенцам показано исключительно грудное вскармливание, по крайней мере, до 4 месяцев и преимущественно грудное вскармливание в течение 6 месяцев. Этот же подход актуален и для младенцев с МВ, если они нормально растут и прибавляют в весе.

Ряд исследований и обширная база данных свидетельствуют о том, что у младенцев с МВ, которых кормили грудным молоком, в дальнейшем функция легких лучше, а инфекций меньше, чем у их сверстников, которые питались детскими смесями [16]. Кроме того, признано, что грудное вскармливание полезно и для здоровья матери.

Если на момент постановки диагноза мать кормит ребенка грудью, необходимо продолжать такое кормление. Тем не менее, есть факторы, которые могут оказать негативное влияние на способность к грудному вскармливанию. Стресс препятствует выработке грудного молока, а после постановки диагноза МВ мать чаще всего испытывает стресс. Ей может потребоваться дополнительная помощь и поддержка, чтобы продолжать кормить малыша грудью. Необходимо, чтобы специалисты по родовспоможению и акушерству или другие медицинские работники могли дать рекомендации по психосоциальным аспектам грудного вскармливания и препаратам, стимулирующим лактацию.

В случае мекониевого илеуса и необходимости хирургического вмешательства возможен кратковременный перерыв в пероральном или энтеральном питании младенца. В такой ситуации матери следует сцеживать и сохранять грудное молоко на будущее. Следует успокоить родителей и заверить их, что когда малыш восстановится после лечения мекониевого илеуса, грудное вскармливание способно помочь восстановлению и росту тонкого кишечника.

Основной тезис: Грудное молоко — это наилучшее питание для ребенка в первые 4–6 месяцев жизни. Помимо широкого спектра его полезных свойств, признаны его особые преимущества для детей с МВ.

3.2. Вскармливание детскими смесями

Родители, отказавшиеся от грудного вскармливания, используют стандартные детские смеси, которые удовлетворяют потребности в питании большинства младенцев с МВ. Младенцы, не страдающие МВ, обычно хорошо растут и набирают вес, получая 150 мл стандартной детской

смеси на килограмм массы тела в сутки. Однако младенцам с МВ, чтобы удовлетворить потребности в белках и энергии, могут потребоваться объемы, превышающие 150 мл/кг.

Если младенец с МВ не может съесть такое количество стандартной детской смеси, можно рекомендовать родителям использовать высококалорийную смесь.

Такие смеси обычно содержат примерно 2,5 г белка и 100 калорий на 100 мл (стандартная смесь содержит 1,5 г белка и 65 калорий). Если высококалорийные смеси недоступны, можно использовать концентрированное питание, приготовленное из обычной смеси. Если в стандартном варианте, чтобы получить 12-13%-ную смесь, нужно взять 3 ложки порошка на 100 мл охлажденной кипяченой воды, то если взять 4 ложки на 100 мл воды, получится смесь повышенной концентрации (15–20%).

Важно, чтобы доля белков как источника энергии сохранялась на уровне 8–12%, поскольку это обеспечивает оптимальные темпы прибавления веса (см. Таблицу 4).

По этой причине лучше использовать высококалорийные смеси или концентрированную стандартную смесь, а не просто повышать калорийность питания, поскольку в последнем случае соотношение белков и калорий ухудшится. [23]

За исключением значительной хирургической резекции в случае мекониевого илеуса (см. раздел ниже) или редких случаев аллергии на коровье молоко, младенцам с МВ не показаны специальные детские смеси, содержащие гидролизаты белка, аминокислотные смеси или смеси, содержащие среднецепочечные триглицериды.

4 Введение прикорма

Отлучение от груди или введение прикорма — это переход на твердую и жидкую пищу с грудного молока или детской смеси. Этот опыт должен быть позитивным и доставлять удовольствие и ребенку, и родителям. Ключевой фактор успешного введения прикорма и формирования правильных пищевых привычек — обу-

	ККал/кг	Белок, г/кг
Потребности двухмесячного младенца	100-110	2,0-2,5
150 мл/кг грудного молока или стандартной детской смеси	98	2,25
180 мл/кг грудного молока или стандартной детской смеси	117	2,7
200 мл/кг грудного молока или стандартной детской смеси	130	3
150 мл/кг детской смеси с высоким содержанием питательных веществ	150	3,75
150 мл/кг 15% концентрированной стандартной детской смеси	120	2,85
150 мл/кг 20% концентрированной стандартной детской смеси	150	3,5

Таблица 4. Питательная ценность грудного молока и детских смесей для двухмесячного младенца

чение родителей. Введение прикорма может стать для них источником тревоги и стресса, поскольку они не всегда понимают, какие продукты давать, нужна ли младенцу повышенная калорийность питания, как обеспечить эту калорийность и как контролировать прием PERT. В этой ситуации важна поддержка бригады по лечению МВ и консультации диетолога. При введении прикорма родители могут испытывать затруднения, связанные с пищевым поведением малыша, однако зачастую это нормальные реакции, соответствующие возрасту. Необходимо обучить родителей преодолевать такие проблемы.

Базовые принципы введения прикорма — почему и когда и в каком режиме вводить новые текстуры и вкусы — одинаковы для младенцев с МВ и других детей. Конечная цель — обеспечить к 12-месячному возрасту сбалансированный разнообразный рацион с высоким содержанием калорий и белка, а также основных питательных микроэлементов.

В заявлении Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов от 2017 года [17] даны четкие рекомендации по введению прикорма, которые представлены на Рис. 1.

Потребление жира снижается на протяжении первого года жизни. Грудное молоко или детская смесь обеспечивают 50% калорий за счет жира, но по мере введения в рацион новых продуктов эта цифра снижается, и к концу первого года жизни на жиры приходится лишь 30–40% калорий. Детям с МВ рекомендован рацион питания с нормальным или высоким содержанием жиров, — они должны обеспечивать около 40% общей калорийности пищи. Ребенок начинает питаться с общего стола, знакомясь с продуктами разных вкусов, цветов и текстур. Успешное введение прикорма и знакомство с новыми продуктами закладывает фундамент для правильных пищевых привычек в будущем.

Вот несколько советов, которые помогут постепенно расширить рацион малыша и сделать так, чтобы еда доставляла ему удовольствие:

- Будьте внимательны к желаниям ребенка и двигайтесь в его темпе.
- Принимайте пищу вместе с ребенком.
- Прекращайте кормить, если ребенок капризничает или сильно расстроен.
- Старайтесь, чтобы ничто не отвлекало ребенка от еды.
- Все фрукты и овощи кроме авокадо можно вводить без дополнительной PERT. Это позволяет вводить новые виды прикорма, не беспокоясь о дозировке PERT. Таким образом уже на первом этапе можно познакомить малыша с разнообразными продуктами.
- Чтобы в будущем ребенок получал от еды удовольствие, родители не должны руководствоваться принципом «чем больше, тем лучше». Побуждайте родителей делать акцент на позитивном опыте во время еды.
- Поощряйте хорошее поведение малыша, почаще хвалите его, чтобы закрепить полезные навыки.
- Поощряйте ребенка, когда он возится с едой или играет с ней. Знакомство с продуктами через тактильные

ощущения и эмоции — важная часть научения и развития.

- Позаботьтесь о том, чтобы все, кто кормит ребенка, следовали этим советам.

Основной тезис: Введение прикорма — важный этап при переходе к питанию за общим столом. Позитивный опыт при введении прикорма помогает научиться получать удовольствие от еды и правильно выбирать продукты питания. Это принесет пользу ребенку с МВ в долгосрочном аспекте.

5 Прием витаминов

При постановке диагноза на скрининге новорожденных у младенцев с МВ наблюдались биохимические признаки дефицита жирорастворимых витаминов [18]. На снижение их уровня могут влиять и другие факторы, в том числе недостаточная PERT, ненадлежащий режим приема витаминов, повышенная утилизация, сниженная биодоступность и уменьшение длины кишечника после резекции.

У лиц старшего возраста с МВ причиной дефицита жирорастворимых витаминов бывает недостаточная приверженность приему витаминов. Аналогичным обра-

Почему нужно вводить прикорм?

Все младенцы достигают в своем развитии такого этапа, когда грудное молоко или детская смесь уже не могут обеспечить достаточное количество питательных веществ для роста и развития. На этом этапе в рацион вводятся новые продукты, чтобы обеспечить организм необходимыми питательными веществами и микроэлементами, такими как, например, железо. Эти продукты вводятся в тот период, когда малыш наиболее расположен к формированию новых навыков питания. Слишком раннее или слишком позднее введение прикорма может негативно отразиться на его развитии, поэтому поддержка родителей в этот период является важной задачей бригады специалистов по МВ.

Когда и как вводить прикорм?

- Прикорм следует вводить не ранее 4 месяцев, но не позднее 6 месяцев.
- При введении прикорма нужно сразу начинать кормить ребенка с ложечки, чтобы стимулировать правильные навыки перорального питания, а не добавлять новые продукты в бутылочки со смесью или в питье.
- Признаки того, что ваш младенец готов к потреблению твердой пищи, показаны на картинках.

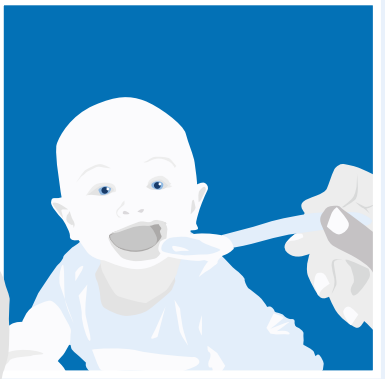
Рис. 1. Введение прикорма.

Понаблюдайте за своим малышом...

Способен ли он удержаться в сидячем положении. Недоношенные дети могут нуждаться в дополнительной поддержке.

Может ли он удерживать голову в вертикальном положении.

Интересуется ли он тем, что едят другие.



Может ли он наклониться и открыть рот, когда ему подносят ложку с пищей.

Рис.1. Введение прикорма.

Понаблюдайте за своим малышом...

Тянет ли он в рот разные предметы, делая жевательные движения.

Сначала у вашего малыша может появиться один из этих признаков, но начинать прикорм лучше, когда их будет несколько.

Какие продукты питания следует включать в рацион при введении прикорма?

- Прикорм начинают вводить в один из дневных приемов пищи и постепенно увеличивают объем и разнообразие новых продуктов.
- Прикорм можно начать с фруктовых и овощных пюре и риса для детского питания.
- Малышу нужно предлагать продукты с разным вкусом и текстурой, в том числе зеленые овощи с горьковатым вкусом, такие как брокколи и шпинат.
- Когда рацион ребенка расширится, можно начать вводить продукты, содержащие белки, в том числе зернобобовые и молочные продукты.
- Вводя прикорм, следует продолжать кормить ребенка грудью или давать детскую смесь.
- Потенциально аллергенные продукты питания можно вводить в любой момент после 4 месяцев.

Рис.1. Введение прикорма.

- Железо — важнейший микроэлемент для младенцев и детей младшего возраста, а грудное молоко и детская смесь относительно бедны железом. При введении прикорма нужно включить в рацион продукты, богатые железом, в том числе мясо, хорошие источники негемового железа, такие как темно-зеленые овощи, а также продукты, обогащенные железом, такие как зерновые завтраки.
- В связи с повышенными потребностями в натрии при МВ не нужно ограничивать продукты питания, содержащие соль, однако родители должны получить конкретные рекомендации по потреблению соли.

Начиная с 9-месячного возраста и далее следует рассказывать родителям, какую пищу включать в рацион ребенка, чтобы максимально увеличить калорийность питания. Такая пища включает необезжиренные молочные продукты, необезжиренные маргарины и спреды, в том числе ореховые пасты и растительное масло, которое используется при приготовлении пищи.

Продуктов, которые нельзя включить в рацион, очень мало. Важно убедить родителей, что ничто не мешает малышу питаться разнообразно. Единственные продукты, которых следует избегать, это:

- мед детям в возрасте до года из-за риска ботулизма;
- цельные орехи, виноград и любые продукты, которыми малыш может подавиться.

Рис.1. Введение прикорма.

зом, дефицит витаминов у младенцев и детей младшего возраста может возникнуть, если родители не соблюдают рекомендации по назначению витаминов.

В идеале прием витаминов A, D, E и K ребенку следует начать после оценки витаминного статуса. Однако о статусе жирорастворимых витаминов у младенцев с МВ известно достаточно, чтобы начать прием витаминов как можно быстрее после постановки диагноза, а в дальнейшем ежегодно проверять их концентрацию в плазме крови с последующей коррекцией дозы. Есть множество публикаций, где можно найти подробную информацию о витаминном статусе и назначении витаминов при МВ [15, 19].

Витамин A	<1500 МЕ
Витамин D	400-2000 МЕ
Витамин E	400-2000 МЕ
Витамин K	300 мкг/кг/сутки, округление до ближайшего целого числа мг

Таблица 5. Примерные суточные дозы витаминов A, D, E и K для младенцев с МВ

Здесь мы приводим базовую информацию о дозировках, основанную на сводных данных опубликованных консенсус-заключений [15, 20]. Доступность витаминных добавок, которые подходят для младенцев, различна в разных странах Европы, поэтому врачи должны знать, какие препараты есть в наличии и назначать те, которые наилучшим образом соответствуют приведенным ниже дозам.

Водорастворимые витамины, по-видимому, всасываются лучше, и, хотя отмечались случаи их дефицита, он является редким осложнением МВ. Подтверждающие данные для рекомендаций по назначению водорастворимых витаминов младенцам с МВ отсутствуют.

6 Прием хлорида натрия

Для МВ характерны высокие потери натрия и хлорида с потом, что может привести к гипонатриемии. Это касается как младенцев на грудном вскармливании, так и детей, которые питаются смесью. Получая 150–200 мл/кг, младенцы удовлетворяют минимальные потребности в натрии, которые для здоровых младенцев составляют 1,5 ммоль/кг. Такое количество недостаточно для младенцев с МВ. Натрий является важным фактором роста, он стимулирует пролиферацию клеток и синтез белка, а также увеличение клеточной массы. Недостаток хлорида натрия приводит к отставанию в росте, сниженному весу, снижает уровень мышечного белка, белков мозга, РНК и липидов по сравнению со здоровыми сверстниками [21]. В недавнем исследовании был подтвержден менее инвазивный способ контролировать уровень натрия с помощью анализа мочи и продемонстрирована гипонатриемия в исследуемой группе [22].

В настоящее время, по общему мнению, необходимо контролировать индивидуальные показатели, но большинству младенцев показано добавление 1–2 ммоль натрия/кг/сутки.

С практической точки зрения раствор хлорида натрия имеет очень соленый вкус и может вызвать у ребенка рвоту. Для младенцев, которые питаются смесью, необходимые дозы можно распределять на 1–2 кормления ежедневно. Даже если младенец не доест смесь, он получит значительную часть хлорида натрия. Вводить хлорид натрия младенцам на грудном вскармливании сложнее, но поскольку в грудном молоке натрия недостаточно (около 7 ммоль на 1000 мл) родителям лучше постараться, чтобы ребенок получил необходимую дозу.

7 Задержка роста

Предполагается, что младенец с МВ будет расти нормально, и его позиция в таблице процентилей будет такой же, как у здоровых сверстников. Нормальный рост определяют по позиции в таблице процентилей, в идеале с помощью таблиц роста ВОЗ. Устойчивые и пропорциональные показатели по таблице процентилей говорят о том, что ребенок растет нормально.

7.1. Как часто следует измерять рост?

Вес, длину тела и окружность головы следует измерять раз в 1–2 недели до достижения устойчивых и пропорцио-

нальных показателей в соответствии с таблицей процентилей. Стандартную процедуру взвешивания, измерения длины тела и окружности головы выполняют при каждом визите в клинику, наносят на график роста и оценивают тенденцию.

7.2. Что означает задержка роста у младенца с МВ?

Хотя в различных публикациях это понятие определяют по-разному, наиболее подходящим определением является *«отклонение от удерживаемого ранее процентиля»*.

Однако отклонение от процентиля на короткий период времени у младенцев может быть неочевидным. Поэтому бригада специалистов по МВ должна следить за тем, чтобы младенец прибавлял вес, как было описано ранее.

В таблицах процентилей на Рис. 2 представлены примеры хорошего пропорционального роста (2a) и задержки роста (2b). Здесь трудно переоценить значение правильного питания младенцев с МВ, своевременного выявления возможных причин задержки роста и раннего вмешательства.

7.3. Исследование задержки роста у младенцев с МВ

Как проанализировать потребление пищи:

- Чтобы оценить фактическое потребление пищи, собирают подробный пищевой анамнез. Он включает информацию о дневных и ночных кормлениях, периодичности и продолжительности кормления грудью и подтверждение того, что детская смесь готовится правильно.
- Если начато введение прикорма, собирают подробный анамнез, чтобы оценить фактическое потребление пищи, виды и количество съеденных продуктов.
- Подтверждают, что препараты PERT даются правильно всеми, кто ухаживает за ребенком. Проверяют, не остаются ли ферменты вокруг рта.

Как проанализировать выделения:

- Оценить количество кала и субъективные признаки мальабсорбции — большой объем неоформленного кала, неприятный запах, маслянистый характер или светлый цвет.
- Оценить потери в виде рвоты/ срыгивания. Предмет для беспокойства — частая рвота или большой объем рвотных масс.
- Определить натриевый статус, оценив содержание натрия в моче и рассчитав фракционную экскрецию натрия. Референсные значения должны опираться на местные биохимические данные.

Другие причины задержки прибавок веса включают:

- гастроэзофагеальный рефлюкс (подлежит оценке и лечению);
- обострение респираторного заболевания;
- гипонатриемию.

Основной тезис: Задержку прибавок веса у младенцев с МВ необходимо исследовать и незамедлительно устранять. Терапию, которая поможет скорректировать прибавку в весе, следует продолжать до достижения соответствующего процентиля, когда можно вернуться к обычным рекомендациям по питанию.

7.4. Вмешательства, которые помогают справиться с задержками в прибавках веса на раннем этапе

Эти рекомендации будут полезны, если в течение 4-6 недель младенец прибавляет в весе меньше ожидаемого.

- Для младенцев на грудном вскармливании
  - Увеличить частоту кормлений, возможно, будить для кормления по ночам, если ребенок не просыпается сам, убедиться, что мать хорошо питается и потребляет достаточно жидкости.
  - В случае проблем проконсультироваться со специалистом по грудному вскармливанию, который может дать рекомендации по кормлению грудью.
- Проверить дозирование PERT, особенно в случае субъективных или объективных признаков нарушения всасывания жиров. Постепенное увеличить дозу до 2500–5000 единиц до разрешения симптомов. Если кормление или прием пищи продолжается более 30 минут, половину дозы ферментов дают до кормления/приема пищи и половину — в конце или после кормления/приема пищи.
- Если PERT проводится надлежащим образом, но субъективные или объективные признаки нарушения всасывания сохраняются, следует рассмотреть назначение препарата для повышения pH тонкого кишечника. Это может дополнительно усилить всасывание за счет повышения эффективности PERT.
- Если ребенку больше 6 месяцев, при введении прикорма следует делать акцент на высококалорийные продукты. Рекомендуется дополнительно обогатить рацион жирами.
- Оптимизировать прием натрия.
- Своевременно выявлять и лечить гастроэзофагеальный рефлюкс, если замечены его признаки.

7.5. Вмешательства, которые помогают справиться с затяжными или устойчивыми задержками в прибавках веса

Если наблюдается устойчивое отклонение от удерживаемого ранее процентиля, или дефицит питания не удалось устранить с помощью описанных выше мер, следует провести всестороннее медицинское обследование, чтобы исключить другие возможные причины задержек в прибавках веса.

Вмешательства по питанию, которые следует рассмотреть, включают:

- Младенцам, которые едят детскую смесь, рекомендуется перейти на высококалорийную смесь или концентрированную стандартную смесь, которая была описана выше.
- Младенцам на грудном вскармливании рекомендуется заменить часть грудного молока высококалорийной или концентрированной детской смесью.
- Откорректировать дозировку PERT с учетом повышенного содержания жира в высококалорийной или концентрированной смеси (4,0–5,0 г/100 мл вместо 3,5 г/100 мл в грудном молоке или обычной детской смеси).
- При наличии очевидных причин снижения объема потребляемой пищи (например, серьезное обострение респираторного заболевания) следует рассмотреть кратковременное назогастральное питание, чтобы обеспечить достаточные объемы. Впрочем, к таким мерам следует

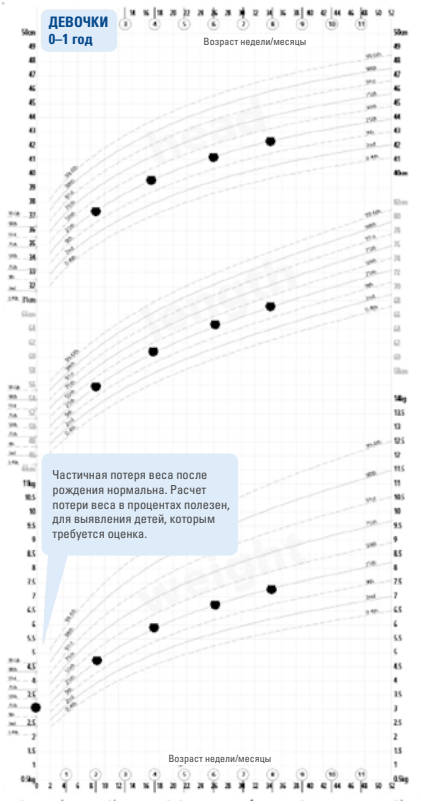


Рис. 2a. Пропорциональные позициии процентилей и последовательное отслеживание процентиля.

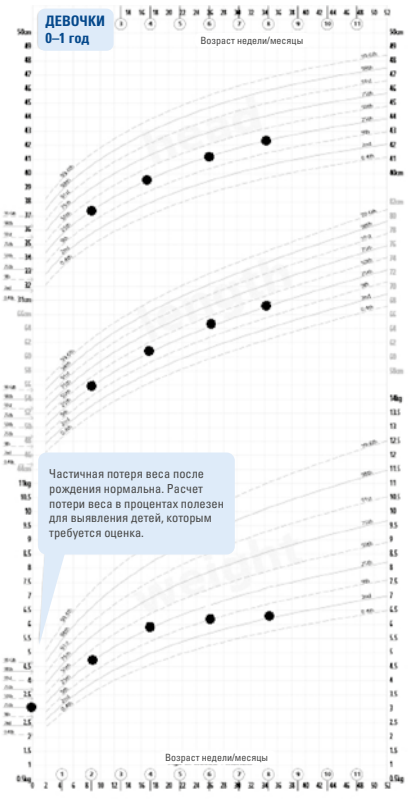


Рис. 2b. Задержка прибавок веса на 2 процентиля.

прибегать лишь в исключительных случаях, поскольку они могут оказать негативное влияние на установившийся режим питания через рот.

7.6. Что необходимо учитывать при использовании высококалорийной детской смеси

Применение высококалорийной или концентрированной детской смеси допустимо только для младенцев с задержкой прибавок в весе или для тех, кто не способен потреблять объемы, достаточные для оптимального роста. Использование таких смесей — скорее исключение, чем правило для младенцев с МВ и не требуется по умолчанию. При задержках роста ни грудное молоко, ни стандартная детская смесь не обеспечивают достаточной калорийности или энергетической ценности белков (%), чтобы догнать сверстников (стандартная детская смесь 8%, грудное молоко 6%). При выборе высококалорийной детской смеси для оптимального прибавления мышечной и жировой массы ВОЗ рекомендует питание, в котором 8,9–11,5% калорий приходится на белки [23].

Высококалорийные или концентрированные детские смеси следует применять до тех пор, пока вес младенца не достигнет процентиля, соответствующего его росту или прослеживаемому ранее процентилю. С этого момента младенца можно постепенно переводить на прежний рацион.

7.7. Поддержка семьи с ребенком с МВ с задержкой прибавления в весе

При задержках в прибавлении веса наряду с корректировкой рациона и медицинским вмешательством семье нужна психологическая поддержка. Хотя первоочередная задача состоит в том, чтобы быстро восстановить рост и вес, диетотерапия при МВ включает и стратегические цели. Чрезвычайно важно убедить родителей, что задержку роста можно компенсировать, а затем продолжить формировать правильное пищевое поведение. Если минимизировать родительскую тревогу не удается, это может негативно отразиться на пищевых привычках ребенка в будущем.

8 Питание младенцев с мекониевым илеусом

У младенцев, которым требуется операция в связи с мекониевым илеусом, часто возникают проблемы с организацией питания и PERT [24], поэтому в этом случае нужна помощь специалиста. Самые серьезные проблемы возникают у младенцев, которым требуется резекция или установка стомы, — по сравнению с теми, кто получает консервативное лечение или восстанавливается после лапаротомии.

Если младенец проходит консервативное лечение, ему рекомендуется грудное молоко или стандартная детская смесь, как описано в предыдущем разделе.

Если младенцу необходима установка стомы, до установки зонда для перорального или энтерального питания, вероятно, потребуется парентеральное питание. Парентеральное питание у младенцев сопровождается такими осложнениями как холестаз, и чтобы свести эти риски к минимуму, необходим правильный выбор липидов для парентерального введения и раннее подключение перорального или энтерального кормления.

По сравнению с консервативным лечением выбор питания для младенцев со стомами, с резекцией или без резек-

ции, определяется размером резекции тонкого кишечника, положением стомы в кишечнике и предпочтениями родителей, которые выбирают грудное молоко или детскую смесь. Сцеженное грудное молоко обладает массой преимуществ и является оптимальным вариантом после операции. В первые дни и недели после операции ребенка, скорей всего, будет невозможно прикладывать к груди, поскольку придется избегать больших объемов пищи, чтобы уменьшить выделения из стомы. Чтобы обеспечить кишечную толерантность и свести к минимуму осложнения, связанные с парентеральным питанием, важно, чтобы пища поступала небольшими порциями. Матери следует сцеживать и замораживать грудное молоко для будущего кормления, а вернуться к грудному вскармливанию можно, как только уменьшатся выделения из стомы.

Рандомизированные контролируемые исследования по выбору оптимального питания у младенцев со стомой после мекониевого илеуса не проводились. Однако большинство диетологов полагает, что в отсутствие грудного молока следует использовать смеси, содержащие гидролизованный белок и среднецепочечные триглицериды с низкой осмолярностью. Эти смеси хорошо усваиваются младенцами, которые перенесли операцию на тонком кишечнике и установку стомы.

Иногда для обеспечения полного всасывания пищи может потребоваться непрерывное кормление с использованием помпы для энтерального питания, — медленная доставка пищи в кишечник улучшает всасывание. У младенцев с МВ редко удаляют значительную часть тонкого кишечника, поэтому такой тип энтерального питания используется нечасто.

У младенцев с мекониевым илеусом может возникнуть дефицит питания. Чтобы обеспечить оптимальную прибавку в росте и весе, младенцам на грудном вскармливании может понадобиться докармливание смесью, а младенцам на искусственном вскармливании потребуются объемы смеси до 180–200 мл/кг. Если это недостижимо, можно использовать концентрированную смесь на основе гидролизованного белка или высокопитательную смесь, но вводить эти смеси необходимо, внимательно следя за их переносимостью со стороны ЖКТ и принимать дополнительно ферменты поджелудочной железы.

Мекониевый илеус связан с НПЖ, поэтому всем младенцам с проявлениями мекониевого илеуса независимо от характера питания при введении прикорма потребуется PERT. Младенцы с проявлениями мекониевого илеуса, которым требуется установка стомы, подвергаются более высокому риску гипонатриемии, поскольку выделения из стомы содержат большое количество натрия, и это повышает его потери.

Таким образом, не следует недооценивать потенциальные проблемы с питанием у младенца с мекониевым илеусом. Младенцам со стомой требуется пристальное внимание к парентеральному питанию, постепенное введение перорального питания и сокращение парентерального питания при регулировании дозировки натрия и PERT. В идеале такого ребенка должен наблюдать специалист по детской диетологии с опытом лечения МВ.

Следует убедить родителей, что большинство младенцев после закрытия стомы и восстановления нормальной работы кишечника будут питаться нормально,

если должным образом оптимизировать их питание в первые недели и месяцы жизни.

9 Пищевые привычки в конце первого года жизни

Предполагается, что младенец с МВ будет расти нормально, и его позиция в таблице процентилей будет такой же, как других младенцев. Хороший здоровый рост определяют на основании положения в таблице процентилей, в идеале с помощью таблиц роста ВОЗ. Устойчивые пропорциональные показатели в таблице процентилей — это убедительное доказательство нормального роста.

Цель бригады специалистов по МВ состоит в том, чтобы к концу первого года жизни:

- Ребенок с МВ получал удовольствие от сбалансированного разнообразного питания, которое при соответствующих показаниях будет содержать повышенное количество калорий в виде простых продуктов с общего стола.
- Ребенок отвык от бутылочек и пил все напитки из чашки.
- Семья питалась за общим столом, а потребность в дополнительных калориях удовлетворялась с помощью простых добавок к обычному семейному меню, которые не влияют на жирность питания и вес здоровых членов семьи.
- Пища занимала обычное место в жизни, стала источником удовольствия и поводом для общения и не рассматривалась как лекарство.

Суточный рацион к концу первого года жизни должен включать:

- те же блюда, что едят остальные члены семьи;
- два существенных приема пищи и один легкий прием пищи в течение дня;
- 2–3 перекуса ежедневно, которые в идеале включают питательные продукты и не содержат пустых калорий, как, например, сладости;
- 400–600 мл цельного молока;
- как минимум 3 порции богатых кальцием молочных продуктов, таких как молоко, сыр, йогурт;
- 5 соответствующих возрасту порций фруктов и овощей;
- некоторое количество продуктов, содержащих пищевые волокна, таких как цельнозерновой хлеб и каши.

Литература

[1] Shoff SM, Tluczek A, Laxova A, Farrell PM, Lai HJ. Nutritional status is associated with health-related quality of life in children with cystic fibrosis aged 9–19 years. Journal of cystic fibrosis. 2013;12:746–53.

[2] 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. The Journal of pediatrics. 2003;142:624–30.

[3] Vieni G, Faraci S, Collura M, Lombardo M, Traverso G, Cristadoro S, et al. Stunting is an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). 2013;32:382–5.

[4] Hammons AJ, Fiese B. Mealtime interactions in families of a child with cystic fibrosis: a meta-analysis. Journal of cystic fibrosis. 2010;9:377–84.

[5] Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. The Journal of pediatrics. 2009;155:S73–93.

[6] Castellani C, Massie J, Sontag M, Southern KW. Newborn screening for cystic fibrosis. The Lancet Respiratory medicine. 2016;4:653–61.

[7] Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AR, 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. Journal of the American Dietetic Association. 2008;108:832–9.

[8] Leung DH, Heltshe SL, Borowitz D, Gelfond D, Kloster M, Heubi JE, et al. Effects of Diagnosis by Newborn Screening for Cystic Fibrosis on Weight and Length in the First Year of Life. JAMA pediatrics. 2017, 171:546–54.

[9] Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. Pediatrics, 2001,107:1–13.

[10] Castellani C, Cuppens H, Macek M, Jr., Cassiman JJ, Kerem E, Durie R et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. Journal of cystic fibrosis. 2008;7:179–96.

[11] Dominguez-Munoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. Journal of gastroenterology and hepatology. 2011; 26 Suppl 2:12–6.

[12] Somaraju UR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2016;11: Cd008227.

[13] Munck A, Duhamel JF, Lamireau T, Le Luyer B, Le Tallec C, Bellon G, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy for young cystic fibrosis patients. Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2009;8:14–8.

[14] Smyth RL, Ashby D, O'Hea U, Burrows E, Lewis R van Velzen D, et al. Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis: results of a case-control study. Lancet (London, England). 1995;346:1247–51.

[15] Turck D, Braegger CR Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). 2016;35:557–77.
[16] Colombo C, Costantini D, Zazzeron L, Faelli N, Russo MC, Ghisleni D, et al. Benefits of breastfeeding in cystic fibrosis: a single-centre follow-up survey. Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992). 2007;96:1228–32.
[17] Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellof M, Embleton N, Fidler Mis N, et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2017;64:119–32.
[18] Feranchak AR 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. The Journal of pediatrics. 1999,135:601–10.
[19] Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. Current opinion in pulmonary medicine. 2008;14:574–81.
[20] Cystic Fibrosis Trust (UK). Nutritional management of Cystic Fibrosis. 2016. Можно загрузить с сайта: https://www.cysticfibrosis.org.uk/~/media/ documents/the-work-we-do/care/ consensus-documents-with-oldaddress/nutritional-management-ofcystic-fibrosis-sep-16.ashx?la=en.
[21] Haycock GB. The influence of sodium on growth in infancy. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 1993;7:871–5.
[22] Coates AJ, Crofton PM, Marshall T. Evaluation of salt supplementation in CF infants. Journal of cystic fibrosis. 2009;8:382–5.
[23] Joint FAO/WHO/UNU. Protein and amino acid requirements in human nutrition. World Health Organization technical report series. 2007:1–265, back cover. Available at: http://www.who.int/nutrition/ publications/nutrientrequirements/ WHO_TRS_935/en/.
[24] Kalnins D, Wilschanski M. Maintenance of nutritional status in patients with cystic fibrosis: new and emerging therapies. Drug design, development and therapy. 2012;6:151–61.

ГЛАВА 6

Осложнения, связанные с питанием, у детей с муковисцидозом в раннем возрасте

Авторы

Хила Эльяшар-Эарон (Hila Elyashar-Earon), Майкл Вильшански (Michael Wilschanski)

Введение

Полноценное питание — основа надлежащей медицинской помощи при МВ, и многочисленные исследования показывают, что хороший нутритивный статус повышает выживаемость [1]. Опубликовано несколько консенсус-документов о нутритивной помощи при МВ [2].

В клинике МВ мы сталкиваемся с проблемами питания у всех возрастных групп. Все дети с МВ нуждаются в особом внимании и более частом наблюдении. В этой главе освещены пять сложных клинических ситуаций, которые возможны в первые годы жизни: мекониевый илеус и его последствия, выпадение прямой кишки, отсутствии прибавки в весе, рвота и повышение биохимических показателей функции печени.

1 Случай 1. Мекониевый илеус

У двухдневного младенца рвота зеленоватого цвета. Рентген брюшной полости позволил диагностировать мекониевый илеус.

Мекониевый илеус часто является первым проявлением МВ и встречается приблизительно у 20% пациентов. Чаще всего он связан с мутациями CFTR I–III класса, в частности, c1521_1523delCTT/p.Phe508del (прежнее название F508del), c.1624G>T/p.Gly542X (прежнее название G542X), c.3846G>A/p.Trp1282X (прежнее название W1282X), c.1657C>T/p. Arg553X (прежнее название R553X) и c.1652G>A/p. Gly551 Asp (прежнее название G551D). У пациента с двумя копиями наиболее распространенной мутации F508del риск развития мекониевого илеуса составляет 24,9%, у пациента с мутацией F508del и другой мутацией этот риск составляет 16,9%, а у пациента с двумя другими мутациями CFTR этот риск снижается до 12,5% (на основании данных регистра 2010 US CFF). При оценке риска мекониевого илеуса у однояйцевых и разнояйцевых близнецов был выявлен повышенный коэффициент конкордантности у однояйцевых близнецов [3].

Если мекониевый илеус не выявлен в предродовой период, он чаще всего проявляется в виде обструкции кишечника в течение нескольких часов после

рождения, после начала кормления, в результате которого возникает вздутие живота и рвота желчью. У пациентов может также проявляться задержка отхождения мекония. В этих случаях дифференциальная диагностика включает не только МВ с мекониевым илеусом, но и такие состояния, как мекониевая пробка (твердый кал, покрытый слизью), болезнь Гиршпрунга, еюноилеальная атрезия, странгуляционная кишечная непроходимость и перфорация кишки.

Обследование любого новорожденного с проявлениями обструкции кишечника начинается с рентгена брюшной полости. Обычно необходимы снимки и в горизонтальном, и в вертикальном положении. При мекониевом илеусе рентген брюшной полости часто показывает расширенные петли кишечника при наличии или в отсутствие скоплений жидкости и газов. При полной обструкции воздух в прямой кишке может отсутствовать. При наличии закрытой ранее или в настоящее время перфорации кишечника могут наблюдаться кальцинаты в брюшной полости. Также встречается классический признак в виде «мыльных пузырей», если меконий смешивается с воздухом, попавшим внутрь при глотании (Рис. 1). Бывают полезны и другие виды диагностической визуализации, в том числе клизма с барием, которая позволяет увидеть микроколон вследствие проксимальной обструкции терминального отдела подвздошной кишки и снижение функциональной активности ниже области обструкции. Клизма с барием может быть также полезна для обнаружения мальротации кишечника путем локализации положения слепой кишки. Тест на содержание хлоридов пота можно провести уже через 48 часов после рождения, если у новорожденного нет отеков и обезвоживания. В противном случае может понадобиться генетическое тестирование.

Метод лечения простого мекониевого илеуса основан на применении гиперосмолярных клизм под флюороскопическим контролем, чтобы обеспечить обратный ток раствора в терминальный отдел подвздошной кишки. Этот метод впервые описан в 1969 г. Ноблеттом (Noblett) с использованием препарата Гастрографин®, содержащего диатризоат меглумина, 0,1% полисорбата 80 (Твин 80) и 37% органически связанного йода с получением раствора 1940 Осмоль/л [4]. Гастрографин® действует как прямой растворитель и не конкурирует с внутриклеточным пространством окружающей слизистой оболочки, а вытесняет жидкости в просвет кишечника.

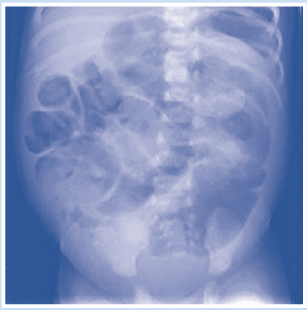
При использовании такого гиперосмолярного агента обязательно проводят гидратацию (как минимум 150 мл/кг/сутки) через внутривенный (в/в) катетер во избежание гиповолемии, которая может привести к шоку и циркуляторно-ишемическому поражению органов, в том числе к некротизирующему энтероколиту. Установка в/в катетера необходима, чтобы немедленно отреагировать на такие осложнения, как шок или потребность в экстренном хирургическом вмешательстве. Чаще всего препарат Гастрографин® вливают в разведении с водой 1:4 или 1:2 при низком гидростатическом давлении через катетер под флюороскопическим контролем прямой кишки до достижения терминального отдела подвздошной кишки. Иногда новорожденному требуются 1–2 повторные клизмы каждые 12–24 часа. Есть сведения и о низком (2,7%), и о высоком (23%) риске перфорации. Если после двух попыток гиперосмолярная клизма была неэффективна, обычно прибегают к хирургическому вмешательству.

Операция влечет за собой удаление содержимого кишечника. Если операция не дает результата или осложняется перфорацией кишки, выполняют илеостомию.

Ноблетт рекомендует после успешного выполнения гиперосмолярной клизмы каждые 6 часов вводить 5 мл 10%-го N-ацетилцистеина (NAC) через назогастральный зонд, чтобы растворить меконий проксимально от TI [4]. Однако инстилляция NAC через назогастральный зонд несет в себе риск аспирации и химического пневмонита. Поэтому в настоящее время для стимуляции дальнейшей эвакуации мекония в прямую кишку чаще всего вводят теплый физиологический раствор каждые 12–24 часа в течение нескольких дней. После этого часто делают несколько рентгеновских снимков брюшной полости, чтобы оценить наличие остаточного мекония.

Хотя было исследовано множество различных растворов, моделирование на мышах и клиническая практика подтверждают, что наилучшие результаты дает Гастрографин®. Несмотря на это в настоящее время часто используют менее токсичные препараты меньшей гиперосмолярности Омнипак™ (240–350 мОсм/кг воды) и Cysto-contray® II (400 мОсм/кг воды). Успешность применения этих контрастных клизм варьируется в широком диапазоне от 30 до 80%.

Современные исследования показывают, что в долгосрочном аспекте клинические результаты для функции легких, нутритивного статуса и риска инфекции у детей с мекониевым илеусом не хуже, чем у их сверстников с МВ без мекониевого илеуса в анамнезе. Тем не менее, у пациентов с мекониевым илеусом в последующий период жизни есть значительно более высокий риск развития синдрома дистальной интестинальной обструкции (DIOS, distal intestinal obstructive syndrome) — 50% по сравнению с 15% в общей популяции больных МВ.



МЕКОНИЕВЫЙ ИЛЕУС

- Обзорная рентгенография брюшной полости показывает расширенные петли кишечника с утолщенными стенками кишечника.
- Смешивание большого количества мекония с проглоченным воздухом создает типичную картину «матового стекла», характерную для мекониевого илеуса.

Рис. 1. На рентгене брюшной полости у новорожденного видны «мыльные пузыри», характерный признак мекониевого илеуса.

2 Случай 2. Выпадение прямой кишки

Двухлетний ребенок с МВ тужится во время дефекации, и при обследовании в заднепроходном отверстии обнаруживается выпячивание в виде опухоли.

Выпадением прямой кишки называют кольцевое выпячивание стенки прямой кишки через анальное отверстие. Частота этого симптома не определена точно, но он распространен среди детей с МВ младше 5 лет, в равной степени среди мальчиков и среди девочек, и обычно разрешается самостоятельно. Предрасположенность к выпадению прямой кишки вызывают разные анатомические особенности и клинические состояния, в том числе МВ. Эль-Чеммес и соавторы (El-Chammas et al.) сообщили, что почти у 4% детей с МВ встречалось выпадение прямой кишки на фоне запоров. Профилактика запоров у таких пациентов очень важна. Им необходимо пить достаточное количество воды, употреблять в пищу продукты, богатые клетчаткой, при необходимости принимать разжижающие стул препараты и проводить заместительную терапию ферментами поджелудочной железы (PERT) под наблюдением специалиста. Операция требуется очень небольшому количеству пациентов, если консервативное лечение не дает результата [5].

3 Случай 3. Потеря веса и отставание в физическом развитии

У четырехлетнего мальчика с МВ наблюдается задержка роста (снижение при расчете процентилей).

Благодаря достижениям диетотерапии за последние сорок лет выживаемость пациентов с МВ выросла. Мы в клинике встречаем детей, которые не набирают вес в ожидаемом темпе и отстают в физическом развитии. Показатели отношения веса к возрасту, длины тела к возрасту и веса к длине тела у таких детей снижены (при расчете процентилей).

Отставание в физическом развитии (FTT, failure to thrive) часто определяют как недостаток веса по возрасту, который зачастую падает ниже 3-го процентиля, или как задержку в прибавлении веса с пересечением двух основных границ процентилей на карте роста. Любой из этих показателей по отдельности имеет низкую прогностическую ценность, поэтому для диагностики FTT рекомендуется определить несколько точек веса на карте роста. В «Руководстве по клинической практике по МВ» рекомендуется, чтобы все дети достигали процентиля >50% по показателю отношение веса к длине тела или индексу массы тела (ИМТ) [6].

Факторами нарушения роста при МВ являются повышенные затраты энергии в покое (REE, resting energy expenditure), повышенные потери питательных веществ (нарушение всасывания), сниженное потребление питательных веществ (недостток калорий) и легочные инфекции. Еще один фактор, хотя и необычный в данном возрастном диапазоне, — это нарушение метаболизма глюкозы (тест на нарушение толерантности к глюкозе [IGTT, impaired glucose tolerance test] или тест на неопределенную толерантность к глюкозе [INDT, indeterminate glucose tolerance test] или обусловленный муковисцидозом сахарный диабет [CFRD, cystic fibrosis related diabetes]). Все эти факторы приводят к повышенному по-

треблению калорий и влияют на метаболизм.

Для нормального роста у ребенка с МВ нужно, прежде всего, обеспечить достаточное потребление белка (с учетом возраста и веса, г/кг) и калорий (с учетом возраста и веса*120–150% ккал/кг). Чтобы обеспечить суточные энергетические потребности, мы рекомендуем дополнять питание белковыми продуктами (такими как молочные продукты, птица, рыба, яйца, чечевица и т.д.) и калориями из жиров (таких как кунжутное масло, оливковое масло, арахисовое масло, миндальное масло, сливки, твердый сыр и т.д.).

Наряду с достаточным потреблением энергии и белка необходимо нормальное пищеварение. Как только получены данные, свидетельствующие о нарушении всасывания, необходимо тщательно контролировать PERT. Клинические признаки включают жирный или частый стул и недостаточное прибавление веса. При этом необходимо подтвердить недостаточность поджелудочной железы измерением фекальной эластазы-1 поджелудочной железы. Этот тест является простым и надежным, и концентрация <100 мкг/г свидетельствуют о тяжелой недостаточности поджелудочной железы. Недостаточность поджелудочной железы развивается примерно у 92% младенцев с МВ к годовалому возрасту [7]. Чтобы избежать потери калорий с калом, необходима надлежащая PERT. Ферменты дают с любой пищей и молочными продуктами, включая гидролизованные и полугидролизованные детские смеси, содержащие среднецепочечные триглицериды (MCT, medium chain triglyceride). Если прием пищи длится более 15–20 минут, ферменты следует давать в начале и в середине еды.

Для различных возрастных групп рекомендуются следующие дозы ферментов:

- Младенцы: 2000–4000 единиц липазы на 120 мл детской смеси или на одно кормление грудью; 5000 МЕ липазы/кг/сутки.
- Дети <4 лет: 1000 единиц липазы/кг массы тела/прием пищи и 500 единиц липазы/кг массы тела/перекус. Дозы более 2500 единиц липазы/кг массы тела/прием пищи не рекомендуются.
- Дети старшего возраста: максимальная рекомендуемая доза составляет 10 000 МЕ липазы/кг/сутки.

Если признаки мальабсорбции носят устойчивый характер, можно постепенно увеличивать дозу до разрешения симптомов и нормализации объективных показателей роста и всасывания жиров. Доза ферментов зависит от возраста, степени недостаточности поджелудочной железы, количества потребляемых жиров и конкретного препарата. Рекомендуемые дозы являются отправной точкой и корректируются, чтобы контролировать проявления и симптомы недостаточности питания и темпы роста [8].

Грудным младенцам и детям от 1 до 3 лет требуются гранулы, которые дают с плодово-ягодным соусом. При этом иногда необходима предварительная обработка перианальной области смягчающим или защитным кремом во избежание раздражения кожи. Для большинства детей прием пищи не должен длиться слишком долго (около 20–30 минут), чтобы стимулировать лучшее всасывание и правильное пищевое поведение. После введения твердого прикорма необходимо оттитровать ферменты по потребляемому жиру. Мы начинаем с 10 000 единиц липазы на каждые 5 граммов жира и корректируем эту дозу, чтобы обеспечить наилучшее

всасывание. Для грудных младенцев и детей от 1 до 3 лет с очень низким весом дозу 10 000 МЕ липазы/кг/сутки часто превышают.

Детям с МВ, у которых имеет место задержка роста, необходимо посещать клинику как минимум каждые 2–4 недели до нормализации прибавления веса и роста. Визит в клинику должен включать взвешивание без одежды и измерение длины тела и окружности головы. Режим приема пищи следует отрегулировать в индивидуальном порядке. Некоторым детям больше подходят небольшие частые приемы пищи, тогда как другие лучше воспринимают обильные более продолжительные трапезы.

Нормальное развитие — принципиально важный вопрос для детей с МВ. Лица, ухаживающие за ребенком, хотят, чтобы он потреблял достаточно калорий и белка, принимал ферменты и ел по режиму. Это может привести к прессингу во время еды и попытках накормить ребенка насильно. Лиц, ухаживающих за ребенком, следует тактично опрашивать об атмосфере во время еды, выяснять, нет ли давления на ребенка, и пресекать попытки насильственного кормления. Организация питания требует творческого подхода, а для увеличения калорийности можно использовать лечебные детские смеси. Иногда при стойком нарушении всасывания несмотря на надлежащую PERT ингибиторы протонной помпы (или другие антацидные препараты) помогают повысить активность ферментов поджелудочной железы за счет снижения кислотности желудка.

Дополнительное питание

Если темпы роста недостаточны, а прием лечебных препаратов и добавок и манипуляции с кормлением не позволяют обеспечить нормальный рост, мы рассматриваем возможность энтерального кормления (EF, enteral feeding) через назогастральный зонд, перкутанную эндоскопическую гастростому (PEG, percutaneous endoscopic gastrostomy) и еюнальное кормление.

Фонд МВ рекомендует кормление через энтеральный зонд как средство улучшения возрастных антропометрических показателей у лиц с МВ, неспособных потреблять достаточное количество калорий и белка в целях поддержания роста/веса, несмотря на соответствующие обследования и вмешательство со стороны многопрофильной медицинской бригады [9].

Режим EF можно ввести в кратчайшие сроки при ночном кормлении или в другое время в зависимости от переносимости ребенком. Можно установить низкую скорость и объем поступления питания и еженедельно увеличивать его на 5–10 мл/час до достижения желаемой скорости и объема. Ферменты можно давать в начале ночного кормления или в два приема — 2/3 в начале и 1/3 в конце. В редких случаях ферменты вводят в начале, в середине и в конце ночного кормления.

Другой вариант, обычно применимый для маленьких детей и для тех, кто не переносит ночное кормление, — это болюсное введение EF после еды. Этот вариант предусматривает меньшие объемы дополнительного питания по сравнению с ночным кормлением. По окончании перорального кормления ребенка дают детскую смесь в виде болюса через шприц или аппарат, как можно быстрее. Дополнительное количество ферментов

вводят непосредственно перед болюсом. Для EF можно использовать обычную или обогащенную гидролизованную детскую смесь, выбрав ту, которую лучше переносит ребенок. При EF рекомендуется отслеживать уровень глюкозы.

Режим EF можно отменять, постепенно уменьшая порции, а затем прекратить по мере нормализации темпов роста. После периода нормального перорального питания без EF можно безопасно извлечь PEG. Если после 4–6 недель кормления через назогастральный зонд отмечено прибавление веса или ожидаемая продолжительность EF превышает 3 месяца, ребенку может быть полезна установка PEG.

Как устанавливают PEG?

Установка PEG занимает приблизительно 15 минут и обычно проводится под общей анестезией двумя медицинскими работниками: эндоскопистом и ассистентом, прошедшим соответствующую подготовку, который отвечает за прокол кожи и введение проволочного проводника.

Пациента укладывают на спину и обрабатывают кожу передней брюшной стенки дезинфицирующим средством. Затем проводят эндоскопическое исследование пищевода и желудка. Желудок наполняют воздухом, чтобы привести переднюю стенку желудка в тесный контакт с передней брюшной стенкой; это помогает отвести другие органы, в частности толстую кишку, от участка гастростомии.

Ассистент определяет участок для прокола кожи. Задача состоит в том, чтобы войти в желудок максимально близко к соединению между привратником и телом желудка. Этот участок выявляют с помощью эндоскопического просвечивания — на стенке живота должна быть видна светящаяся точка (Рис. 1). Пока эта точка не видна, ассистент не должен делать прокол. При затруднениях в ее определении можно предположить, что желудок сместился за ребра или толстая кишка расположена между желудком и стенкой живота. Ассистент прощупывает пальцами предполагаемое место введения, а эндоскопист подтверждает, что данная точка пригодна для входа в желудок. Корректная точка введения обычно находится посередине между пупком и стыком края ребер и левой среднеключичной линии.

Эндоскопист подтверждает вход троакара и его наружной пластиковой оболочки внутрь желудка. Троакар извлекают, оставляя оболочку на месте, чтобы обеспечить безопасный путь для проволочного проводника. Проволочный проводник пропускают через пластиковую оболочку, эндоскопист захватывает ее пинцетом, а затем извлекает оболочку по мере прохождения проволочного проводника в желудок. Затем всю аппаратуру, включая эндоскоп, пинцет и проволочный проводник катетера, удаляют.

В этот момент проволочный проводник катетера проводят в желудок и выводят наружу через рот. На проксимальном конце проволочного проводника завязывают петлю вокруг конца гастростомической трубки. Дистальный конец проволочного проводника осторожно вытягивают, направляя трубку и ее внутренний буфер через рот, вниз по пищеводу, в желудок и наружу через участок прокола до тех пор, пока внутреннее фиксирующее устройство, или бампер, гастростомической трубки не будет находиться в положении прилегания к передней стенке желудка (Рис. 2).

Иногда чтобы облегчить прохождение гастростомической трубки наружу через кожу, необходим небольшой разрез в месте прокола. Дистальный конец трубки, еще присоединенный к проволочному проводнику, в этот момент отрезают. Наружное фиксирующее устройство, такое как диск, пропускают через внешнюю трубку, чтобы удержать трубку на стенке живота так, чтобы она не проскользнула обратно в желудок. Обычно, чтобы уменьшить дискомфорт после операции, вокруг точки разреза вводят местный анестетик. В этот момент трубку подрезают до желаемой длины и вставляют пробку с адаптером. На наружное фиксирующее устройство можно нанести небольшое количество йодированного антисептика. На место извлечения накладывают сухую повязку на 24–48 часов. Наконец, можно повторно ввести эндоскоп, чтобы убедиться, что внутреннее фиксирующее устройство расположено корректно, и гарантировать отсутствие кровотечения.

Одно из самых частых осложнений PEG — это инфицирование перистомальной. Вероятность инфицирования возникает из-за бактериальной нагрузки в зоне стомы и факторов, обусловленных общим состоянием пациента, например подавлением иммунитета. Стомальные инфекции могут быть занесены с кожи живота или вызываются орофарингеальной флорой по мере прохождения PEG. В недавнем проспективном исследовании осложнений PEG у 92 детей наблюдали 6 случаев инфицирования (6,5%) [10]. Современная практика включает профилактическое применение антибиотиков.

4 Случай 4. Рвота

Что делать, если у младенца с МВ возникает рвота или срыгивание?
Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) представляет собой самопроизвольное обратное продвижение содержимого желудка в пищевод. ГЭР часто встречается у младенцев и детей младшего возраста и разрешается самостоятельно. ГЭР, вызывающий проблемные симптомы или осложнения, такие как эзофагит, относят к гастроэзофагеальной рефлюкс-болезни (ГЭРБ). МВ повышает риск возникновения ГЭРБ [11]. Патофизиология ГЭРБ обусловлена нарушением моторики нижнего пищеводного сфинктера и недостаточностью поджелудочной железы, вызывающей снижение клиренса кислоты в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта.

Есть многочисленные тесты, которые используются для выявления ГЭРБ у ребенка. Однако сбор анамнеза и врачебный осмотр могут показать, что рост находится в диапазоне нормальных значений, а симптомы заболевания незначительны.

Приведенные ниже рекомендации по питанию для уменьшения симптомов ГЭРБ следует скорректировать с учетом предпочтений ребенка:

- Пищу сгущают с помощью кукурузной муки или иного загустителя или готовят более густую пищу, что в первую очередь касается пищевых смесей. Улучшение при ГЭРБ наступает по мере введения прикорма и перехода на твердую пищу.
- Ребенка кормят чаще небольшими порциями. Это снижает давление на

желудок и предотвращает потребление чрезмерного объема пищи.
- Во время еды твердую пищу отделяют от жидкости (не следует пить воду во время еды, лишь за некоторое время до или через некоторое время после еды).

Если эти действия не приводят к улучшению, можно назначить антацидные препараты (антагонисты H2 или ингибиторы протонной помпы). Если эффективность лечения вызывает сомнения, можно провести пробы на pH или манометрическое исследование пищевода. Для оценки тяжести ГЭРБ можно сделать эндоскопию верхнего отдела и биопсию нижнего отдела пищевода.

В очень редких случаях можно провести фундопликацию, особенно если имеет место регулярная аспирация содержимого желудка в легкие, что влияет на функцию легких. Характерное заболевание легких, обусловленное ГЭРБ, включает поражение верхней доли или правой нижней доли, усиление симптомов в ночное время и раннее развитие бронхоэктаза.

5 Случай 5. Заболевание печени на фоне МВ

У четырехлетнего ребенка с МВ выявлено повышение биохимических показателей функции печени. Может ли это быть заболеванием печени, связанным с МВ (CFLD, CF related liver disease)?

Из-за бессимптомной клинической картины и широкого спектра проявлений CFLD с трудом поддается диагностике на ранних этапах. Поэтому есть риск упустить из виду важные аспекты этого заболе-

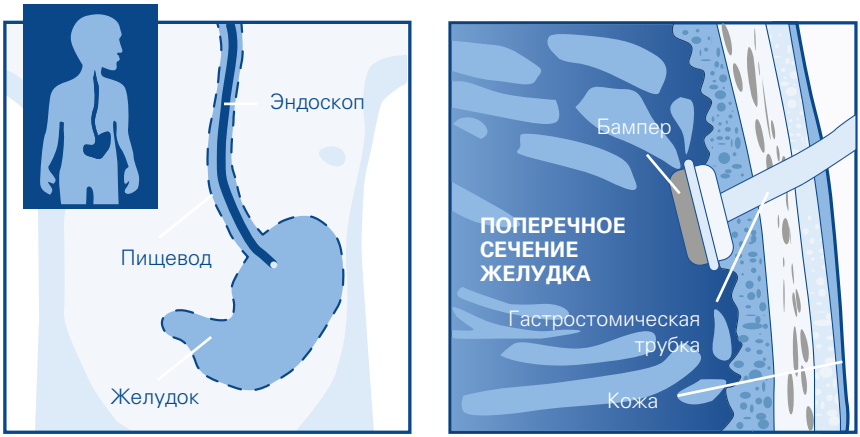


Рис. 2. Установка перкутанной эндоскопической гастростомы (PEG).

вания или переоценить незначительное отклонение печеночных трансаминаз от нормы. Скрининг на заболевания печени проводится путем ежегодного клинического обследования, биохимических анализов крови и ультразвукового исследования. Диагноз CFLD ставится после того, как исключены заболевания печени другой этиологии.

Спектр гепатобилиарных заболеваний при МВ

Классическим поражением при CFLD на гистологическом уровне является фокальный билиарный цирроз печени, который обнаруживается при вскрытии почти у 70% больных МВ, хотя до мультилобулярного цирроза печени он прогрессирует лишь у 5–10% пациентов, обычно к концу первых десяти лет жизни. Учитывая возможность развития портальной гипертензии и сопутствующих осложнений, мультилобулярный цирроз печени считают наиболее клинически значимым поражением при CFLD. Склерозирующий холангит является редким заболеванием в детском возрасте, но отмечен у подавляющего большинства взрослых пациентов с CFLD, даже у тех, у кого отсутствуют клинические проявления заболевания печени. Аномалии желчного пузыря (особенно микро- или нефункционирующий желчный пузырь и холелитиаз) встречаются часто, но нечасто приводят к симптоматическому заболеванию.

Частота стеатоза легкой степени, выявляемого у пациентов с МВ всех возрастных групп, варьируется в широком диапазоне (от 10% до 70%). Хотя при МВ это заболевание считают доброкачественным, и его связь с развитием цирроза печени не доказана, последние данные о прогрессировании неалкогольного стеатогепатита до цирроза печени у детей так же, как это происходит у взрослых, могут изменить эту точку зрения. У пациентов старшего возраста с запущенным МВ-обусловленным заболеванием легких правосторонняя печеночная недостаточность может привести к развитию застоя печени [12].

Определение CFLD

Согласно европейскому определению CFLD [13] после исключения стеатоза должны присутствовать по меньшей мере два из следующих факторов: гепатомегалия и/или спленомегалия и отклонения печеночных ферментов от нормы как минимум три раза подряд за 12 месяцев, либо данные УЗИ, свидетельствующие о наличии заболевания печени или портальной гипертензии.

Лечение CFLD

Единственным видом медикаментозной терапии, которая применяется в настоящее время для лечения CFLD, является урсодеоксихолевая кислота (UDCA), представляющая собой природную желчную кислоту, стимулирующую каналикулярную и холангиоцитарную секрецию желчи. Она применяется для уменьшения вязкости желчи и улучшения билиарной секреции и состава желчных кислот, что, в конечном счете, замедляет развитие цирроза печени. В мышиных моделях также отмечается ее антиапоптическая и противовоспалительная активность в печени и желчных протоках.

Полезное воздействие на различные аспекты CFLD (клинические, биохимические, визуальные) привели в широкому применению UDCA несмотря на отсутствие долгосрочных рандомизированных контролируемых клинических исследований и доказанной эффективности в долго-

срочном аспекте. В недавнем Кокрейновском обзоре сделан вывод, что для обоснования ее применения при МВ на регулярной основе имеется недостаточно данных [14]. При этом опасения, связанные с рисками долгосрочного применения высоких доз UDCA у пациентов с МВ вследствие ее биотрансформации в более токсичную вторичную желчную кислоту — литохолевую кислоту, — были опровергнуты в недавнем исследовании [15].

В будущем при рассмотрении естественного течения CFLD важно провести оценку терапевтических средств в тщательно спланированных рандомизированных клинических исследованиях с достаточным объемом выборки и длительным периодом последующего наблюдения. Это позволит выявить популяцию, которая с высокой вероятностью получит полезный эффект от лечения, и сведет к минимуму его назначение пациентам, у которых полезный эффект маловероятен.

6 Выводы

Достижения диетотерапии за последние сорок лет помогли повысить выживаемость [5] при МВ. Консультации по питанию (см. главу 5) должны учитывать индивидуальные особенности каждого ребенка, а семья должна заботиться не только о физическом развитии ребенка, но и о формировании правильных пищевых привычек и поведения. Мы должны быть осведомлены [6] обо всех клинических ситуациях, которые могут вызвать нарушения роста и питания, и проводить надлежащее лечение, чтобы обеспечить наилучшее состояние здоровья как в детском, так и во взрослом возрасте.

Литература

[1] Yen EH, Quinton H, Borowitz D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. The Journal of pediatrics. 2013;162:530–5.e1.

[2] Turck D, Braegger CR Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS [8] guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). 2016;35:557–77.

[3] Blackman SM, Deering-Brose R, McWilliams R, Naughton K, Coleman B, Lai T, et al. Relative contribution of genetic and nongenetic modifiers to intestinal obstruction in cystic fibrosis. Gastroenterology. 2006;131:1030–9.

[4] Noblett HR. Treatment of uncomplicated meconium ileus by Gastrografin enema: a preliminary report. J Pediatr Surg. 1969;4:190–7.

[5] El-Chammas KI, Rumman N, Goh VL, Quintero D, Goday PS. Rectal prolapse and cystic fibrosis. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2015;60:110–2.

[6] Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, FeranchakAR 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. Journal of the American Dietetic Association. 2008;108:832–9.

[7] Bronstein MN, Sokol RJ, Abman SH, Chatfield BA, Hammond KB, Hambidge KM, et al. Pancreatic insufficiency, growth, and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis. The Journal of pediatrics. 1992;120:533–40.
[8] Atlas A, Rosh J. Cystic fibrosis and congenital anomalies of the exocrine pancreas. Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management 2006. p. 1017–36.
[9] Schwarzenberg SJ, Hempstead SE, McDonald CM, Powers SW, Wooldridge J, Blair S, et al. Enteral tube feeding for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation evidence-informed guidelines. Journal of cystic fibrosis. 2016;15:724–35.
[10] Brewster BD, Weil BR, Ladd AP Prospective determination of percutaneous endoscopic gastrostomy complication rates in children: still a safe procedure. Surgery. 2012;152:714–9; discussion 719–21.
[11] Robinson NB, DiMango E. Prevalence of gastroesophageal reflux in cystic fibrosis and implications for lung disease. Annals of the American Thoracic Society. 2014;11:964–8.
[12] Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. Journal of cystic fibrosis. 2011;10 Suppl 2:S29–36.
[13] Debray D, Narkewicz MR, Bodewes F, Colombo C, Housset C, de Jonge HR, et al. Cystic Fibrosis-related Liver Disease: Research Challenges and Future Perspectives. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2017;65:443–8.
[14] Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. The Cochrane database of systematic reviews. 2017;9:CD000222.
[15] Colombo C, Crosignani A, Alicandro G, Zhang W, Biffi A, Motta V, et al. Long-Term Ursodeoxycholic Acid Therapy Does Not Alter Lithocholic Acid Levels in Patients with Cystic Fibrosis with Associated Liver Disease. The Journal of pediatrics. 2016;177:59-65 e1.

ГЛАВА 7

Получение посевов из дыхательных путей у детей дошкольного возраста с муковисцидозом

Авторы

Джонатан Коген (Jonathan Cogen), Рауль Дж. Томас (Rahul J Thomas), Клер Вейнрайт (Claire Wainwright), Маргарет Розенфельд (Margaret Rosenfeld)

Введение

Инфицирование дыхательных путей патогенными бактериями — характерный признак муковисцидоза (МВ). Хроническая инфекция *Pseudomonas aeruginosa (Pa)* приводит к быстрому ухудшению функции легких и ассоциируется с более ранней смертью. Раннее выявление, лечение и по возможности эрадикация *Pa* чрезвычайно важны для сохранения функции легких. Такой контроль патогенной микрофлоры требует регулярного взятия проб из дыхательных путей. В этой главе рассматриваются различные методики получения проб из дыхательных путей у детей дошкольного возраста, диагностическая точность каждой методики и актуальные гайдлайны Европы и США.

1 Роль патогенной микрофлоры в раннем развитии заболевания легких, и почему мы берем посевы из дыхательных у детей младшего возраста

При МВ заболевание легких начинается на раннем этапе, и диагностическая визуализация в первый год жизни часто показывает структурные изменения — воздушные ловушки в легких и бронхоэктазы [1]. Хорошо известно, что воспаление и инфекции дыхательных путей приводят к прогрессированию заболевания легких [2, 3], и респираторные инфекции, вызванные патогенными бактериями, обнаруживаются уже в первые месяцы жизни [4]. Чаще всего на ранних стадиях в посевах выявляют такие микроорганизмы, как гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae, Hi*) и золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus, Sa*). Со временем в посевах начинает чаще обнаруживаться *Pa*, при этом почти у 50% детей дошкольного возраста в первые 5 лет жизни отмечается по меньшей мере один эпизод инфицирования *Pa* [5]. Первичную инфекцию *Pa* чаще всего можно полностью устранить с помощью антибиотиков [6]. Однако хроническая инфекция *Pa* приводит к быстрому ухудшению функции легких и ассоциируется с более ранней смертью [7–9].

Для предотвращения хронической инфекции *Pa* важно выявить инфицирование на

раннем этапе и своевременно провести эрадикацию *Pa* с помощью антибиотикотерапии. Клиническое ухудшение ассоциируется и с хронической инфекцией, вызванной другими микроорганизмами, такими как метициллин-устойчивый золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) (MRSA) [10] и *Burkholderia cepacia complex (Bcc)* [11]. Хотя эрадикационная терапия *Bcc* проводится достаточно часто, отчеты о ней носят эпизодический характер, а данные клинических исследований, на основе которых можно создать руководство по терапии, отсутствуют. Однако недавно в одном из отчетов о клиническом исследовании [12] была описана эрадикационная терапия MRSA и, вероятно, она будет одобрена в будущем.

Чтобы обеспечить раннее выявление и эрадикацию инфекций дыхательных путей и избежать хронических инфекций, большинство специализированных центров по лечению МВ как минимум раз в квартал берут пробы из дыхательных путей у детей младшего возраста с МВ в амбулаторных условиях для контроля патогенной микрофлоры. Обострения заболеваний легких у детей младшего возраста с МВ даже при легкой форме и лечении в домашних условиях приводят к длительному ухудшению функции легких [13]. Более тяжелые обострения заболевания легких, требующие госпитализации для проведения инфузионной терапии, ассоциируются с нарушениями питания и повышенным риском структурных повреждений в легких на раннем этапе жизни [13]. Посевы из дыхательных путей обычно делают во время обострений заболевания легких для выявления патогенной микрофлоры. Это помогает правильно выбрать антибиотики при назначении эрадикационной терапии.

Основной тезис: Посев из дыхательных путей у детей дошкольного возраста с МВ способствует раннему выявлению патогенных микроорганизмов и дает возможность быстро подобрать эрадикационную терапию.

2 Методы получения посева из дыхательных путей у детей младшего возраста, которые еще не умеют откашливаться

У взрослых и детей старшего возраста с МВ для посевов из дыхательных путей ранее использовали откашливаемую мокроту. Дети младшего возраста обычно не умеют откашливаться. Дети старшего возраста и взрослые с МВ при улучшении состояния тоже реже откашливают мокроту. Поэтому необходимы другие методы для контроля патогенной микрофлоры и своевременной диагностики значимых клинических изменений, в том числе обострений заболевания легких.

2.1. Посевы из ротоглотки (мазки кашля)

У детей с МВ, не откашливающих мокроту, обычно делают посевы из ротоглотки или мазки кашля. При посевах из ротоглотки берут мазки с задней части ротоглотки и/или небных дужек. Мазки кашля берут, удерживая ватный тампон в части полости рта, не касаясь миндалин, мягкого неба или небных дужек, при этом ребенок кашляет на тампон. Другие методики включают отсасывание проб с помощью трубки с насосом, которую пропускают через нос или рот к задней части глотки, вводят физиологический раствор, способствующий сбору материала из дыхательных путей, и отсасывают

его с задней части глотки. Неизвестно, какой метод сбора материала из ротоглотки является оптимальным, и на практике некоторые из описанных методов могут частично пересекаться.

Преимущество посевов из ротоглотки — их удобство. В условиях клиники пробы можно брать часто и сравнительно легко, и в некоторых случаях их могут брать медицинские работники или даже сами родители на дому. Основной недостаток посевов из ротоглотки — низкая чувствительность и специфичность каждого отдельного теста (см. раздел ниже), хотя частый отбор проб может существенно помочь в выявлении патогенных микроорганизмов и снизить потенциальный риск хронической инфекции.

Некоторые микроорганизмы, в том числе грибы и нетуберкулезные микобактерии (НТМ), трудно культивировать или выявить с помощью посевов из ротоглотки, поскольку для посева необходимы большие объемы материала из дыхательных путей. Хотя данных о других нежелательных последствиях недостаточно, дети нередко боятся процедуры отбора проб, и при частом выполнении подобных манипуляций у них может развиться устойчивое состояние тревожности, что требует дополнительного изучения.

Основной тезис: Для получения посевов из дыхательных путей чаше всего используют посевы из ротоглотки, поскольку это удобно и не сопровождается серьезными осложнениями.

2.2. Индуцированная мокрота

Все больший интерес вызывает использование отбора индуцированной мокроты для посевов из дыхательных путей [14]. Недавно Сеть клинических исследований Европейского общества муковисцидоза (ECFS-CTN) опубликовала описание стандартной процедуры получения индуцированной мокроты [15].

Как и для посевов из ротоглотки, для индукции и отбора мокроты существуют различные способы. В большинстве протоколов используют ингаляцию гипертонического раствора хлорида натрия через небулайзер. В различных исследованиях используются разные типы небулайзеров (обычно это ультразвуковой или струйный небулайзер) и разные концентрации гипертонического раствора хлорида натрия (4,5%–7%) [14]. Кроме того, характер отбора проб варьируется в зависимости от возраста — от откашливания мокроты пациентами старшего возраста до отсасывания из ротоглотки или мазков кашля у пациентов младшего возраста.

Показано, что индуцирование мокроты безопасно и хорошо переносится при минимуме нежелательных явлений [14]. Наиболее частые нежелательные явления — это рвота, сужение бронхов и временное снижение объема форсированного выдоха в секунду ($ОФВ_1$). Во избежание возможного снижения $ОФВ_1$ из-за сужения бронхов во многих протоколах перед индукцией гипертоническим раствором хлорида натрия применяют бронходилататор, такой как сальбутамол.

2.3. Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ)

Золотым стандартом взятия проб из нижних дыхательных путей является бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ). Для этой методики требуется общая анестезия или глубокая седация. Как правило, эта процедура хорошо переносится, хотя

может сопровождаться нежелательными явлениями, в частности лихорадкой и временным усилением кашля [16].

БАЛ — это инвазивная методика, что делает ее применение проблематичным для регулярного отбора проб из дыхательных путей на протяжение короткого периода в несколько месяцев или недель, и результаты терапии по результатам БАЛ у детей младшего возраста с МВ не оправдывают затрат в долгосрочном аспекте [17]. Кроме того, до сих пор существуют методологические проблемы, которые осложняют выполнение процедуры и интерпретацию результатов. Исследования, в которых сообщалось о различиях микробиологических и воспалительных маркеров при отборе проб из различных отделов легкого, показывают, что распределение бактерий в легком неоднородно [18]. В идеале пробы следует брать из всех долей и сегментов легкого, но это увеличивает риск нежелательных явлений и зачастую невозможно технически.

В рандомизированном многоцентровом клиническом исследовании, проведенном в Австралии и Новой Зеландии, оценивалось применение БАЛ для подбора терапии у детей в возрасте от рождения до 5 лет, которым диагноз МВ был поставлен на скрининге новорожденных [5]. В исследование набирали младенцев в возрасте до 6 месяцев и назначали либо терапию по результатам БАЛ, либо стандартную терапию по результатам посевов из ротоглотки и клинических данных. В возрасте 5 лет не было выявлено отличий по преобладанию каких-либо микроорганизмов в посевах БАЛ и различий между группами по структурным и функциональным показателям заболевания легких. Это позволяет предположить, что в течение первых 5 лет жизни БАЛ не обеспечивает клинических преимуществ при подборе терапии или мониторинге эрадикации *Pa* по сравнению с тщательным наблюдением с использованием посевов из ротоглотки.

Тем не менее, БАЛ остается важнейшим методом исследования, особенно при наличии очаговых изменений на рентгенологической картине или при отсутствии удовлетворительного ответа на стандартные методы терапии, а также для идентификации или исключения наличия таких труднокультивируемых микроорганизмов, как грибы и НТМ.

Основной тезис: Золотым стандартом взятия проб для посева из дыхательных путей является бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем, но в связи с необходимостью анестезии при проведении этой процедуры в большинстве медицинских центров ее не используют для контроля патогенной микрофлоры на регулярной основе.

3 Диагностическая точность различных методик отбора проб

Как описано выше, у детей дошкольного возраста с МВ для посевов из дыхательных путей используют несколько методик отбора проб. Ряд исследований посвящен оценке диагностической точности этих методик у детей младшего возраста, обычно в сравнении с БАЛ. Прежде чем приступить к рассмотрению этих исследований, необходимо сделать ряд оговорок. Во-первых, в большинстве исследований первоочередное внимание уделяется выявлению *Pa*, поэтому диагностическая точность при выявлении других микроорганизмов может оказаться иной. Во-вторых, сама методика БАЛ не является без-

упречным «золотым стандартом», и ее точность зависит от зоны отбора проб и проблем, связанных с разведением. Наконец, решение о попытке эрадикации *Pa* не всегда связано с местом ее выделения.

3.1. Диагностическая точность проб из ротоглотки/мазков кашля по сравнению с одновременно отобранными пробами БАЛ

Как показывает ряд исследований, у детей младшего возраста, еще не откашливающих мокроту, мазки из ротоглотки характеризуются относительно высокой специфичностью и отрицательной прогностической значимостью (NPV, negative predictive value) для выявления *Pa* в нижних отделах дыхательных путей, но лишь умеренной чувствительностью и положительной прогностической значимостью (PPV, positive predictive value) (Таблица 1). Это означает, что отрицательный результат посева из верхних дыхательных путей свидетельствует о том, что наличие *Pa* в нижних дыхательных путях маловероятно (то есть помогает исключить наличие *Pa* в нижних дыхательных путях), но положительный результат посева из верхних дыхательных путей не всегда означает, что *Pa* присутствует и в нижних дыхательных путях (то есть не подтверждает наличие *Pa* в нижних дыхательных путях).

3.2. Диагностическая точность проб индуцированной мокроты

Хотя отбор индуцированной мокроты еще не вошел в стандарты клинической практики, по-видимому, он представляет собой перспективный неинвазивный метод, который может увеличить выход патогенной микрофлоры по сравнению с посевами из верхних дыхательных путей.

Большинство исследований отбора проб методом индуцированной мокроты проведено в когортах, состоящих преимущественно из лиц старшего возраста с МВ, откашливающих мокроту [23–25]. Оценка диагностической точности у де-

Исследование	Возрастной диапазон	N	Чувствительность	Специфичность	Положительная прогностическая значимость	Отрицательная прогностическая значимость
Armstrong et al. 1996 [19]	От 1 до 52 месяцев	75	92%	92%	57%	96%
Rosenfeld et al. 1999 [20]	<5 лет	141	44%	95%	44%	95%
Jung et al. 2002 [21]	От 5 лет до 21 года	38	35,7%	96,2%	83,3%	73,5%
Kidd et al. 2015 [22]	От 1 месяца до 5 лет	99	76%	86%	42%	97%

Таблица 1. Диагностическая точность отбора проб из верхних дыхательных путей по сравнению с БАЛ для выявления *Pseudomonas aeruginosa* у детей дошкольного возраста с МВ

тей самого младшего возраста ограничена [14]. В исследованиях небольшого охвата с участием детей младшего возраста, еще не откашливающих мокроту, в двух группах был отмечен повышенный выход патогенов из проб индуцированной мокроты по сравнению с одновременно взятыми пробами из ротоглотки [26, 27]. Последнее к настоящему времени исследование в этой возрастной группе было самым обширным, с 98 парными пробами у 32 участников с МВ. Чувствительность, специфичность, PPV и NPV мазков из ротоглотки по сравнению с индуцированной мокротой для посева МВ патогенов составляли 56%, 96%, 93% и 72% соответственно. Сравнение метода индуцированной мокроты с одновременным БАЛ у детей младшего возраста с МВ было проведено лишь в одном исследовании [28]. Это исследование с малой выборкой (N = 10) показало совпадение результатов проб индуцированной мокроты и БАЛ в 8 случаях из 10, но необходимы более обширные исследования.

3.3. Серологическое исследование для выявления новых или ранних случаев инфекции *Pseudomonas aeruginosa*

В одной из недавних публикаций рассматривается серологический анализ *Pa* как средство диагностики при МВ [29]. Хотя при установленном инфицировании дыхательных путей *Pa* наличие антител к *Pa* в сыворотке крови согласуется с выделением *Pa* из посевов дыхательных путей, роль серологического анализа *Pa* в выявлении ранних или новых случаев инфицирования дыхательных путей *Pa* менее понятна. Дуглас и соавторы (Douglas et al. [30]) и Дейнс и соавторы (Daines et al. [31]) отмечают слабую чувствительность и специфичность антител к *Pa* по сравнению с выделением *Pa* из посевов БАЛ и из ротоглотки соответственно. Результаты этих исследований говорят о том, что данная методика не может служить инструментом контроля и выявления новых или ранних случаев инфицирования дыхательных путей *Pa*. В ретроспективном одноцентровом исследовании Кеплер и соавторы (Kappler et al.) обнаружили, что серологическая оценка *Pa* спустя год после агрессивной эрадикационной терапии *Pa* для выделения новой *Pa* и, следовательно, прогнозирования успешной эрадикации через два года характеризовалась PPV и NPV 75% и 82% соответственно [32]. Роль серологического анализа *Pa* в прогнозировании эффективности эрадикационной терапии подлежит дальнейшей оценке.

4 Придаточные пазухи носа как резервуар инфекции нижних дыхательных путей

Расхождение между результатами отбора проб для посева из верхних дыхательных путей (мазков из ротоглотки/кашля) и нижних дыхательных путей (БАЛ) может быть связано с хронической бактериальной колонизацией, которую выявляют у больных МВ в придаточных пазухах носа. Обнаружено, что придаточные пазухи носа служат источником патогенной микрофлоры, обусловленной МВ, которая инфицирует нижние дыхательные пути. В пробах, отобранных как из верхних, так и из нижних дыхательных путей, обнаружены идентичные генотипы *Pa* [33], и обнаружено, что у реципиентов трансплантатов с МВ происходит повторное инфицирование бактериальными штаммами, идентичными теми, что были выявлены в придаточных пазухах носа до трансплантации [34, 35]. Результаты этих наблюдений показывают,

что бактерии, обитающие в придаточных пазухах носа, вероятно, мигрируют вниз, хотя и не всегда присутствуют в нижних дыхательных путях.

5 Руководства по сбору проб для посевов из дыхательных путей у младенцев и детей дошкольного возраста

В целях информирования работников здравоохранения об эмпирически обоснованных методах оказания медицинской помощи детям и взрослым с МВ в США и Европе были разработаны гайдлайны, которые включают рекомендации по отбору проб для посевов из дыхательных путей у детей, еще не откашливающих мокроту (Таблица 2).

5.1. Европейские руководства по отбору проб для посевов из дыхательных путей у детей дошкольного возраста

В современных руководствах ECFS рекомендуется посещать клинику как минимум раз в 3 месяца и при каждом визите делать посев из дыхательных путей [36]. Рекомендации, касающиеся методики отбора проб (мазок из ротоглотки/кашля, индуцированная мокрота, откашливаемая мокрота) отсутствуют. В руководстве Национальной системы здравоохранения (NHS, National Health Service) Великобритании рекомендуется делать мазки кашля при каждом визите в клинику или в случае госпитализации [37]. Если известно, что ребенок хронически инфицирован определенным патогеном, но другие симптомы отсутствуют, и он здоров, регулярные мазки кашля необязательны, хотя в руководстве отмечается, что на практике этот тест делают часто. Показания для БАЛ включают необходимость в микробиологической диагностике у ребенка, еще не откашливающего мокроту, оценку успешности эрадикации Pa, и отсутствие ответа на соответствующую в/в антибиотикотерапию. Перед проведением БАЛ рекомендуется попытаться взять пробу индуцированной мокроты.

5.2. Руководства США по получению посевов из дыхательных путей у детей дошкольного возраста

Для детей младше 5 лет в руководстве Фонда муковисцидоза рекомендованы регулярные проверки микрофлоры дыхательных путей с помощью посевов из ротоглотки как минимум раз в квартал [38, 39]. Хотя посев индуцированной мокроты может дать более высокий диагностический выход, чем посев из ротоглотки, его проведение на регулярной основе не рекомендуется. Хотя в руководстве признано, что БАЛ является единственным доступным прямым способом отбора проб из нижних дыхательных путей, этот инвазивный и дорогостоящий метод показан только детям, не отвечающим на соответствующую антибиотикотерапию. У детей младше 2 лет БАЛ является вариантом выбора у младенцев с признаками или симптомами заболевания легких [38].

Основной тезис: Руководства по отбору проб для посевов из дыхательных путей у детей, еще не откашливающих мокроту, опубликованы Национальной системой здравоохранения Великобритании, ECFS и Фондом МВ.

Организация	Мазок из рото-глотки/кашля	Индуцированная мокрота	Бронхоскопия и бронхо-альвеолярный лаваж
Европейское общество муковисцидоза (опубликовано в 2014)	При каждом визите в клинику (минимум раз в 3 месяца)	Конкретных рекомендаций нет	Конкретных рекомендаций нет, хотя регулярно не рекомендуется
Национальная система здравоохранения (Великобритания) (опубликовано в 2017)	При каждом визите в клинику и в случае госпитализации	Возможный вариант до бронхоскопии и бронхоальвеолярного лаважа	Не рекомендуется делать регулярно. Показания для проведения включают: 1) необходимость микробиологической диагностики у ребенка, не откашливающего мокроту; 2) оценка успешности эрадикации *Pa*; 3) отсутствие ответа на соответствующие антибиотики.
Фонд муковисцидоза (США) (опубликовано в 2000: <2 лет) (опубликовано в 2016: 2–5 лет)	Как минимум ежеквартально	Конкретных рекомендаций нет	Не рекомендуется делать регулярно. Показания для проведения включают: Дети младше 2 лет: 1) отсутствие ответа на соответствующие антибиотики. Дети 2–5 лет: 1) отсутствие ответа на соответствующие антибиотики; 2) младенцы с признаками/симптомами заболевания легких.

Таблица 2. Практические рекомендации по отбору проб для посевов из дыхательных путей у детей дошкольного возраста

6 Получение посевов из дыхательных путей у детей дошкольного возраста: рекомендации для будущего

В дополнение к традиционным методикам контроля патогенов дыхательных путей с помощью посевов, для выявления патогенной микрофлоры нижних дыхательных путей используют новейшие культурально-независимые методы диагностики. Методы полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени и секвенирование ДНК имеют более высокую чувствительность при выявлении многих патогенных организмов дыхательных путей, в том числе *Achromobacter xylosoxidans, Stenotrophomonas maltophilia* и бактерий рода *Burkholderia* [40, 41]. Кроме того, такие молекулярные методы, как секвенирование гена 16S рибосомной РНК в исследованиях микробиома легких при МВ обеспечивают выявление более широкого спектра микроорганизмов в дыхательных путях [42, 43]. Исследования показывают, что микробиомы верхних и нижних дыхательных путей отчетливо различаются по разнообразию и обилию определенных микроорганизмов [44]. В настоящее время ведутся исследования по выявлению сложных взаимосвязей между микроорганизмами и их влияния на заболевание легких при МВ и его развитие в долгосрочной перспективе. Результаты, полученные с помощью этих культурально-независимых методов, скорей всего, будут дополнять традиционный отбор образцов из дыхательных путей, и их влияние на терапевтические стратегии позволит повысить качество медицинской помощи детям и взрослым с МВ.

Литература

[1] Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, von Ungern-Sternberg BS, Garratt LW, et al. Bronchiectasis in infants and pre-school children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. The Journal of pediatrics. 2009;155:623–8.e1.

[2] Mott LS, Park J, Murray CR 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.

[3] Sly PD, Gangell CL, Chen L, Ware RS, Ranganathan S, Mott LS, et al. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. The New England journal of medicine. 2013;368:1963–70.

[4] Armstrong DS, Grimwood K, Carzino R, Carlin JB, OlinskyA, Phelan PD. Lower respiratory infection and inflammation in infants with newly diagnosed cystic fibrosis. BMJ (Clinical research ed). 1995;310:1571–2.

[5] Wainwright CE, Vidmar S, Armstrong DS, Byrnes CA, Carlin JB, Cheney J, et al. Effect of bronchoalveolar lavage-directed therapy on Pseudomonas aeruginosa infection and structural lung injury in children with cystic fibrosis: a randomized trial. JAMA. 2011;306:163–71.

[6] Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2014:Cd004197.

[7] Amin R, Lam M, Dupuis A, Ratjen F. The effect of early Pseudomonas aeruginosa treatment on lung function in pediatric cystic fibrosis. Pediatric pulmonology. 2011;46:554–8.
[8] Kerem E, Viviani L, Zolin A, MacNeill S, Hatziagorou E, Ellemunter H, et al. Factors associated with FEV, decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS patient registry. The European respiratory journal. 2014;43:125–33.
[9] McColley SA, Schechter MS, Morgan WJ, Pasta DJ, Craib ML, Konstan MW. Risk factors for mortality before age 18 years in cystic fibrosis. Pediatric pulmonology. 2017;52:909–15.
[10] Cogen J, Emerson J, Sanders DB, Ren C, Schechter MS, Gibson RL, et al. Risk factors for lung function decline in a large cohort of young cystic fibrosis patients. Pediatric pulmonology. 2015;50:763–70.
[11] Qvist T, Taylor-Robinson D, Waldmann E, Olesen HV, Hansen CR, Mathiesen IH, et al. Comparing the harmful effects of nontuberculous mycobacteria and Gram negative bacteria on lung function in patients with cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis. 2016;15:380–5.
[12] Muhlebach MS, BeckettV, Popowitch E, Miller MB, Baines A, Mayer-Hamblett N, et al. Microbiological efficacy of early MRSA treatment in cystic fibrosis in a randomised controlled trial. Thorax. 2017;72:318–26.
[13] 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.
[14] Forton J. Induced sputum in young healthy children with cystic fibrosis. Paediatric respiratory reviews. 2015;16 Suppl 1:6–8.
[15] Standard Operating Procedure. European Cystic Fibrosis Society: Clinical Trials Network. 2014.
[16] Wainwright CE, Grimwood K, Carlin JB, Vidmar S, Cooper PJ, Francis PW, et al. Safety of bronchoalveolar lavage in young children with cystic fibrosis. Pediatric pulmonology. 2008;43:965–72.
[17] Moodie M, Lal A, Vidmar S, Armstrong DS, Byrnes CA, Carlin JB, et al. Costs of bronchoalveolar lavage-directed therapy in the first 5 years of life for children with cystic fibrosis. The Journal of pediatrics. 2014;165:564–9.e5.
[18] Gilchrist FJ, Salamat S, Clayton S, Peach J, Alexander J, Lenney W. Bronchoalveolar lavage in children with cystic fibrosis: how many lobes should be sampled? Archives of disease in childhood. 2011;96:215–7.
[19] Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R, Olinsky A, Phelan PD. Bronchoalveolar lavage or oropharyngeal cultures to identify lower respiratory pathogens in infants with cystic fibrosis. Pediatric pulmonology. 1996;21:267–75.
[20] Rosenfeld M, Emerson J, Accurso F, Armstrong D, Castile R, Grimwood K, et al. Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. Pediatric pulmonology. 1999;28:321–8.

[21] Jung A, Kleinau I, Schonian G, Bauernfeind A, Chen C, Griese M, et al. Sequential genotyping of Pseudomonas aeruginosa from upper and lower airways of cystic fibrosis patients. The European respiratory journal. 2002;20:1457–63.
[22] Kidd TJ, Ramsay KA, Vidmar S, Carlin JB, Bell SC, Wainwright CE, et al. Pseudomonas aeruginosa genotypes acquired by children with cystic fibrosis by age 5-years. Journal of cystic fibrosis. 2015;14:361–9.
[23] Henig NR, Tonelli MR, Pier MV, Burns JL, Aitken ML. Sputum induction as a research tool for sampling the airways of subjects with cystic fibrosis. Thorax. 2001;56:306–11.
[24] Al-Saleh S, Dell SD, Grasemann H, Yau YC, Waters V, Martin S, et al. Sputum induction in routine clinical care of children with cystic fibrosis. The Journal of pediatrics. 2010;157:1006–11.e1.
[25] Hoppe JE, Towler E, Wagner BD, Accurso FJ, Sagel SD, Zemanick ET. Sputum induction improves detection of pathogens in children with cystic fibrosis. Pediatric pulmonology. 2015;50:638–46.
[26] Mussaffi H, Fireman EM, Mei-Zahav M, Prais D, Blau H. Induced sputum in the very young: a new key to infection and inflammation. Chest. 2008;133:176–82.
[27] Zampoli M, Pillay K, Carrara H, Zar HJ, Morrow B. Microbiological yield from induced sputum compared to oropharyngeal swab in young children with cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis. 2016;15:605–10.
[28] Blau H, Linnane B, Carzino R, Tannenbaum EL, Skoric B, Robinson PJ, et al. Induced sputum compared to bronchoalveolar lavage in young, non-expectorating cystic fibrosis children. Journal of cystic fibrosis 2014,13:106–10.
[29] Mauch RM, Levy CE. Serum antibodies to Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis as a diagnostic tool: a systematic review. Journal of cystic fibrosis. 2014;13:499–507.
[30] Douglas TA, Brennan S, Berry L, Winfield K, Wainwright CE, Grimwood K, et al. Value of serology in predicting Pseudomonas aeruginosa infection in young children with cystic fibrosis. Thorax. 2010;65:985–90.
[31] Daines C, VanDeVanter D, Khan U, Emerson J, Heltshe S, McNamara S, et al. Serology as a diagnostic tool for predicting initial Pseudomonas aeruginosa acquisition in children with cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis. 2014;13:542–9.
[32] Kappler M, Nagel F, Feilcke M, Heilig G, Grimmelt AC, Pawlita 1, et al. Predictive values of antibodies against Pseudomonas aeruginosa in patients with cystic fibrosis one year after early eradication treatment. Journal of cystic fibrosis. 2014;13:534–41.
[33] Mainz JG, Naehrlich L, Schien M, Kading M, Schiller I, Mayr S, et al. Concordant genotype of upper and lower airways P aeruginosa and S aureus isolates in cystic fibrosis. Thorax. 2009;64:535–40.

[34] Walter S, Gudowius R, Bosshammer J, Romling U, Weissbrodt H, Schurmann W, et al. Epidemiology of chronic Pseudomonas aeruginosa infections in the airways of lung transplant recipients with cystic fibrosis. Thorax. 1997;52:318–21.
[35] Ciofu O, Johansen HK, Aanaes K, Wassermann T, Alhede M, von Buchwald C, et al. P. aeruginosa in the paranasal sinuses and transplanted lungs have similar adaptive mutations as isolates from chronically infected CF lungs. Journal of cystic fibrosis 2013;12:729–36.
[36] Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Journal of cystic fibrosis. 2014,13 Suppl 1 :S23–42.
[37] Saji AKA, Anderson AK, Balfour-Lynn I, BentleyS, Buchdahl R, Beresford F, et al. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis, Royal Brompton Hospital. 7th ed. London, UK2017. p. 1–300.
[38] Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. The Journal of pediatrics. 2009;155:S73–93.
[39] Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, Cannon CL, Clark K, Condren ME, et al. Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis. Pediatrics. 2016;137.
[40] Zemanick ET, Wagner BD, Sagel SD, Stevens MJ, Accurso FJ, Harris JK. Reliability of quantitative real-time PCR for bacterial detection in cystic fibrosis airway specimens. PloS one. 2010,5:e1 5101.
[41] Mahboubi MA, Carmody LA, Foster BK, Kalikin LM, VanDevanter DR, LiPuma JJ. Culture-Based and Culture-Independent Bacteriologic Analysis of Cystic Fibrosis Respiratory Specimens. Journal of clinical microbiology. 2016;54:613–9.
[42] Acosta N, Whelan FJ, Somayaji R, Poonja A, Surette MG, Rabin HR, et al. The Evolving Cystic Fibrosis Microbiome: A Comparative Cohort Study Spanning 16 Years. Annals of the American Thoracic Society. 2017;14:1288–97.
[43] Prevaes SM, de Steenhuijsen Piters WA, de Winter-de Groot KM, Janssens HM, Tramper-Stranders GA, Chu ML, et al. Concordance between upper and lower airway microbiota in infants with cystic fibrosis. The European respiratory journal. 2017,49.
[44] Frayman KB, Armstrong DS, Grimwood K, Ranganathan SC. The airway microbiota in early cystic fibrosis lung disease. Pediatr Pulmonol. 2017.

ГЛАВА 8

Оценка функции дыхательных путей у детей дошкольного возраста с муковисцидозом

Авторы

Кэтрин Рэмси (Kathryn Ramsey), Оливер Фукс (Oliver Fuchs) и Флориан Синджер (Florian Singer)

Введение

Дошкольные годы — клинически сложный период для больных муковисцидозом (МВ), что связано с быстрым ростом легких и ремоделированием дыхательных путей, при этом такие симптомы как кашель или хрипы зачастую отсутствуют. В эти годы резко возрастает частота появления необратимых структурных аномалий легких, таких как бронхоэктазы. Чтобы замедлить развитие заболевания и свести к минимуму прогрессирование структурного поражения легких, крайне важны вмешательства в дошкольном возрасте. Детям младшего возраста с МВ необходимы чувствительные и неинвазивные маркеры заболевания легких, которые можно использовать в клинической практике и которые могут служить критериями в интервенционных клинических исследованиях. Исследования, которые оценивают функцию легких в дошкольном возрасте (от 3 до 6 лет), важны для глубокого понимания физиологии легких и выявления начала заболевания в этот период развития. В этой главе рассматривается клиническая ценность трех распространенных методик исследования функции легких у детей дошкольного возраста с МВ: спирометрии, метода вынужденных колебаний и метод вымывания индикаторного газа при многократном дыхании.

1 Спирометрия у детей дошкольного возраста с МВ

С помощью спирометрии можно измерить поток экспирации и объемы при форсированном экспираторном маневре. Это наиболее распространенный метод оценки функции дыхательных путей, который позволяет, в частности, измерить ограничение воздушного потока при обструкции дыхательных путей примерно до восьмой генерации бронхов или исключить такое ограничение.

В соответствии с руководствами по оценке функции легких, адаптированными для детей дошкольного возраста, форсированные экспираторные маневры можно успешно проводить с трехлетнего возраста [1]. Однако при этом трудно получить надежные данные, поскольку от пациента требуется максимально и с усилием выдохнуть объем, соответствующий жизненной емкости легких (ЖЕЛ), после вдоха до полной емкости легких (ПЕЛ). Зачастую дети дошкольного возраста могут выдохнуть либо с усилием, либо полностью, но не то и другое одновременно. В этом случае уместно использовать альтернативные методы оценки функции легких, для которых требуется только спокойное дыхание, как описано далее. Несмотря на наличие

коммерческого оборудования, нормативно-технических документов по спирометрии [1–3], а также референсных данных для детей дошкольного возраста [4], пороговые значения ответа на бронходилататоры для этого возраста в настоящее время не установлены.

В отличие от более старшего возраста, когда рекомендуется проводить спирометрические измерения в положении сидя с носовыми клипсами, у детей дошкольного возраста этот тест можно проводить в положении стоя и без носовых клипс. Тем не менее, необходимо регистрировать их использование и положение тела во время измерения [1]. Чтобы получить как минимум два приемлемых и воспроизводимых спирометрических измерения у маленького ребенка, может потребоваться несколько попыток. Общее число попыток не ограничено, но следует избегать чрезмерного утомления пациента в ходе исследования. Как и у пациентов более старшего возраста, сначала необходимо проанализировать качество петли поток-объем. Поскольку физиология дыхания у детей дошкольного возраста отличается от таковой у пациентов старшего возраста, критериям контроля качества спирометрии у дошкольников посвящена отдельная работа [2].

Основными показателями при спирометрии являются ЖЕЛ, объем форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$), $ОФВ_1$/ЖЕЛ, а также скорость форсированного выдоха (СФВ) при 25, 50 и 75% выдыхаемой ЖЕЛ ($СФВ_{25}$, $СФВ_{50}$, $СФВ_{75}$), или так называемая максимальная скорость в середине выдоха ($СФВ_{25–75}$). Дети дошкольного возраста не могут выдохнуть полную жизненную емкость легких за 1 секунду, поэтому для них предложены показатели $ОФВ_{0,75}$ и $ОФВ_{0,5}$ (т. е. ОФВ за 0,75 и 0,5 секунды соответственно), которые еще не одобрены для клинического применения. Кроме того, нормативные данные по оценке функции легких для дошкольного возраста, определенные Глобальной инициативой (GLI, Global Lung Initiative), ограничиваются показателями $ОФВ_{0,75}$, ЖЕЛ, $ОФВ_{0,75}$/ЖЕЛ, $СФВ_{75}$ и $СФВ_{25–75}$ в дополнение к $ОФВ_1$, ЖЕЛ и $ОФВ_1$/ЖЕЛ.

Клиническая ценность спирометрии при обусловленном МВ заболевании легких в дошкольном возрасте менее очевидна, чем в старшем возрасте, когда $ОФВ_1$ широко используется как средство мониторинга и является хорошим прогностическим фактором клинического исхода у пациентов с заболеванием легких среднетяжелой степени [5]. Это наиболее вероятно, поскольку ОФВ1 сравнительно нечувствителен для определения начала и прогрессирования обусловленного МВ заболевания легких на раннем этапе, которое обычно начинается в периферических дыхательных путях. Хотя спирометрические показатели при МВ в среднем ниже по сравнению с контрольными группами [6], эти показатели часто совпадают у пациентов с МВ и их здоровыми сверстниками из контрольных групп, поэтому функция легких по данным спирометрии у многих детей с МВ выглядит нормальной до подросткового возраста. Из-за низкой чувствительности в раннем возрасте спирометрию трудно использовать для индивидуального контроля заболевания в раннем возрасте. При этом скорость форсированного выдоха, например, $СФВ_{75}$ и $СФВ_{25–75}$, бывает более чувствительной для выявления обструкции малых дыхательных путей по сравнению с $ОФВ_1$, особенно у детей младшего возраста.

Хотя на раннем этапе заболевания легких, обусловленного МВ, скорость фор-

сированного выдоха обычно снижается [7], высокая внутри- и межиндивидуальная вариабельность у пациентов ограничивает использование этого показателя для клинического контроля и в интервенционных исследованиях из-за частых совпадений у больных и здоровых. Естественная вариабельность объемов форсированного выдоха, измеряемых с интервалом в три месяца (коэффициент вариации между исследованиями для $ОФВ_1$, z-показатель) составляет 17% у здоровых детей и 42% у детей с МВ [8]. Минимальное клинически значимое различие по спирометрическим показателям для дошкольного возраста неизвестно. Тем не менее клинические решения часто учитывают внутрииндивидуальные

	Спирометрия в дошкольном возрасте	Метод вынужденных колебаний в дошкольном возрасте	Вымывание газа в многократных циклах дыхания в дошкольном возрасте
Коммерческое оборудование	Доступно	Доступно	Доступно
Стандартная операционная процедура	Доступна	Доступна	Отсутствует*
Безопасность	Да	Да	Да
Техническая возможность	Ограничена	Возможна	Ограничена
Референсные данные	Доступны [4]	Доступны [10]	Отсутствуют**
Внутри- и межиндивидуальная вариабельность*	Доступна [8]	Доступна [11]	Доступна [8]
Различение между МВ и здоровыми	Слабое	Несогласованное	Да
Доказанность корреляции с клиническими критериями***	Ограничено	Ограничено	Доступно [12–15]

Таблица 1. Сводная оценка методик исследования функции легких у детей дошкольного возраста

* Руководство по вымыванию индикаторного газа в многократных циклах дыхания (MBW, Multiple Breath Washout) для детей дошкольного возраста ожидается в 2018 году.
** Нормативные данные по вымыванию азота в MBW у детей дошкольного возраста ожидаются в 2018 году.
*** Клинические критерии включают структурное повреждение легких, инфекционный статус, ответ на терапию.

изменения $ОФВ_1$, например, изменение на ~13% считается значимым [9].

Подводя итог, можно сказать, что ограниченная способность ребенка выполнять форсированные экспираторные маневры и высокая степень совпадения результатов у здоровых и больных детей снижает клиническую ценность спирометрии как средства контроля у детей дошкольного возраста с МВ.

Основные тезисы: Тестирование функции легких позволяет неинвазивным путем выявлять начало заболевания легких и контролировать его прогрессирование и ответ на терапевтические вмешательства у детей младшего возраста с МВ.

Если у детей старшего возраста спирометрия является достоверным и чувствительным инструментом, ее возможности для детей младшего возраста невелики из-за проблем при выполнении форсированных экспираторных маневров. Кроме того, объем и скорость форсированного выдоха у большинства детей дошкольного возраста с МВ находятся в пределах нормы несмотря на субклиническое прогрессирование заболевания легких.

2 Метод вынужденных колебаний у детей дошкольного возраста с МВ

Метод вынужденных колебаний (МВК) — это исследование функции легких, при котором оценивают дыхательный импеданс посредством приложения низкоамплитудных высокочастотных колебаний давления на входе в дыхательные пути и измерения результирующих изменений скорости и давления воздушного потока [16]. В отличие от спирометрии этот метод хорошо подходит для детей дошкольного возраста, поскольку занимает немного времени и требует просто спокойного дыхания и минимального содействия со стороны ребенка. В настоящее время в наличии имеется коммерческое оборудование, справочные референсные данные и пороговые значения ответа на бронходилататоры, проверенные и утвержденные для дошкольного возраста [10, 17]. Основные показатели МВК включают сопротивляемость дыхательной системы (Rrs), которая отражает сопротивление дыхательных путей, и реактивность дыхательной системы (Xrs), которая отражает сопротивление периферических дыхательных путей и неравномерность вентиляции легких.

Клиническая ценность МВК у детей с МВ неясна. В некоторых исследованиях сообщается о значимом повышении значений Rrs и снижении значений Xrs у детей дошкольного возраста с МВ по сравнению со здоровыми сверстниками [18, 19], при этом в других исследованиях такие различия не обнаружены [20, 21]. У детей дошкольного возраста с МВ, у которых в предшествующем месяце отмечались респираторные симптомы, значения Rrs были выше, а значения Xrs — ниже, чем у детей, у которых симптомы отсутство-

вали [18]. В исследовании младенцев и детей младшего возраста с МВ, которых обследовали с помощью МВК низкой частоты под общей анестезией перед сбором жидкости методом БАЛ, отмечены значимая корреляция тканевой механики и маркеров воспаления легких, включая общее количество клеток, количество нейтрофилов и интерлейкина-8 (ИЛ-8) [22]. Тем не менее, связи между результатами МВК и инфекционным статусом легких не обнаружены.

Данные сравнения в динамике для результатов МВК и клинических маркеров заболевания легких, обусловленного МВ, ограничены. В исследовании серийных измерений сопротивления и реактивности дыхательных путей у детей дошкольного возраста с использованием метода импульсных колебаний не было выявлено взаимосвязи между колебательной механикой и инфекционным статусом верхних дыхательных путей [21]. В многоцентровом лонгитюдном исследовании при анализе результатов МВК и клинических маркеров у детей дошкольного возраста с МВ не было выявлено связи между результатами МВК и инфекционным статусом, респираторными симптомами или генотипом CFTR [23].

В крупном лонгитюдном исследовании с участием 184 детей с МВ в возрасте от трех до шести лет результаты МВК у детей с выраженным респираторным заболеванием, включающим активность свободной эластазы нейтрофилов, инфицирование провоспалительными патогенами и структурные аномалии легких на КТ грудной клетки, были сходными по сравнению с детьми, у которых определяемое заболевание легких отсутствовало [24]. При этом прогрессирование заболевания легких в течение одного года не сопровождалось ухудшением результатов МВК. Данные этих исследований в совокупности свидетельствуют о том, что результаты МВК не являются чувствительным показателем для отслеживания статуса клинического заболевания у детей младшего возраста с МВ.

У детей старшего возраста с МВ получены данные, позволяющие предположить, что МВК можно использовать для отслеживания ответа на лечение. У детей с МВ в возрасте от 8 до 18 лет, госпитализированных в связи с обострением респираторного заболевания, после двухнедельной антибиотикотерапии при выписке отмечались значимые улучшения показателей Rrs и Xrs по сравнению с исходными значениями [25]. В этой когорте характер и величина изменений результатов МВК при лечении были аналогичны изменениям $ОФВ_1$. У взрослых показатели МВК характеризуются вариабельностью результатов в рамках одного теста 5–15% и вариабельностью результатов тестов, выполненных в разные дни, 10%, однако для определения минимального клинически значимого различия требуются дополнительные данные [11]. Дополнительные исследования также требуются, чтобы определить, можно ли использовать результаты МВК для отслеживания ответа на лечение у детей, которым еще рано проводить спирометрию.

В традиционных системах МВК дыхательный импеданс измеряют в псевдорандомизированном диапазоне частот колебаний и усредняют импеданс для нескольких свободных вдохов и выдохов. Однако недавно начали использоваться новые системы МВК, изготавливаемые на заказ, с ударно-волновой трубкой, в которых для прослеживания дыхатель-

ного импеданса во время спокойного дыхания применяют колебания частоты и измеряют зависимость импеданса от скорости потока и объема воздуха при каждом спокойном вдохе и выдохе [26]. Показано, что для выявления обструкции дыхательных путей у детей младшего возраста с острыми хрипами и бронхиальной астмой этот метод более чувствителен, чем традиционный МВК [27]. Однако пока такие системы МВК отсутствуют в продаже, и данные для детей младшего возраста с МВ еще не получены.

Подводя итог, можно сказать, что МВК — это удобный неинвазивный легко осуществимый метод, который широко применяется в педиатрии для оценки функции легких. Имеющиеся данные позволяют предположить, что МВК может быть полезнее для дифференциации между группами, чем для мониторинга прогрессирования заболевания у отдельного индивида. Новая методология отслеживания дыхательного импеданса в течение нескольких спокойных вдохов и выдохов вместо усреднения импеданса за несколько вдохов и выдохов может повысить чувствительность и специфичность этого метода для мониторинга заболевания у отдельных индивидов, и возможно он будет представлять интерес для обследования детей младшего возраста с МВ.

Основной тезис: Метод вынужденных колебаний — это удобный тест для оценки механики дыхательной системы на фоне спокойного дыхания в любом возрасте. Однако показатели дыхательного импеданса, по-видимому, полезнее при проведении различий между здоровыми и больными, чем для мониторинга прогрессирования заболевания у детей с МВ.

3 Вымывание индикаторного газа в многократных циклах дыхания у детей дошкольного возраста с МВ

Метод вымывания индикаторного газа в многократных циклах дыхания (MBW, multiple breath washout) позволяет измерить эффективность распределения вентиляции путем расчета дыхательного усилия при спокойном дыхании, требующемся для выдыхания индикаторного газа из легких [28]. Индикаторным газом может быть либо такой резидентный газ как азот, вымываемый 100% кислородом, либо такой инертный газ как гексафторид серы (SF6), вымываемый медицинским или комнатным воздухом. Результаты измерения включают функциональную остаточную емкость легких (ФОЕЛ), глобальные индексы распределения вентиляции, включающие индекс очищения легких (ИОЛ) и моментные отношения, и индексы, представляющие конвекционно-зависимую (Scond) и диффузионно-конвекционно-зависимую (Sacin) неравномерность вентиляции легких. Важно, что физиологические показатели, помимо индексов Scond и Sacin, выведены на моделях здоровых легких взрослого человека. У значительной части детей дошкольного возраста с МВ неравномерность вентиляции легких усиливается, несмотря на немногочисленные респираторные симптомы и нормальные результаты спирометрии [29]. В динамике ИОЛ у детей младшего возраста с МВ в дошкольном возрасте ухудшается, особенно у тех, кто перенес обострение заболевания легких [8]. Имеющиеся данные позволяют предположить, что при различении симптомов инфекции верхних и нижних дыхательных путей ИОЛ более специфичен, чем форсированные объемы по данным

спирометрии [8]. Отклонение ИОЛ от нормы в дошкольном возрасте является прогностическим фактором ухудшения обоих показателей, ИОЛ и $ОФВ_1$, в последующий период жизни [30]. Кроме того, неравномерность вентиляции легких в дошкольном возрасте связана с наличием структурных аномалий легких на КТ грудной клетки [13] и воспалением и инфицированием нижних дыхательных путей [12].

Ранние интервенционные исследования у детей дошкольного возраста с МВ ограничены. Длительное лечение, например, ингаляционная терапия в течение 48 недель гипертоническим (7%) раствором хлорида натрия, снижает неравномерность вентиляции [15]. Тем не менее, кратковременные терапевтические вмешательства, например гипертонический раствор хлорида натрия или внутривенное введение антибиотиков, у детей старшего возраста с МВ приводили к разнородным изменениям ИОЛ [14]. Эти разнородные изменения ИОЛ могут быть связаны со сложными динамическими изменениями обструкции дыхательных путей или с ответом на бронходилататоры на нескольких уровнях дыхательных путей. В результате данные о минимальных клинически значимых различиях ИОЛ ограничены, и необходимы дальнейшие исследования. Естественная вариабельность ИОЛ, измеренного с интервалом в три месяца (коэффициент вариации результатов одного теста), составляет 5% (2–20%) у здоровых детей и 7% (0–24%) у клинически стабильных детей с МВ [8].

Широкое применение MBW в клинических условиях ограничивают и определенные технические проблемы. Для применения в дошкольном возрасте одобрено лишь несколько имеющихся в продаже систем оборудования для MBW. Нормативные данные для таких детей в настоящее время получены только для оборудования, изготавливаемого на заказ, и не применимы к данным, собранным с помощью коммерческих устройств [32]. Кроме того, хотя известно, что чистый кислород для MBW азота изменяет характер дыхания у младенцев, влияние гипероксии на дыхание детей дошкольного возраста неизвестно [33].

Применение MBW у детей младше четырех лет является проблематичным, поскольку для теста требуется стабильное спокойное дыхание и герметичный контакт с переходником системы в течение нескольких минут. Использование лицевых масок у детей младшего возраста улучшает технические возможности по сравнению с использованием мундштука, но создает дополнительное мертвое пространство, что может оказать значимое влияние на ИОЛ [34]. Последние данные говорят о том, что для достоверных результатов достаточно выполнить два качественных теста MBW, и это, возможно, поможет расширить применение данного метода для обследования детей младшего возраста [35]. Публикация консенсусного заключения по тестированию методом MBW [36] и разработка гайдлайнов по MBW для дошкольного возраста, которая ведется сейчас, помогут разрешить эти технические проблемы и обеспечить пользователей и производителей надлежащими руководствами.

Подводя итог, можно сказать, что хотя MBW у детей дошкольного возраста связан с техническими проблемами, это высокочувствительный метод, который обеспечивает воспроизводимые результаты при МВ. Оценить влияние MBW на клинические решения затруднительно, в том числе из-за ограниченного количества референсных данных для доступно-

го оборудования. Разрабатываемые нормативно-технические документы будут включать руководство по валидации и применению MBW у детей дошкольного возраста.

Основной тезис: Метод вымывания газов в многократных циклах дыхания (MBW) представляет собой тест в условиях спокойного дыхания, в котором измеряют равномерность вентиляции легких, которая является биомаркером обструкции центральных и особенно периферических дыхательных путей. Технические возможности зависят от навыков, как детей, так и оператора. Индекс очищения легких (ИОЛ) чувствителен к выявлению обусловленного МВ заболевания легких на раннем этапе у детей дошкольного возраста, но отсутствие нормативных данных в настоящее время ограничивает его применение в клинике.

4 Перспективные разработки

Хотя проведение спирометрии у маленьких детей затруднительно, подготовку к ней нужно начинать в дошкольном возрасте, чтобы когда ребенок станет школьником, применять этот метод для качественного мониторинга терапии при обострениях заболевания легких и отслеживать с его помощью прогрессирование заболевания в долгосрочном аспекте, до взрослого возраста. Дальнейшее совершенствование, валидация и отслеживание дыхательного импеданса с помощью коммерчески доступного софта может повысить чувствительность метода вынужденных колебаний для мониторинга заболевания легких, обусловленного МВ, на раннем этапе.

Современные данные говорят о том, что самым чувствительным тестом для мониторинга обусловленного МВ заболевания легких у детей дошкольного возраста на раннем этапе является метод MBW. Для его внедрения в клиническую практику важны дальнейшие усилия для получения достоверных нормативных данных, разработки руководств по контролю качества и сбору сведений о влиянии индикаторных газов и мертвого пространства на характер дыхания и результаты теста.

Литература

[1] Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora R et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in pre-school children. American journal of respiratory and critical care medicine. 2007;175:1304–45.

[2] Aurora R Stocks J, Oliver C, Saunders C, Castle R, Chaziparasidis G, et al. Quality control for spirometry in pre-school children with and without lung disease. American journal of respiratory and critical care medicine. 2004;169:1152–9.

[3] Beydon N. Pulmonary function testing in young children. Paediatr Respir Rev. 2009;10:208–13.

[4] Quanjer PH, Hall GL, Stanojevic S, Cole TJ, Stocks J, Global Lungs I. Age- and height-based prediction bias in spirometry reference equations. Eur Respir J. 2012;40:190–7.

[5] Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med. 1992;326:1187–91.

[6] VanDevanter DR, Pasta DJ. Evidence of diminished FEV, and FVC in 6-year-olds followed in the European Cystic Fibrosis Patient Registry, 2007–2009. J Cyst Fibres. 2013;12:786–9.

[7] Ratjen F. Cystic fibrosis: the role of the small airways. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2012,25:261–4.

[8] Stanojevic S, Davis SD, Retsch - Bogart G, Webster H, Davis M, Johnson RC, et al. Progression of Lung Disease in Pre-school Patients with Cystic Fibrosis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2016.

[9] Kirkby J, Bountziouka V, Lum S, Wade A, Stocks J. Natural variability of lung function in young healthy school children. Eur Respir J. 2016,48:411–9.

[10] Calogero C, Simpson SJ, Lombardi E, Parri N, Cuomo B, Palumbo M, et al. Respiratory impedance and bronchodilator responsiveness in healthy children aged 2-13 years. Pediatr Pulmonol. 2013;48:707–15.

[11] Bates JH, Irvin CG, Farre R, Hantos Z. Oscillation mechanics of the respiratory system. Compr Physiol. 2011;1:1233–72.

[12] Ramsey KA, Foong RE, Grdosic J, Harper A, Skoric B, Clem C, et al. Multiple Breath Washout Outcomes Are Sensitive to Inflammation and Infection in Children with Cystic Fibrosis. Ann Am Thorac Soc. 2017.

[13] Ramsey KA, Rosenow T, Turkovic L, Skoric B, Banton G, Adams AM, et al. Lung Clearance Index and Structural Lung Disease on Computed Tomography in Early Cystic Fibrosis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2016;193:60–7.

[14] Sonnappa S, Bastardo CM, Wade A, Bush A, Stocks J, Aurora P Repeatability and bronchodilator reversibility of lung function in young children. Eur Respir J. 2013;42:116–24.

[15] Subbarao P Stanojevic S, Brown M, Jensen R, Rosenfeld M, Davis S, et al. Lung clearance indexes an outcome measure for clinical trials in young children with cystic fibrosis. A pilot study using inhaled hypertonic saline. American journal of respiratory and critical care medicine. 2013;188:456–60.
[16] Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farre R, Hantos Z, Desager K, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. Eur Respir J. 2003;22:1026–41.
[17] Knihtila H, Kotaniemi-Syrjanen A, Pelkonen AS, Kalliola S, Makela MJ, Malmberg LP Small airway oscillometry indices: Repeatability and bronchodilator responsiveness in young children. Pediatr Pulmonol. 2017;52:1260–7.
[18] PD, Stick SM, Hall GL Respiratory impedance in children with cystic fibrosis using forced oscillations in clinic. Eur Respir J. 2007;30:892–7.
[19] Solymar L, Aronsson PH, Sixt R. The forced oscillation technique in children with respiratory disease. Pediatr Pulmonol. 1985;1:256-61.
[20] Kerby GS, Rosenfeld M, Ren CL, Mayer OH, Brumback L, Castile R, et al. Lung function distinguishes pre-school children with CF from healthy controls in a multi-center setting. Pediatr Pulmonol. 2012;47:597–605.
[21] Nielsen KG, PresslerT, Klug B, Koch C, Bisgaard H. Serial lung function and responsiveness in cystic fibrosis during early childhood. American journal of respiratory and critical care medicine. 2004;169:1209–16.
[22] Brennan S, Hall GL, Horak F, Moeller A, Pitrez PM, Franzmann A, et al. Correlation of forced oscillation technique in pre-school children with cystic fibrosis with pulmonary inflammation. Thorax. 2005;60:159–63.
[23] Ren CL, Rosenfeld M, Mayer OH, Davis SD, Kloster M, Castile RG, et al. Analysis of the associations between lung function and clinical features in pre-school children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2012;47:574–81.
[24] Ramsey KA, Ranganathan SC, Gangell CL, Turkovic L, Park J, Skoric B, et al. Impact of lung disease on respiratory impedance in young children with cystic fibrosis. Eur Respir J. 2015;46:1672–9.
[25] Ren CL, Brucker JL, Rovitelli AK, Bordeaux KA. Changes in lun function measured by spirometry and the forced oscillation technique in cystic fibrosis patients undergoing treatment for respiratory tract exacerbation. Pediatr Pulmonol. 2006;41:345–9.
[26] Hantos Z, Czovek D, Gyurkovits Z, Szabo H, Maar BA, Radies B, et al. Assessment of respiratory mechanics with forced oscillations in healthy newborns. Pediatr Pulmonol. 2015;50:344–52.
[27] Czovek D, Shackleton C, Hantos Z, Taylor K, Kumar A, Chacko A, et al. Tidal changes in respiratory resistance are sensitive indicators of airway obstruction in children. Thorax. 2016,71:907–15.

[28] Robinson PD, Goldman MD, Gustafsson PM. Inert gas washout: theoretical background and clinical utility in respiratory disease. Respiration. 2009;78:339–55.
[29] Aurora R Bush A, Gustafsson R Oliver C, Wallis C, Price J, et al. Multiple-breath washout as a marker of lung disease in pre-school children with cystic fibrosis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2005;171:249–56.
[30] Aurora R Stanojevic S, Wade A, Oliver C, Kozlowska W, Lum S, et al. Lung clearance index at 4 years predicts subsequent lung function in children with cystic fibrosis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2011;183:752–8.
[31] Singer F, Houltz B, Latzin R Robinson R Gustafsson P A realistic validation study of a new nitrogen multiple-breath washout system. PLoS One. 2012;7:e36083
[32] Lum S, Stocks J, Stanojevic S, Wade A, Robinson R Gustafsson R et al. Age and height dependence of lung clearance index and functional residual capacity. Eur Respir J. 2013;41:1371–7.
[33] Foong RE, Harper AJ, Hall GL, Ramsey KA, Arest CF. The effect of 100% oxygen on tidal breathing parameters in pre-school children. Eur Respir J. 2017;49.
[34] Benseler A, Stanojevic S, Jensen R, Gustafsson R Ratjen F. Effect of equipment dead space on multiple breath washout measures. Respirology. 2015;20:459–66.
[35] Ramsey KA, Foong R, Harper A, Stick S, Hall G. Relationships between lung clearance index and clinical markers of early cystic fibrosis lung disease are unchanged when only two trials are assessed. American journal of respiratory and critical care medi-cine. 2016;193:A4494.
[36] Robinson PD, Latzin R Verbanck S, Hall GL, Horsley A, Gappa M, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single-breath tests. Eur Respir J. 2013;41:507–22.

ГЛАВА 9

Радиологические исследования легких у детей дошкольного возраста с муковисцидозом

Авторы

Лена П. Тиа (Lena P Thia), Элистейр Д. Колдер (Alistair D Calder), Харм Э.В.М. Тидденс (Harm AWM) Tiddens

Введение

Скрининг новорожденных (СН) на МВ позволяет поставить диагноз на раннем этапе, но не решает проблему регулярного наблюдения и раннего выявления повреждения легких у детей младшего возраста. Хотя важно оценивать течение обусловленного МВ заболевания легких на раннем этапе, регулярное исследование функции легких у младенцев и дошкольников недоступно. Рентгенография грудной клетки в этой возрастной группе технически возможна, но считается нечувствительной к изменениям на раннем этапе. Компьютерная томография (КТ) грудной клетки обеспечивает более детальную визуализацию, но для получения максимума информации и минимизации риска необходимы оптимальные протоколы КТ.

1 Развитие структурных повреждений легких у детей дошкольного возраста

Австралийская группа специалистов по наблюдению за ранними проявлениями респираторных заболеваний при муковисцидозе (Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis, AREST-CF) и другие группы исследователей собрали массив данных, свидетельствующих о ранних структурных повреждениях у детей младшего возраста с МВ, выявленным на СН, даже при отсутствии симптомов. Наиболее выраженные структурные изменения, наблюдаемые на КТ, — это диффузное утолщение стенок дыхательных путей и их расширение, уплотнение слизи и зоны малого затухания рентгеновского луча (LAR, low attenuation regions) в местах воздушных ловушек и гипоперфузии (Рис. 1). Эти изменения становятся более отчетливыми при повышении степени воспаления и инфицирования дыхательных путей [1, 2]. Патологические изменения на КТ выявлены у 80% младенцев, которым КТ делали в медианном возрасте ~ 3 месяца, при этом у ~20% отмечено расширение бронхов, у ~ 45% — утолщение бронхиальной стенки и у ~ 65% — LAR [1].

Стик с соавторами (Stick et al.) пишут, что частота расширения бронхов в первый год жизни составляет 8,5%. Эта частота повышается с возрастом и к четырем годам достигает 36% [2]. Долгосрочное наблюдение показало, что при сканировании спустя год большинство структурных изменений сохраняется. Прогрессирование расширения бронхов и LAR по радиологическим данным связано с тяжелой формой генотипа CFTR, ухудшением нейтрофильного воспаления и легочной инфекцией [3]. Результаты исследований AREST-CF помогают более

глубокому пониманию раннего развития обусловленного МВ заболевания легких у детей с МВ, выявленным на СН, и факторов, связанных с персистенцией и прогрессированием структурного повреждения легких. При этом сведений о естественном развитии этих ранних структурных изменений по-прежнему недостаточно, поскольку при наблюдении младенцев в динамике в исследованиях AREST-CF 25% сканирований свидетельствуют о разрешении расширения бронхов [4]. Возможно, это отражает разногласия между наблюдателями, низкую чувствительность протокола КТ и использование не самого подходящего протокола для количественной оценки ранних изменений на КТ в баллах.

При исследовании младенцев с МВ, выявленным на СН, в возрасте 12 месяцев расширение бронхов и экспираторное закрытие дыхательных путей были выявлены у 26% и 42% детей соответственно (когорта СН Лондонского совместного проекта в области муковисцидоза, London Cystic Fibrosis Collaboration). Изменения, наблюдаемые в этом возрасте при волюметрическом КТ-сканировании, были признаны незначительными. Согласованность оценок наблюдателей и повторяемость результатов КТ в баллах [5] были недостаточными за исключением экспираторного закрытия дыхательных путей, где использовалась стандартная система оценки Броуди-II. Эта система оценки разработана для детей школьного возраста с более выраженной формой заболевания легких. В настоящее время есть более чувствительные системы балльной оценки, пригодные для отслеживания обусловленного МВ заболевания легких на раннем этапе [6, 7].

К позднему дошкольному возрасту бронхоэктазы могут появиться почти у 50% детей [1, 8]. Имеющиеся данные показывают, что на раннем этапе заболевание легких характеризуется диффузными изменениями размеров дыхательных путей, что можно рассматривать как стадию, предшествующую бронхоэктазам. В более поздних исследованиях было выдвинуто предположение, что у детей старшего возраста с МВ существенную роль в развитии бронхоэктазов играет закупорка слизью [9]. Сведения о естественной динамике появления воздушных ловушек (LAR) ограничены, хотя, вероятно, они являются до некоторой степени обратимыми. Есть данные о том, что у детей старшего возраста LAR бывают необратимыми [10]. Таким образом, незначительные структурные изменения действительно существуют в раннем возрасте, а их течение в долгосрочном аспекте варьируется (Рис. 1).

2 Радиологические исследования для регулярного наблюдения и клинические исследования

Радиологические исследования играют определенную роль в регулярной оценке состояния детей с МВ и могут использоваться в качестве косвенных показателей исхода в клинических исследованиях.

Для выполнения этих двух задач метод исследования должен удовлетворять нескольким критериям [11]. Он должен быть:

- достаточно чувствительным для дифференциации между больными и здоровыми при наличии убедительных объяснений;

- легко доступным и технически осуществимым;
- точным и воспроизводимым;
- информативным для конкретных вмешательств, которые способны положительно повлиять на течение заболевания;
- отличаться приемлемым соотношением пользы и риска.

Кроме того, для получения косвенных показателей исхода в клинических исследованиях метод исследования должен надежно оценивать эффект лечения в течение определенного периода времени.

Для количественного определения структурных изменений в легких, в первую очередь в целях научных исследований, были разработаны системы балльной оценки изображений для рент-

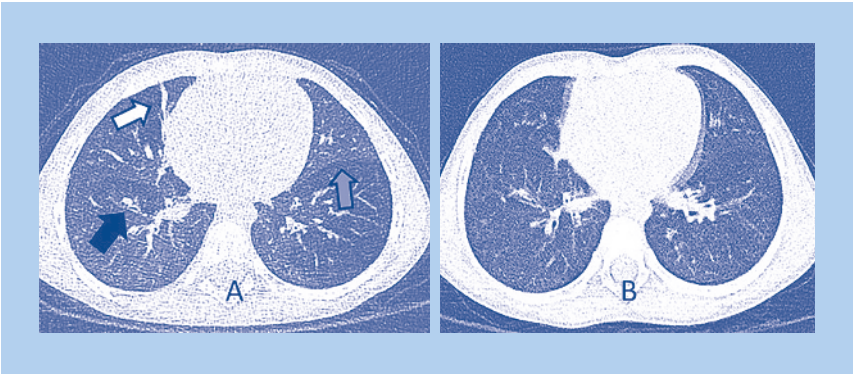


Рис. 1. Контрольные КТ грудной клетки, выполненные в 3 и 5 лет у одного пациента.

КТ (А) сделана в три года с использованием волюметрического протокола со свободным дыханием. Отмечается утолщение дыхательных путей (черная стрелка), субателектаз (белая стрелка), контраст между областью низкого затухания и нормальной плотностью легкого (серая стрелка). На основании этих результатов назначена более агрессивная схема лечения, включающая более частые визиты к врачу для наблюдения, поддерживающую терапию дорназой альфа и более частые курсы антибиотиков. КТ (В) была сделана в пять лет с использованием волюметрического протокола с задержкой дыхания под контролем рентгенолаборанта. Отмечается остаточное утолщение дыхательных путей. Субателектаз исчез. Области низкого затухания стали менее выраженными, хотя это, возможно, объясняется преимущественно инспираторным КТ-сканированием. Отмечены артефакты смещения, связанные с биением сердца. Поскольку пациент подрос, и укладка в сканере стала немного иной, для определения идентичных анатомических позиций понадобилось вертикальное перемещение изображения. А и В приведены в соответствие по ближайшему к дыхательным путям указателю черной стрелки.

генографии органов грудной клетки (РГ ОГК) и КТ. Существующие балльные системы для РГ ОГК и КТ грудной клетки разработаны для количественной оценки более выраженного заболевания легких, обусловленного МВ, у взрослых. Тем не менее, разработаны и новые балльные системы [6, 7, 12, 13] для количественной оценки незначительных изменений у детей младшего возраста с МВ. Проверочные исследования позволили установить клиническую ценность этих балльных систем и разработать стандартные операционные процедуры, чтобы обеспечить оптимальную визуализацию для правильной интерпретации. Этот вопрос освещается в этой главе далее.

Все больший интерес вызывает использование магнитно-резонансной томографии (МРТ) грудной клетки, которая позволяет избежать лучевой нагрузки при отслеживании динамики заболевания легких при МВ. МРТ грудной клетки обеспечивает одновременно морфологическую и функциональную оценку легких. Уже существуют и разрабатываются системы балльной оценки и другие методы анализа МРТ грудной клетки, но необходимы дополнительные проверочные исследования, особенно для раннего этапа заболевания легких, обусловленного МВ. В нынешнем состоянии эти методы еще не готовы для повсеместного использования для выявления незначительных структурных изменений, которые чаще всего наблюдаются в дошкольном возрасте [14]. Этот метод визуализации в настоящей главе далее рассматриваться не будет.

3 Рентгенография органов грудной клетки (РГ ОГК) как скрининговое исследование для детей дошкольного возраста с МВ

РГ ОГК широко применяется в клинических целях, поскольку она широкодоступна, и ее несложно сделать даже маленькому ребенку, который не готов сотрудничать с врачом. Это сравнительно дешевое исследование с минимальной лучевой нагрузкой. Поэтому в руководствах многих стран РГ ОГК рекомендована для ежегодного обследования детей с МВ. Хотя РГ ОГК позволяет выявлять обширные бронхоэктазы, она менее чувствительна, чем КТ, поэтому ее польза для детей младшего возраста при отсутствии симптомов вызывает сомнения.

Самой распространенной системой балльной оценки РГ ОГК является система Брасфильда, которая учитывает пять аспектов МВ: экспираторное закрытие дыхательных путей, линейные маркировки, узловые кистозные поражения, обширные очаги поражения и общую тяжесть. Оценка РГ ОГК по каждому аспекту проводится легко и быстро [12], при этом данная система коррелирует с функциональными тестами легких и обострениями легочных заболеваний.

Система балльной оценки Висконсин разработана для более детальной оценки легкой формы заболевания легких, обусловленного МВ [15]. Процесс оценки достаточно сложный и трудоемкий. Система учитывает шесть аспектов обусловленного МВ заболевания легких: гиперинфляцию легкого, утолщение перибронхиальной стенки, бронхоэктазы, узловые/разветвленные затемнения,

обширные округлые/неясно выраженные затемнения и ателектаз. Каждый из этих аспектов интерпретируется по-разному, и взвешенная оценка отдельных компонентов тоже проводится разными путями, поэтому для подсчета конечных показателей требуются сложные уравнения и электронные таблицы.

Исследование Кливленда и соавторов (Cleveland et al.) демонстрирует наличие четкой корреляции между быстрой оценкой по Брасфильду и трудоемкой оценкой по системе Висконсин даже у детей младше 5 лет, то есть дошкольного возраста, при легкой форме заболевания легких. Оба варианта оценки являются в равной степени воспроизводимыми и примерно одинаково коррелируют с функциональными тестами легких [16, 17].

Результаты другого исследования, выполненного той же группой авторов, позволяют предположить, что при выявлении заболевания легких оценки РГ ОГК по шкале Брасфильда и Висконсин столь же чувствительны, как и баллы КТ по Броуди, и что оценки по обеим шкалам связаны с тяжестью заболевания легких в будущем [18]. С помощью этих балльных систем можно выявлять и отслеживать легкую форму заболевания легких, обусловленного МВ, но для оценки по шкале Висконсин нужны специально обученные сотрудники.

4 КТ органов грудной клетки как скрининговое исследование для детей дошкольного возраста с МВ

КТ органов грудной клетки — это золотой стандарт для выявления и отслеживания структурного повреждения легких. У детей старшего возраста КТ грудной клетки является более чувствительным методом для выявления заболевания легких по сравнению с традиционной спирометрией [19–21]. Однако о том, как изменяется структура легких относительно функции легких в дошкольном возрасте, известно мало. К тому же в этой возрастной группе спирометрия не всегда возможна и надежна. Альтернативой КТ грудной клетки для выявления обусловленного МВ заболевания легких являются другие методы исследования функции легких, не требующие дыхательных маневров, в том числе тесты на вымывание индикаторного газа при многократных циклах дыхания, но с их помощью не всегда удается обследовать одну и ту же группу детей со структурными отклонениями [22].

Основной тезис: КТ органов грудной клетки — это наиболее чувствительный метод визуализации для выявления и отслеживания структурных аномалий легких на раннем этапе.

4.1. Расширение бронхов

Важнейшее структурное изменение легких — это бронхоэктазы, на профилактику и отсрочку которых нацелена ранняя диагностика и агрессивная тактика лечения МВ. Бронхоэктазы традиционно определяют как необратимое расширение бронхов, хотя известно, что, по крайней мере, у детей младшего воз-

раста, расширение бронхов бывает обратимым. В исследовании группы AREST-CF при использовании чувствительного метода оценки размеров дыхательных путей у пациентов с МВ в области всех визуализируемых пар артерий дыхательных путей [7] диффузное утолщение и расширение стенок дыхательных путей было выявлено на раннем этапе жизни. Подобные наблюдения были сделаны в группе МВ-КТ пациентов дошкольного возраста в медицинском центре Университета Эразмус, где пришли к выводу, что эти изменения представляют фактор риска развития бронхоэктазов в дальнейшем [22]. При этом в школьном возрасте эти диффузные изменения становятся более выраженными. Прогрессирование бронхоэктазов до хронического состояния клинически значимо и является надежным прогностическим фактором инфекций дыхательных путей, хронических инфекций *Pseudomonas aeruginosa* и снижения функции легких и качества жизни [18, 23–25].

4.2. Заболевание мелких дыхательных путей

Чаще всего КТ грудной клетки выявляет заболевание мелких дыхательных путей. Это заболевание характеризуется наличием участков пониженной плотности на инспираторных КТ-сканах, но более отчетливо заметно на экспираторных КТ-сканах в виде LAR (воздушных ловушек) при оценке функциональной остаточной емкости легких [6]. В лонгитюдном исследовании AREST-CF [26] у 60% младенцев с МВ, диагностированных на СН, были выявлены LAR. Хотя LAR бывают до некоторой степени обратимыми, а их распределение варьируется на последовательных КТ-изображениях, объем распределения с возрастом остается относительно постоянным [6]. LAR обычно наблюдают на конечной стадии заболевания легких, когда воздушные ловушки могут занимать до 80% объема легкого в дополнение к распространенным необратимым бронхоэктазам [10]. Патофизиология и естественное течение LAR нуждаются в более подробной характеристике.

4.3. Протокол сканирования

Качество изображений чрезвычайно важно для интерпретации структурных повреждений легкого, особенно когда изменения едва заметны, а также для отслеживания заболевания в динамике. При волюметрическом сканировании используют компьютерные томографы с многорядным расположением детекторов, что обеспечивает высокое разрешение и непрерывную визуализацию всего легкого (в отличие от прежнего метода отдельных тонких срезов, получаемых на КТ высокого разрешения). Волюметрическая визуализация дает возможность тщательного послойного сравнения с предыдущими сканами, обеспечивая точное совмещение дыхательных путей и отслеживание заболевания в динамике [27, 28]. В ряде исследований признано, что протоколы КТ-сканирования в посрезовом режиме ограничивают возможности выявления и количественной оценки бронхоэктазов и воздушных ловушек и их наблюдения в динамике. Бронхоэктазы лучше всего выявляются на волюметрических инспираторных изображениях, а состояние и количественную оценку заболевания мелких дыхательных путей лучше всего определять с помощью волюметрических экспираторных изображений [29].

Основной тезис: Способ выполнения КТ-сканирования и оценки его результатов имеет принципиальное значение.

4.4. Визуализация с контролем объема

Чтобы повысить чувствительность и воспроизводимость исследования при выявлении отклонений, КТ в идеале следует проводить при стандартном раскрытии объема легких [30]. Это верно и для детей младшего возраста, у которых небольшие изменения наполнения легких приводят к ошибочной оценке изменений калибра бронхов. У младенцев этого можно достичь только при общей анестезии (ОА), которая сама по себе приводит к ателектазу, маскирующему детали, если не провести надлежащие мероприятия для раскрытия объема легких перед сканированием.

У детей дошкольного возраста (младше 4 лет) без ОА получить изображения со стандартизованными объемами достаточно сложно. При использовании быстродействующих компьютерных томографов у самостоятельно дышащего ребенка есть риск получить изображения, на которых объем легкого будет примерно равен функциональной остаточной емкости легких. При выполнении КТ у детей старшего дошкольного возраста лаборант или физиолог-пульмонолог могут обучить их управляемому дыханию с контролем объема спирометром [31]. В Таблице 1 представлены принципы КТ грудной клетки у детей дошкольного возраста.

4.5. Параметры сканирования

При проведении многократных КТ грудной клетки для регулярного наблюдения чрезвычайно важно учитывать риск злокачественных новообразований из-за кумулятивного воздействия облучения на фоне повышения общей выживаемости пациентов с МВ. Лучевую нагрузку при многократной визуализации можно уменьшить, используя современные

Сканирование без седации/анестезии	Комментарии
Использование самого быстродействующего компьютерного томографа в больнице.	Большинство томографов на >64 среза работает достаточно быстро. Некоторые устройства позволяют получать сканы менее чем за 0,5 сек.
Перед сканированием лаборант по функциональной диагностике легочных заболеваний обучает ребенка, чтобы выбрать самый подходящий протокол, удобный для пациента.	Выбирают между свободным дыханием, задержкой дыхания на фоне свободного дыхания или задержкой дыхания (обычно 2–5 секунд) при полной емкости легких (инспираторная КТ) и при функциональном остаточном объеме (экспираторная КТ). У контактных детей (обычно с 5 лет) можно провести КТ под контролем спирометра.
Обучение ребенка выполнению самого подходящего протокола проводит один и тот же лаборант по функциональной диагностике легочных заболеваний.	Во время КТ-сканирования используются те же инструкции, что и во время обучения.

Таблица 1. КТ грудной клетки у детей дошкольного возраста: принципы

Сканирование без седации/ анестезии	Комментарии
Перед проведением КТ лаборант по функциональной диагностике легочных заболеваний и специалист по КТ обсуждают процедуру исследования.	Лаборант по функциональной диагностике легочных заболеваний сообщает специалисту по КТ, когда можно начинать регистрацию изображений (не допускать задержек между нажатием кнопки пуск и началом сканирования).
Оптимизированный протокол КТ.	Используют минимально возможную дозу излучения для получения качественных изображений с учетом размеров пациента.
Инспираторное сканирование.	Используют минимальную дозу, при которой возможна надежная оценка паренхимы и дыхательных путей.
Экспираторное сканирование.	Используют минимальную дозу, при которой возможна надежная оценка участков низкого затухания. Как правило, доза излучения, необходимая для экспираторного сканирования, на 50% меньше, чем для инспираторного сканирования.
Сканирование при свободном дыхании.	Адекватная доза для оценки паренхимы, дыхательных путей и участков низкого затухания.
Использование волюметрического протокола для инспираторного и экспираторного сканирования и сканирования при свободном дыхании.	Используют протокол быстрого сканирования (доза эквивалентна инспираторному сканированию). Это позволяет проводить посрезовое сравнение между исходными и последующими сканами для корректной дифференциации дыхательных путей и артерий. Это позволяет проводить прямые сравнения определенных анатомических зон с поправкой на рост, объем легких и изменения, связанные с укладкой.
Контактный ребенок	Сканирование в положении лежа на спине, руки над головой.
Неконтактный ребенок младшего возраста.	Один из родителей с надлежащей радиационной защитой успокаивает и удерживает ребенка. Для иммобилизации ребенка можно использовать вакуумный матрас. КТ младенцев можно проводить после кормления.
Смещение стола за один оборот гентри (питч). .	Как правило, для компьютерных томографов с одним источником рентгеновского излучения для контактного ребенка можно использовать питч 1 или чуть менее 1. Для неконтактных детей или детей с высокой частотой дыхания, неспособных надежно задерживать дыхание, во избежание артефактов из-за дыхательных движений и движений тела можно использовать питч >1. На некоторых сканерах доступны сверхвысокие значений питча (до 3,2), а скорость получения сканов составляет <0,5 сек.
Реконструкция.	Реконструируют и сохраняют серию осевых изображений, включающих толщину среза <1,25мм с перекрыванием 50%.

Сканирование под общей анестезией (ОА)	Комментарии
Показания.	Возможно при показаниях к проведению бронхоскопии и бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Если компьютерный томограф работает недостаточно быстро для получения изображений органов грудной клетки с минимальными артефактами из-за дыхательных движений и движений тела.
Время проведения КТ.	КТ выполняют перед БАЛ, чтобы определить самый подходящий участок для БАЛ.
Мероприятия по раскрытию объема легких.	Чтобы избежать ателектаза, обусловленного ОА, необходим надлежащий протокол раскрытия объема легких перед проведением КТ. Обычно используют не менее 4 медленных вдуваний до 40 см H_2O.
Инспираторное сканирование при полной емкости легких.	Сканирование выполняют при задержке дыхания при транспульмонарном давлении 25 см H_2O.
Экспираторное сканирование при функциональной остаточной емкости.	Сканирование выполняют при транспульмонарном давлении 0 см H_2O (то есть на уровне функциональной остаточной емкости).
Использование волюметрического протокола при инспираторном и экспираторном сканировании и сканировании при свободном дыхании.	Это позволяет проводить посрезовое сравнение между исходными и последующими сканами для корректной дифференциации дыхательных путей и артерий.
Реконструкция.	Реконструируют и сохраняют серию осевых изображений, включающих толщину среза <1,25мм с перекрыванием 50%.

Таблица 1. КТ грудной клетки у детей дошкольного возраста: принципы

мультисрезовые КТ-сканеры и низкодозовый протокол, который позволяет получать изображения удовлетворительного качества при минимальной дозе облучения [32].

Однако такое оборудование и протоколы есть не во всех центрах, — как и специалисты с соответствующей подготовкой для проведения КТ грудной клетки у детей младшего возраста при минимальной лучевой нагрузке. Это показало многоцентровое исследование, где все центры-участники получили инструкции по конкретным параметрам КТ. Даже в присутствии наблюдателей при сканировании центры значительно различались между собой дозами [5]. Как сообщают Kyo и соавторы (Kuo et al.) [33], причины различной лучевой нагрузки в 16 европейских центрах — это отсутствие стандартных протоколов КТ и устаревшее оборудование.

Важно, что при определенной лучевой нагрузке риски малигнизации, вызванной облучением, выше у детей младшего возраста, что объясняется высокой чувствительностью маленьких детей к радиации и большей продолжительностью предстоящей жизни, в течение которой могут возникнуть злокачественные новообразования [34]. Рекомендуемые параметры КТ-сканирования для детей представлены в Таблице 2.

Основной тезис: Протокол КТ должен обеспечивать адекватную диагностическую визуализацию при минимально возможной дозе облучения.

4.6. Новейшие системы балльной оценки КТ

Радиологические изображения для выявления заболевания легких большей частью носят описательный характер. В настоящее время для количественного определения структурных изменений используют оценку КТ в баллах. Эти системы балльной оценки должны отражать широкий диапазон степени тяжести заболевания и позволять отслеживать заболевание в динамике. Ограниченность прежних систем балльной оценки КТ в том, что они предназначены для оценки незначительных структурных изменений, которые у младенцев и детей дошкольного возраста с МВ встречаются чаще. Проверочные исследования показывают, что новый аннотированный морфометрический метод анализа решетки по шкале Перт-Роттердам (Perth-Rotterdam Annotated Grid Morphometric Analysis, PRAGMA-CF), предназначенный для квантификации структурных повреждений легких на КТ на раннем этапе, дает обнадеживающие результаты на начальных стадиях заболевания легких, обусловленного МВ [35]. Другие полуавтоматические системы для выявления бронхоэктазов на основании бронхо-артериального соотношения, сегментации бронхиального дерева и количественной оценки распределения LAR и объема разработаны и одобрены для детей старшего возраста [7], а сравнительно недавно — и для дошкольников [36].

Такие методы балльной оценки как PRAGMA-CF или MB-KT (Университет Эразмус) [1, 2], применимы, но требуют подготовки наблюдателя. При их использовании одно КТ-сканирование занимает 15–30 минут, что технически невозможно во многих центрах при регулярном составлении заключений. В настоящее время одобренные системы для полностью автоматического анализа изображений отсутствуют.

4.7. Резюме: насколько КТ соответствует критериям качественного контрольного исследования

В какой мере КТ соответствует критериям качественного контрольного исследования, определенным ранее?

Чувствительность и достоверность результатов: судя по всему, КТ отличается значительно большей чувствительностью в отношении обусловленного МВ заболевания легких на раннем этапе, чем экспертная оценка, оценка функции легких или рентгенография грудной клетки. Непосредственно демонстрируя структурные изменения в легких, КТ обладает высокой биологической достоверностью, хотя долгосрочное значение изменений на КТ на раннем этапе определено лишь частично.

Доступность и техническая осуществимость: компьютерные томографы широ-

Режим сбора данных	Волюметрическое спиральное КТ-сканирование.
Положение пациента	Лежа на спине, с руками над головой.
Индекс дозы КТ — $КТИД_{вол\#}$ для инспираторного сканирования, мГр	
1 год	0,6
5 лет	1,0
Молодежь и подростки	2,2
Поле зрения	Как можно ближе к полному объему легкого, без отсечения границ легкого.
$КТИД_{вол}$ для экспираторного сканирования	На 50% ниже, чем для инспираторного сканирования.
Напряжение на рентгеновской трубке	Достаточное для достижения дозы ниже $КТИД_{вол}$ (например, 80 кВ).
Ток рентгеновской трубки	В соответствии с рекомендованным $КТИД_{вол}$
Питч	<1, нижний предел определяется максимально допустимым временем сканирования.
Толщина среза	Самые тонкие срезы (например, 1 мм).
Приращение при реконструкции	Перекрывание на 50% (например, 0,5 мм при толщине среза 1 мм).
Ядро для автоматического анализа	Четкий фильтр реконструкции с отсутствием выхода за границы изображения, предпочтительно специальное ядро для автоматического анализа изображений.
Метод итеративной реконструкции	В дополнение к методам обратной проекции с фильтрацией можно использовать метод итеративной реконструкции при его наличии.
Защитные экраны	Защита грудной клетки экранами, например, на основе висмута, не рекомендуется.

Таблица 2. Рекомендуемые настройки и параметры КТ для детей младшего возраста с МВ

По материалам работы Kuo et al.(2016) с разрешения European Respiratory Journal. У неконтактных детей или детей с высокой частотой дыхания, можно при возможности использовать режим ускоренного сбора данных (например, за счет сверхвысокого питча или большой детекторной матрицы). Некоторые компьютерные томографы позволяют делать сканы менее чем за 0,5 сек.

ко доступны, тем не менее оборудование и опыт персонала различны, а успешные исследования при минимальной лучевой нагрузке у детей младшего возраста обычно возможны только в специализированных центрах.

Точность и воспроизводимость: в целом результаты КТ точно отражают болезненные состояния, хотя незначительные изменения могут быть обратимыми. Воспроизводимость бывает низкой, если речь идет о легкой степени заболевания у детей младшего возраста, а результаты исследования оценивает человек-наблюдатель. Еще предстоит выяснить, можно ли преодолеть эти ограничения с помощью стандартизации метода визуализации и инструментов полуавтоматической оценки.

Влияние на ведение пациента: еще предстоит уточнить, как аномалии, выявленные на КТ, влияют на ведение детей младшего возраста с МВ. Тем не менее, ряд центров сообщает о клинической ценности регулярного наблюдения с помощью КТ. Пример контрольной КТ у ребенка дошкольного возраста, по результатам которой выполнено клиническое вмешательство, представлен на Рис. 1.

Соотношение риска и пользы: риски, связанные с облучением при эпизодическом проведении КТ, трудно точно оценить количественно, но они скорее низки, особенно при применении низкодозовых методов.

4.8. Практические рекомендации по проведению КТ грудной клетки

Практика визуализации при МВ в различных специализированных центрах имеет свои особенности. В настоящее время многие крупные центры ЕС предлагают проводить КТ два раза в год в рамках регулярного наблюдения, начиная с дошкольного возраста, другие центры используют КТ только для решения специфических вопросов, например, чтобы выяснить причины необъяснимого ухудшения.

В центрах, которые проводят КТ на регулярной основе, следует использовать современное оборудование и низкодозовые протоколы — чтобы свести риски к минимуму. Вопрос о том, с какого возраста нужно начинать регулярно проводить КТ, остается открытым, и разные центры решают его по-разному, при этом в некоторых центрах КТ начинают проводить в возрасте от года до трех лет.

Большинство современных компьютерных томографов (64-срезовых и более) работает достаточно быстро, чтобы получать качественные изображения на фоне свободного дыхания ребенка. В идеале рядом должен находиться родитель в свинцовом фартуке, чтобы при необходимости успокоить ребенка. Для иммобилизации детей в возрасте от года до трех лет при сканировании можно использовать вакуумный матрас.

Детей от 3 лет и старше перед КТ можно обучить технике задержки дыхания. Обучение проводит лаборант по функциональной диагностике заболеваний легких [31]. Осуществимость такого исследования зависит от характера и способностей ребенка. Оптимальный подход к каждому ребенку определяется после обсуждения между родителями, лаборантом по функциональной диагностике заболеваний легких и/или лечащим врачом. В некоторых центрах ежегодно проводят бронхоскопию в сочетании с КТ грудной клетки под общей анестезией. Это позволяет применить

протокол с контролем объема для инспираторного сканирования при полной емкости легких при транспульмонарном давлении 25–30 см H_2O и экспираторного сканирования на уровне функциональной остаточной емкости при давлении 0 см H_2O.

В центрах, где проводят КТ два раза в год или не проводят КТ регулярно, скорей всего ежегодно делают РГ ОГК. Центры, где КТ делают раз в два года, в качестве альтернативы РГ ОГК могут чередовать его с КТ по ограниченному протоколу — только экспираторная КТ или КТ на фоне свободного дыхания при сверхнизкой лучевой нагрузке. Вопрос об МРТ органов грудной клетки находится в стадии разработки, но для большинства центров по лечению МВ МРТ в настоящее время недоступна. Кроме того, для отслеживания обусловленного МВ заболевания легких у детей дошкольного возраста используют и другие методы контроля — тщательное физикальное обследование, посевы мокроты, вымывание индикаторного газа при многократных циклах дыхания (MBW).

Основные тезисы: Обучение контактных детей маневрам задержки дыхания перед КТ и инструкции лаборанта в процессе исследования повышают качество сканирования и его диагностическую ценность.

Регулярные проверки с помощью КТ при выявлении заболевания легких у детей дошкольного возраста с МВ, а также соответствующие медицинские вмешательства на основании результатов КТ допускаются только в специализированном центре при наличии высококвалифицированных специалистов.

5 Выводы

Обусловленное МВ заболевание легких — это серьезное состояние, которое начинает развиваться в ранний период жизни. Оно может быть персистирующим и тяжелым. В дошкольном возрасте может развиться существенное повреждение легких. Поэтому важно выявлять таких детей на раннем этапе, чтобы откорректировать терапию для контроля и предупреждения дальнейшего прогрессирования заболевания. Для безопасного ведения детей младшего возраста в первые пять лет жизни необходим комплексный подход, который включает диагностическую визуализацию наряду с частыми визитами в клинику, функциональными тестами, такими как MBW, и посевами мокроты.

Литература

[1] Sly PD, Brennan S, Gangell C, de Klerk N, Murray C, Mott L, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. American journal of respiratory and critical care medicine. 2009;180:146–52.

[2] Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, von Ungern-Sternberg BS, Garratt LW, et al. Bronchiectasis in infants and pre-school children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. The Journal of pediatrics. 2009;155:623–8.e1.

[3] Sly PD, Gangell CL, Chen L, Ware RS, Ranganathan S, Mott LS, et al. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. The New England journal of medicine. 2013;368:1963–70.

[4] Mott LS, Park J, Murray CR 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.
[5] Thia LR Calder A, Stocks J, Bush A, Owens CM, Wallis C, et al. Is chest CT useful in newborn screened infants with cystic fibrosis at 1 year of age? Thorax. 2013;69:320–7.
[6] Rosenow T, Ramsey K, Turkovic L, Murray CR Mok LC, Hall GL, et al. Air trapping in early cystic fibrosis lung disease-Does CT tell the full story? Pediatric pulmonology. 2017;52:1150–6.
[7] Kuo W, de Bruijne M, Petersen J, Nasserinejad K, Ozturk H, Chen Y, et al. Diagnosis of bronchiectasis and airway wall thickening in children with cystic fibrosis: Objective airway-artery quantification. European Radiology. 2017;27:4680–9.
[8] Wainwright CE, Vidmar S, Armstrong DS, Byrnes CA, Carlin JB, Cheney J, et al. Effect of bronchoalveolar lavage-directed therapy on Pseudomonas aeruginosa infection and structural lung injury in children with cystic fibrosis: a randomized trial. Jama. 2011;306:163–71.
[9] Tepper LA, Caudri D, Rovira AR, Tiddens HAWM, de Bruijne M. The development of bronchiectasis on chest computed tomography in children with cystic fibrosis: can pre-stages be identified? European Radiology. 2016;26:4563–9.
[10] Loeve M, van Hal PTW, Robinson R de Jong PA, Lequin MH, Hop WC, et al. The spectrum of structural abnormalities on CT scans from patients with CF with severe advanced lung disease. Thorax. 2009;64:876–82.
[11] Calder AD, Bush A, Brody AS, Owens CM. Scoring of chest CT in children with cystic fibrosis: state of the art. Pediatric Radiology. 2014;44:1496–506.
[12] Brasfield D, Hicks G, Soong S, Peters J, Tiller R. Evaluation of scoring system of the chest radiograph in cystic fibrosis: a collaborative study. American Journal of Roentgenology. 1980;134:1195–8.
[13] Koscik RE, Kosorok MR, Farrell PM, Collins J, Peters ME, Laxova A, et al. Wisconsin cystic fibrosis [19] chest radiograph scoring system: Validation and standardization for application to longitudinal studies. Pediatric pulmonology. 2000;29:457–67.
[14] Wielputz MO, Mall MA. Imaging modalities in cystic fibrosis. Current [20] opinion in pulmonary medicine. 2015;21:609–16.
[15] CG, Fryback D, Langhough R, et a/. Wisconsin cystic fibrosis chest radiograph scoring system. Pediatrics. 1993;91:488–95.
[16] Cleveland RH, Stamoulis C, Sawicki G, Kelliher E, Zucker EJ, Wood C, et al. Brasfield and Wisconsin scoring systems have equal value as outcome assessment tools of cystic fibrosis lung disease. Pediatric Radiology. 2013;44:529–34.

[17] Cleveland RH, Sawicki GS, Stamoulis C. Similar performance of Brasfield and Wisconsin scoring systems in young children with cystic fibrosis. Pediatric Radiology. 2015;45:1624–8.
[18] Sanders DB, Li Z, Brody AS, Farrell PM. Chest Computed Tomography Scores of Severity Are Associated with Future Lung Disease Progression in Children with Cystic Fibrosis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2011;184:816–21.
[19] de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, Mayo JR, Woods R, Pare PD, et al. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. European Respiratory Journal. 2004;23:93–7.
[20] de Jong PA. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. Thorax. 2005;61:80–5.
[21] Owens CM, Aurora R Stanojevic, S, Bush A, Wade A, Oliver C, et al. Lung Clearance Index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. Thorax. 2011,66:481–8.
[22] Ramsey KA, Rosenow T, Turkovic L, Skoric B, Banton G, Adams A-M, et al. Lung Clearance Index and Structural Lung Disease on Computed Tomography in Early Cystic Fibrosis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2016;193:60–7.
[23] Bortoluzzi C-F, Volpi S, D'Orazio C, Tiddens HAWM, Loeve M, Tridello G, et al. Bronchiectases at early chest computed tomography in children with cystic fibrosis are associated with increased risk of subsequent pulmonary exacerbations and chronic pseudomonas infection. Journal of Cystic Fibrosis 2014,13:564–71.
[24] Brody AS, Sucharew H, Campbell JD, Millard SR Molina PL, Klein JS, et al. Computed Tomography Correlates with Pulmonary Exacerbations in Children with Cystic Fibrosis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2005;172:1128–32.
[25] Tepper LA, Utens EMWJ, Caudri D, Bos AC, Gonzalez-Graniel K, Duivenvoorden HJ, et al. Impact of bronchiectasis and trapped air on quality of life and exacerbations in cystic fibrosis. European Respiratory Journal. 2013,42:371–9.
[26] Pillarisetti N, Williamson E, Linnane B, Skoric B, Robertson CF, Robinson R et al. Infection, Inflammation, and Lung Function Decline in Infants with Cystic Fibrosis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2011;184:75–81.
[27] de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, Tiddens HAWM. Dose reduction for CT in children with cystic fibrosis: is it feasible to reduce the number of images per scan? Pediatric Radiology. 2005;36:50–3.

[28] Loeve M, de Bruijne M, Hartmann ICJ, van Straten M, Hop WCJ, Tiddens HAWM. Three-Section Expiratory CT: Insufficient for Trapped Air Assessment in Patients with Cystic Fibrosis? Radiology. 2012;262:969–76.
[29] Bonnel A-S, Song SM-H, Kesavarju K, Newaskar M, Paxton CJ, Bloch DA, et al. Quantitative air-trapping analysis in children with mild cystic fibrosis lung disease. Pediatric pulmonology. 2004;38:396–405.
[30] Long FR, Williams RS, Adler BH, Castile RG. Comparison of quiet breathing and controlled ventilation in the high-resolution CT assessment of airway disease in infants with cystic fibrosis. Pediatric Radiology. 2005;35:1075–80.
[31] Salamon E, LeverS, Kuo W, Ciet R Tiddens HAWM. Spirometer guided chest imaging in children: It is worth the effort! Pediatric pulmonology. 2016;52:48–56.
[32] Ward R, Carroll WD, Cunningham R Ho S-A, Jones M, Lenney W, et al. Radiation dose from common radiological investigations and cumulative exposure in children with cystic fibrosis: an observational study from a single UK centre. BMJ Open. 2017;7:e017548.
[33] Kuo W, Kemner-van de Corput MPC, Perez-Rovira A, de Bruijne M, Fajac I, Tiddens HAWM, et al. Multicentre chest computed tomography standardisation in children and adolescents with cystic fibrosis: the way forward. European Respiratory Journal. 2016;47:1706–17.
[34] Brenner DJ, Hall EJ. Computed Tomography — An Increasing Source of Radiation Exposure. New England Journal of Medicine. 2007;357:2277–84.
[35] Rosenow T, Oudraad MCJ, Murray CR Turkovic L, Kuo W, de Bruijne M, et al. PRAGMA-CF. A Quantitative Structural Lung Disease Computed Tomography Outcome in Young Children with Cystic Fibrosis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2015; 191:1158–65.
[36] Kuo W, Soffers T, Andrinopoulou E-R, Rosenow T, Ranganathan S, Turkovic L, et al. Quantitative assessment of airway dimensions in young children with cystic fibrosis lung disease using chest computed tomography. Pediatric pulmonology. 2017;52:1414-23. 2006;5:171–5.

ГЛАВА 10

Микробиология дыхательных путей в дошкольном возрасте — ничего изменить нельзя?

Авторы

Алан Р. Смит (Alan R Smyth) и Мэтью Харлей (Matthew Hurley)

Введение

За последние десять лет с помощью молекулярных методов выявлено, что нижние дыхательные пути больных МВ населяет сообщество микроорганизмов в «бульоне» из микробных белков и белков-хозяев, в совокупности называемое «микробиомом». Организмы в этом микробиоме называют «микробиотой», и она содержит множество микроорганизмов, которые ранее не связывали с дыхательными путями больных МВ, и состав которых меняется с возрастом [1]. Пробы из верхних дыхательных путей младенцев с МВ, которые брались ежемесячно в течение первых 6 месяцев жизни, сравнивали с пробами здоровых младенцев [2]. Эти исследования показали, что и у детей с МВ, и в контрольной группе состав микроорганизмов чрезвычайно многообразен. Однако эта работа согласуется с данными традиционной микробиологии, которая гласит, что у младенцев с МВ преобладающим микроорганизмом является золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*).

У детей младшего возраста мокрота, как правило, не вырабатывается и не откашливается. Это затрудняет диагностику инфекций нижних дыхательных путей при МВ, поскольку пробы из верхних дыхательных путей не всегда отражают инфекции нижних дыхательных путей [3].

Этот обзор посвящен факторам, влияющим на микробиом дыхательных путей детей младшего возраста с МВ, и тому, что известно о клинических проявлениях этой «новой микробиологии». Мы обсудим, как лечение инфекции улучшает самочувствие и выживаемость больных МВ, и поговорим о терапевтической нагрузке, которая особенно сложна для маленьких детей и их семей.

1 Отбор проб для микробиологического анализа у младенцев и детей младшего возраста

Прежде чем рассматривать сложную микробиологию легких у младенцев с МВ, нужно понять, как берут пробы из дыхательных путей у младенцев и маленьких детей. Чаще всего это делают с помощью мазков из ротоглотки. Детей постарше можно попросить покашлять во время процедуры («мазок кашля»), поскольку предполагается, что это увеличивает шансы получения микроорганизмов из нижних дыхательных путей. Независимо от того, удалось ли культивировать микроорганизм или нет, результаты этих проб следует интерпретировать с осторожностью. У детей младшего возраста было проведено сравнение проб из ротоглотки с пробами сделанными методом

бронхоальвеолярного лаважа при использовании традиционной техники посева. Результаты говорят о том, что, хотя отрицательный результат посева помогает исключить инфекцию (высокая прогностическая ценность отрицательного результата), при положительном результате возможна гипердиагностика инфекции (низкая прогностическая ценность положительного результата). Недавнее сравнение микроорганизмов из верхних и нижних дыхательных путей младенцев с МВ, проведенное с применением молекулярных методов, выявило различные, хотя и перекрывающиеся популяции. Даже у отдельного младенца степень совпадения микробиоты верхних и нижних дыхательных путей непостоянна [4].

В современных руководствах рекомендуется брать пробу для посева из дыхательных путей при каждом визите в клинику [5], но ни одна из современных методик отбора проб не идеальна. Бронхоальвеолярный лаваж позволяет взять пробу из нижних дыхательных путей, но для его проведения детям требуется общая анестезия. При этом любому ребенку со стойким влажным кашлем даже на фоне лечения и при неинформативных пробах из верхних дыхательных путей показаны бронхоскопия и бронхоальвеолярный лаваж.

Основные тезисы: Отбор проб на микробиологический анализ у младенцев и маленьких детей проблематичен, поэтому результаты посевов из верхних дыхательных путей следует интерпретировать с осторожностью.

Детям со стойким влажным кашлем при неинформативных пробах из верхних дыхательных путей показано проведение бронхоскопии и бронхоальвеолярного лаважа.

2 Что влияет на микробиом младенца

Прежде считали, что в отсутствие инфекции нижние дыхательные пути стерильны. Однако в настоящее время признано, что даже у здорового человека в нижних дыхательных путях обитают колонии бактерий, и микробиота у людей при наличии и при отсутствии заболевания легких различается [6]. У здоровых взрослых людей бактерии, составляющие микробиоту легких и микробиоту полости рта, в значительной степени совпадают. Микробиом полости носа, напротив, отличается от микробиома легкого [7].

Значительное влияние на микробиоту младенца оказывает кишечная флора матери. Первоначально кишечная микробиота младенца напоминает микробиоту материнской амниотической жидкости и плаценты. После первых нескольких дней жизни она меняется и приходит в соответствие с микробиотой молозива [8]. При кесаревом сечении микробиота младенца имеет другой состав, но к возрасту 6 недель эти отличия исчезают [9].

2.1. Роль кишечника и питания

Молекулярные методы использовались и для исследования относительных изменений микробиоты кишечника и дыхательных путей у маленьких детей с МВ в первые два года жизни. Почти в половине семейств (или родов) идентифицированных микроорганизмов каждый род появляется сначала в кишечнике и вскоре после этого — в дыхательных путях [10]. Это позволяет предположить, что дыхательные пути заселяются микроорганизмами, которые изначально появились в кишечнике. Это подтверждают и изменения микробиоты дыхательных путей при смене рациона питания младенца. Способ

кормления (грудное вскармливание или детские смеси) также существенно влияет на микробиоту младенца в первые 6 недель [11].

Данные трехлетнего наблюдения младенцев с МВ показывают, что структура микробиоты может влиять на обнаружение известных патогенов. Есть сведения, что перед выделением *Pseudomonas aeruginosa* из дыхательных путей происходили изменения микробиоты, как в кишечнике (уменьшение численности рода *Parabacteroides*), так и в дыхательных путях (увеличение численности рода *Salmonella*) [12]. Эти данные также позволяют предположить, что основная микробиота, занимающая пространство кишечника и дыхательных путей, включает в себя роды: *Veillonella, Streptococcus, Bifidobacterium* и *Bacteroides* [12]. С другой стороны, эти данные основаны на исследовании проб из ротоглотки, которые могут не отражать микробиоту нижних дыхательных путей. Эти данные говорят о том, что формировать микробиоту дыхательных путей у детей младшего возраста с МВ можно с помощью коррекции питания.

2.2. Братья и сестры

Окружающая среда — важный фактор развития микробиома у детей младшего возраста. Исследование показало, что микробиомы детей с МВ, проживающих совместно, похожи куда больше, чем микробиомы детей, живущих раздельно. Это говорит и о том, что при развитии микробиома окружающая среда перевешивает генотип. У детей с МВ, которые живут в одинаковых условиях, будь то братья и сестры или однояйцовые близнецы, микробиомы практически идентичны [14]. Братья и сестры, с МВ или без, могут быть и переносчиками вирусной инфекции, что играет важную роль в обострениях. За последнее время наши представления о бактериях, которые присутствуют в легких у маленьких детей с МВ существенно расширились. Есть верные признаки того, что разнообразная микробиота связана с хорошим состоянием здоровья легких (и наоборот), и того, что на нее влияют факторы окружающей среды. При этом механизмы, лежащие в основе этих взаимосвязей, неизвестны. Пока неясно, оказывает ли наличие определенного рода бактерий защитное (или вредное) воздействие, и что можно сделать, чтобы повлиять на это.

3 Тенденции инфицирования с увеличением возраста

Данные, полученные с помощью традиционных микробиологических посевов [15] и молекулярно-диагностическими методами [2] говорят о том, что *S. aureus* является значимым респираторным патогеном у маленьких детей с МВ. В Великобритании для предотвращения инфекций S. aureus введена антистафилококковая антибиотикопрофилактика.

Преобладание определенных респираторных микроорганизмов у детей дошкольного возраста с МВ различается в зависимости от страны и системы здравоохранения. Так, по последним данным регистра США [16], у дошкольников с МВ чаще всего преобладают *S. aureus* (около 70% детей), Hemophilus influenza (30%) и *P. aeruginosa* (20%). В последнем отчете по регистру Великобритании [15] указаны те же три основных микроорганизма, но распространенность *S. aureus* там значительно ниже (около 25%). Со временем доля пациентов с хронической инфекцией *P. aeruginosa* стабильно уве-

личивается, достигая 50% пациентов к концу второго /началу третьего десятилетия жизни.

При исследовании с помощью молекулярных методов характер инфицирования в младенчестве стал менее понятен. Эти методы показали, что у детей старшего возраста и взрослых с МВ основная микробиота состоит из Streptococcus, Prevotella, Rothia, Veillonella и Actinomyces, при этом инфекции, которые принято ассоциировать с МВ (*Pseudomonas, Burkholderla, Stenotrophomonas* и *Achromobacter*) присутствуют в меньшей степени [17]. При это в аналогичном исследовании у детей младшего возраста были получены неожиданные результаты, где самым распространенным родом были Staphylococcus, за которым следовали в порядке уменьшения распространенности *Streptococcus, Pseudomonas, Neisseria, Haemophilus, Gemella, Graniculatella, Prevotella, Veillonella* и *Streptomyces* [18]. Интересно, что в этом же исследовании воспроизведены результаты исследований у взрослых с МВ, которые показывают, что с возрастом разнообразие микроорганизмов уменьшается, а воспаление дыхательных путей усиливается [18].

В последнее время все чаще выявляют нетуберкулезные микобактерии (НТМ), при этом тревогу вызывает растущая распространенность *Mycobacterium abscessus* [19]. Распространенность НТМ у маленьких детей, по-видимому, невелика, но растет в школьном возрасте и в последующий период. Рекомендации в практических руководствах, касающиеся детей, большой частью экстраполированы по данным о медицинской помощи взрослым. В этой области необходимы дополнительные исследования.

Основной тезис: Нижние дыхательные пути населяет сложный микробиом, который со временем стабилизируется и подвергается влиянию множества факторов.

4 Профилактика инфекции

Своевременно выявить инфекцию проблематично. Часто инфекции протекают бессимптомно и могут привести к кумулятивному повреждению легких. Респираторные инфекции, распространенные в первые два года жизни, могут привести к значительному ухудшению функции легких по сравнению с показателями в младенчестве [20] или в школьном возрасте [21]. Основная цель состоит в профилактике инфекций, пока повреждения не примут устойчивый характер.

Принимать решение о лечении инфекции при наличии симптомов проще, чем о лечении ребенка без симптомов. Несомненно, необходимо лечить и ребенка, у которого известный патоген (*P. aeruginosa, H. influenzae, S. pneumoniae и S. aureus*) выделяется при плановых исследованиях во время посещений клиники. Некоторые микроорганизмы, обнаруженные в посевах, в частности, *E. coli* и *Candida sp.*, обычно подлежат лечению лишь если сопровождаются симптомами.

Основной режим вакцинации для всех детей является стандартом и для детей с МВ. Кроме того, рекомендуется ежегодная прививка против гриппа. В настоящее время получено еще недостаточно данных, чтобы рекомендовать рутинный режим пассивной иммунизации младенцев с МВ против респираторно-синцитиального вируса (RSV) паливизумабом [22]. Одно из рандомизированных кли-

нических исследований в Кокрейновском обзоре, показало, что различия в клинических исходах у получавших и не получавших паливизумаб отсутствуют, хотя общее число госпитализаций в этом исследовании было очень маленьким. В нерандомизированных исследованиях сведения о пользе [23] или ее отсутствии [24–27] для госпитализации, вторичной инфекции и общего состояния здоровья неоднородны, но в большинстве клиник Великобритании не применяют паливизумаб на регулярной основе.

H. influenzae (типа b) во многих странах включена в основной режим вакцинации. Это обеспечивает детям с МВ определенную защиту, однако они преимущественно инфицируются нетипируемой *H. influenzae*, что более проблематично. Инфицирование *H. influenzae* сопровождается обострениями заболеваний легких, снижением функции легких и частыми воспалениями легких [28].

Было бы желательно создать эффективную вакцину против P. aeruginosa, поскольку хроническая синегнойная инфекция у детей младшего возраста с МВ ухудшает их клиническое состояние [29]. Однако попытки создать такую вакцину до сих пор не увенчались успехом [30]. Разработка вакцины против *S. aureus* пока не продвинулась дальше испытаний на животных [31].

Антибиотикопрофилактика ингаляционным колистином и таблетированным ципрофлоксацином у детей младшего возраста не позволяет предотвратить инфицирование *P. aeruginosa* [32]. Еще больше споров вызывает антистафилококковая профилактика флуклоксациллином, которую рекомендуют в Великобритании [33] всем детям до трех лет и не рекомендуют в США [34]. В одном из Кокрейновских обзоров был сделан вывод, что антибиотикопрофилактика стафилококковой инфекции приводит к тому, что *S. aureus* выделяется у меньшего количества детей [35]. Помимо проблем, связанных с тем, что приходится ежедневно давать неприятный на вкус антибиотик младенцам и маленьким детям, есть опасения, что такая профилактика повышает вероятность инфицирования *P. aeruginosa* [36]. В настоящее время ведется опорное клиническое исследование под названием CF START (ISRCTN18130649), которое, возможно, позволит выработать совершенные практические рекомендации. В исследовании CF START сравниваются младенцы, случайным образом распределенных в две группы — «профилактика и лечение» (флуклоксациллин) или «выявление и лечение» (целенаправленный подбор антибиотиков, учет возраста, в котором впервые обнаружен рост *P. aeruginosa*), и другие важные клинические результаты.

Основной тезис: Профилактика инфицирования в настоящее время невозможна, хотя можно успешно избавиться от P. aeruginosa на раннем этапе и отсрочить развитие хронической инфекции.

5 Обострения

Универсального согласованного определения обострения обусловленного МВ заболевания легких не существует. Диагностика обострений у ребенка дошкольного возраста (возрастной группы, в которой часто встречаются вирусные инфекции) проблематична. У детей школьного возраста обострения ассоциируются с невозможностью восстановить функцию легких [37], и, по-видимому, в

дошкольном возрасте обострения также приводят к повреждению легких.

В австралийском рандомизированном исследовании бронхоальвеолярного лаважа у детей младше 5 лет обострения определены как «любое изменение респираторных симптомов по сравнению с исходным уровнем». На основании этого определения и с учетом существенной вариабельности частоты обострений в разных центрах у 166 детей было зафиксировано 2080 обострений респираторного заболевания, что составляет 3,66 эпизода на человека в год [38]. В общей сложности 20% эпизодов привели к госпитализации. Функция легких и наличие бронхоэктазов на КТ в возрасте 5 лет были связаны с частотой обострений в первые два года жизни.

Считается, что существенная часть обострений заболевания легких при МВ вызвана вирусами. При этом респираторные вирусы выявляются часто, — один или несколько вирусов выявлялись при регулярном отборе проб из носоглотки у 55% детей, посещающих детский сад [39]. Данные о частоте вирусных инфекций у детей дошкольного возраста с МВ противоречивы. Некоторые исследования свидетельствуют о том, что у детей с МВ вирусные инфекции, например риновирус человека, встречаются чаще, чем у их здоровых сверстников МВ [40]. Однако другие данные позволяют предположить, что хотя у больных МВ респираторные заболевания отмечаются чаще, вирусные инфекции у них наблюдаются с той же частотой, что и у их здоровых братьев и сестер [41]. Более позднее исследование показывает, что частота выявления вирусов в верхних дыхательных путях у младенцев с МВ, как и симптомы вирусных инфекций не выше, чем у здоровых младенцев [42]. Однако существует значимая взаимосвязь между ежегодной частотой вирусных инфекций и каждым показателем прогрессирования заболевания [41], поэтому можно предположить, что обычные болезни в раннем детстве опасны для больных МВ.

Кроме того, следует помнить, что вирусные и бактериальные инфекции у детей с МВ часто сосуществуют, поэтому выделение вируса не говорит о том, что бактериальная инфекция не вносит вклад в имеющиеся симптомы. При возникновении симптомов, требующих осмотра врача, нужно всегда брать пробы для выявления и вирусов, и бактерий.

Основные тезисы: У маленьких детей с МВ вирусные и бактериальные инфекции часто сосуществуют. Поэтому при визитах в клинику в случае появления новых симптомов следует одновременно брать пробы на вирусы и бактерии.

Сложно выявить обострение заболевания легких в таком возрасте, когда инфекции верхних дыхательных путей встречаются достаточно часто, но такие обострения с высокой вероятностью могут привести к повреждению легких.

6 Первый изолят *Pseudomonas aeruginosa*

В когорте обсервационного исследования «Контроль псевдомонадной инфекции на раннем этапе» (Early Pseudomonas Infection Control, EPIC) одним из основных прогностических факторов снижения среднего значения $ОФВ_1$ в возрасте 6–7 лет было выявление *P. aeruginosa* в течение года исследования [43]. Кроме того, опубликованное в 2002 году исследование данных регистра US CF за 1990 год, показывает, что инфекция *P.*

aeruginosa в возрасте 1–5 лет связана со значительным повышением смертности в течение 8 лет [29].

Предполагается, что характер роста *P. aeruginosa* меняется — из подвижной планктонной формы, относительно чувствительной к антибиотикам, она превращается в биопленку, скопления бактерий соединяются друг с другом, образуя матрицу, и продуцируя экзополисахарид альгинат, который окутывает колонию. *P. aeruginosa* присущи и другие факторы вирулентности. Они опосредуют локальные изменения в иммунной системе и кровообращении хозяина, устраняют конкуренцию, убивая другие бактерии в той же нише, и нарушают диффузию антибиотиков, которая необходима для достижения бактерицидных концентраций [44].

Как только инфекция переходит в хроническую форму, организм становится неспособным к ее эрадикации, поэтому лечение нацелено на снижение бактериальной нагрузки и смягчение отдаленных последствий инфекции. Постоянную супрессивную терапию против псевдомонад обычно начинают в форме ежедневного ингаляционного введения антибиотиков. В большинстве случаев рассматривают долгосрочное введение азитромицина [33].

Успешная эрадикация *P. aeruginosa* на раннем этапе важна, чтобы отсрочить переход инфекции в хроническую форму, когда эрадикация уже невозможна. По сравнению с началом 1990-х годов методы ведения пациентов с *P. aeruginosa* существенно изменились, и специалисты пришли к согласию о важности эрадикации. Австралийское исследование ежегодного бронхоальвеолярного лаважа показало, что в первые 6 лет жизни у 57% детей отмечается по меньшей мере один случай инфицирования *P. aeruginosa*. При этом инфекция часто не сопровождалась никакими симптомами, и поддавалась эрадикации с помощью двухнедельного курса внутривенных введений тобрамицина и тикарциллина клавуланата или цефтазидима с последующим применением небулизированного тобрамицина и ципрофлоксацина перорально в течение месяца. Такая эрадикация снижает воспаление дыхательных путей [45].

В Кокрейновском обзоре эрадикации *P. aeruginosa* сделан вывод, что терапия небулизированными препаратами (в сочетании с пероральными антибиотиками или без них) были эффективными для эрадикации *P. aeruginosa* [46]. Исследование Тачетти (Taccetti) показало, что эффективность ингаляционного колистина в сочетании пероральным ципрофлоксацином не выше, чем у комбинации ингаляционный тобрамицин/пероральный ципрофлоксацин [47]. Продолжительность лечения была изучена в клиническом исследовании ELITE, которое показало, что ингаляционное применение тобрамицина в течение 28 дней и в течение 56 дней имеет одинаковую эффективность [48]. Без ответа остался вопрос, какая схема наиболее эффективна и лучше переносится теми, кому требуется эрадикация *P. aeruginosa*: внутривенная терапия или пероральная терапия в сочетании с ингаляциями? Ответить на этот вопрос должно исследование TORPEDO-CF (ISRCTN02734162), результаты которого ожидаются к 2018 году.

Вероятно, давать результаты должно широкое применение надежных схем эрадикации и наличие центров, которые следят за постепенным сокращением

распространенности как хронической, так и мукоидной *P. aeruginosa* [49, 50].

Как только инфекция принимает хроническую форму, эрадикация становится невозможной [51], а поскольку появления нового класса антибиотиков не предвидится, изучаются подходы, которые позволяют повысить эффективность существующих антибиотиков. Такие адъюванты антибиотиков должны действовать параллельно с вводимым антибиотиком, снижая вирулентность и резистентность к антибиотикам. Это новая область исследований, и пока нет препаратов, готовых для внедрения в клиническую практику [52]. Более отдаленная цель — использование адъюванта до образования биопленки, чтобы предотвратить хроническую инфекцию.

7 Перспективы

Как уже обсуждалось, появление новых классов антибиотиков и новых методов антимикробной терапии в ближайшем будущем маловероятно. Однако развитие низкомолекулярной терапии [53] и таргетной терапии, восстанавливающей функцию CFTR, в группах младшего возраста [54, 55] может полностью изменить фенотип МВ. Уже через год после появления препарата Ivacaftor вероятность выявления *P. aeruginosa* снизилась на 35% [56]. Первичная профилактика хронической инфекции *P. aeruginosa* становится гипотетически возможной. Однако пока эта цель не достигнута, необходимо многократное и целенаправленное применение антибиотиков вскоре после появления симптомов. Традиционные методы уже позволили добиться значительного улучшения клинических результатов для детей младшего возраста с МВ. Результаты последних исследований, которые расширяют представления о микробиоме, и применение модуляторов CFTR, еще предстоит оценить.

8 Резюме

Наши представления о микробиологии легких и дыхательных путей в состоянии здоровья и болезни становятся все более глубокими. Мы начинаем понимать клиническую значимость микробиома при МВ у детей старшего возраста и взрослых. Научному сообществу следует приложить дополнительные усилия, чтобы изучить развитие и клинические проявления структуры микробиома у детей младшего возраста. Поскольку взятие проб из дыхательных путей у маленьких детей и оценка здоровья легких сопряжены с определенными трудностями, это замедляет получение результатов. Между тем, регулярный отбор проб из дыхательных путей и быстрое назначение антибактериальной терапии позволили улучшить состояние здоровья маленьких детей и будут улучшать его и дальше.

8.1. Типичный случай

Муковисцидоз у Джея обнаружили в возрасте шесть недель на скрининге новорожденных. Сначала ребенок чувствовал себя хорошо, посев проб из дыхательных путей не указывал на рост бактерий до середины зимы, когда Джей в возрасте четыре месяца был госпитализирован в педиатрическое отделение в связи с острым ринитом, плохим аппетитом и тяжелым дыханием. При госпитализации у него взяли аспират из носоглотки (АНГ) и мазок кашля. В АНГ был выявлен респираторно-синцитиальный вирус (RSV), а спустя два дня — рост *P. aeruginosa* при посеве мазка кашля. Для эрадика-

ции инфекции на начальной стадии была назначена терапия пероральным ципрофлоксацином и небулизированным колистином на 3 недели. Однако ребенок не перенес ее из-за нарастающей дыхательной недостаточности. Были назначены внутривенные антибиотики (цефтазидим и гентамицин), которые обеспечили успешную эрадикацию *P. aeruginosa*. И лишь в возрасте 5лет, Джей был повторно инфицирован *P. aeruginosa*, которую выявили в пробе мокроты.

Литература

[1] Cox MJ, Allgaier M, Taylor B, Baek MS, Huang YJ, Daly RA, et al. Airway microbiota and pathogen abundance in age-stratified cystic fibrosis patients. PLoS One. 2010;5:e11044.

[2] Prevaes SMPJ, de Winter-de Groot KM, Janssens HM, de Steenhuijsen Piters WAA, Tramper-Stranders GA, Wyllie AL, et al. Development of the Nasopharyngeal Microbiota in Infants with Cystic Fibrosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2015;193:504–15.

[3] Rosenfeld M, Emerson J, Accurso F, Armstrong D, Castile R, Grimwood K, et al. Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. Pediatric Pulmonology. 1999,28:321–8.

[4] Prevaes SMPJ, de Steenhuijsen Piters WAA, de Winter-de Groot Karin M, Janssens HM, Tramper-Stranders Gerdien A, Chu MLJN, et al. Concordance between upper and lower airway microbiota in infants with cystic fibrosis. European Respiratory Journal. 2017;49.

[5] Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Journal of Cystic Fibrosis. 2014;13:S23–S42.

[6] Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P Bush A, Bossley C, et al. Disordered Microbial Communities in Asthmatic Airways. PLOS ONE. 2010;5:e8578.

[7] Bassis CM, Erb-Downward JR, Dickson RR Freeman CM, Schmidt TM, Young VB, et al. Analysis of the Upper Respiratory Tract Microbiotas as the Source of the Lung and Gastric Microbiotas in Healthy Individuals. mBio. 2015;6:e00037–15.

[8] Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. Scientific reports. 2016;6:23129.

[9] Chu DM, Ma J, Prince AL, Antony KM, Seferovic MD, Aagaard KM. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. Nat Med. 2017;23:314–26.

[10] Madan JC, Koestler DC, Stanton BA, Davidson L, Moulton LA, Housman ML, et al. Serial Analysis of the Gut and Respiratory Microbiome in Cystic Fibrosis in Infancy: Interaction between Intestinal and Respiratory Tracts and Impact of Nutritional Exposures. mBio. 2012;3:e00251–12.

[11] Madan JC, Hoen AG, Lundgren SN, Farzan SF, Cottingham KL, Morrison HG, et al. Association of cesarean delivery and formula supplementation with the intestinal microbiome of 6-week-old infants. JAMA pediatrics. 2016;170:212–9.
[12] Hoen AG, Li J, Moulton LA, O'Toole GA, Housman ML, Koestler DC, et al. Associations between Gut Microbial Colonization in Early Life and Respiratory Outcomes in Cystic Fibrosis. J Pediatr. 2015;167:138–47 e3.
[13] Nielsen S, Needham B, Leach ST, Day AS, Jaffe A, Thomas T, et al. Disrupted progression of the intestinal microbiota with age in children with cystic fibrosis. Scientific reports. 2016;6:24857.
[14] Hampton TH, Green DM, Cutting GR, Morrison HG, Sogin ML, Gifford AH, et al. The microbiome in pediatric cystic fibrosis patients: the role of shared environment suggests a window of intervention. Microbiome. 2014,2:14.
[15] UK Cystic Fibrosis Trust. UK CF Registry. Annual Data Report 2016. London: Cystic Fibrosis Trust; 2017.
[16] Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: 2015 Annual Data Report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2016.
[17] Coburn B, Wang PW, Diaz Caballero J, Clark ST, Brahma V, Donaldson S, et al. Lung microbiota across age and disease stage in cystic fibrosis. Scientific reports. 2015;5:10241.
[18] Frayman KB, Armstrong DS, Carzino R, Ferkol TW, Grimwood K, Storch GA, et al. The lower airway microbiota in early cystic fibrosis lung disease: a longitudinal analysis. Thorax. 2017; предварительная электронная публикация.
[19] Bar-On 0, Mussaffi H, Mei-Zahav M, Prais D, Steuer G, Stafler R et al. Increasing nontuberculous mycobac¬teria infection in cystic fibrosis.Journal of Cystic Fibrosis 2015;14:53–62.
[20] Pillarisetti N, Williamson E, Linnane B, Skoric B, Robertson CF, Robinson R, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184:75–81.
[21] Ramsey KA, Ranganathan S, Park J, Skoric B, Adams AM, Simpson SJ, et al. Early respiratory infection is associated with reduced spirometry in children with cystic fibrosis. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine. 2014;190:1111–6.
[22] Robinson KA, Odelola OA, Saldanha IJ. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016; выпуск 7: № статьи: CD007743.
[23] Groves HE, Jenkins L, Macfarlane M, Reid A, Lynn F, Shields MD. Efficacy and long-term outcomes of palivizumab prophylaxis to prevent respiratory syncytial virus infection in infants with cystic fibrosis in Northern Ireland. Pediatric Pulmonology. 2016;51:379–85.

[24] Buchs C, Dalphin M-L, Sanchez S, Perceval M, Coutier L, Mainguy C, et al. Palivizumab prophylaxis in infants with cystic fibrosis does not delay first isolation of Pseudomonas aeruginosa or Staphylococcus aureus. European journal of pediatrics. 2017,176:891–7. [30]
[25] Bjornson C, Chan R Li A, Paes B, Lanctot K, Mitchell I. Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus (RSV) in infants with cystic fibrosis (CF) and respiratory illness hospitalizations. European Respiratory Journal. 2015;46.
[26] Linnane B, Kiernan MG, O'Connell NH, Kearse L, Dunne CP Anti-RSV prophylaxis efficacy for infants and young children with cystic fibrosis in Ireland. Multidisciplinary Respiratory Medicine. 2015:10:32.
[27] McGirr AA, Schwartz KL, Allen U, Solomon M, Sander B. The cost-effectiveness of palivizumab in infants with cystic fibrosis in the Canadian setting: A decision analysis model. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2017;13:599–606.
[28] Brumback LC, Davis SD, Kerby GS, Kloster M, Johnson R, Castile R, et al. Lung function from infancy to pre-school in a cohort of children with cystic fibrosis. The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 2013;41:60–6.
[29] Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL, Emerson J, et al. Pseudomonas aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. Pediatric Pulmonology. 2002;34:91–100.
[30] Johansen HK, Grtzsche PC. Vaccines for preventing infection with Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015; выпуск 8: № статьи: CD001399.
[31] Fowler VG, Proctor RA. Where Does a Staphylococcus aureus Vaccine Stand? Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2014;20:66–75.
[32] Tramper-Stranders GA, Wolfs TFW, van Haren Noman S, van Aalderen WMC, Nagelkerke AF, Nuijsink M, et al. Controlled trial of cycled antibiotic prophylaxis to prevent initial Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis. Thorax. 2010;65:915–20.
[33] Antibiotic treatment for cystic fibrosis - Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. London: Cystic Fibrosis Trust 2009.
[34] Flume PA, O'Sullivan BR Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ, Jr., Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:957–69.
[35] Smyth AR, Rosenfeld M. Prophylactic anti-staphylococcal antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017; выпуск 4; № статьи: CD001912.

[36] Hurley MN, Fogarty A, McKeever TM, Goss CH, Rosenfeld M, Smyth AR. Early Respiratory Bacterial Detection and Anti-Staphylococcal Antibiotic Prophylaxis in Young Children with Cystic Fibrosis. Annals of the American Thoracic Society. 2017; предварительная электронная публикация.
[37] Sanders DB, Hoffman LR, Emerson J, Gibson RL, Rosenfeld M, Redding GJ, et al. Return of FEV, after pulmonary exacerbation in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2010;45:127–34.
[38] Byrnes CA, Vidmar S, Cheney JL, Carlin JB, Armstrong DS, Cooper PJ, et al. Prospective evaluation of respi¬ratory exacerbations in children with cystic fibrosis from newborn screening to 5 years of age. Thorax. 2013;68:643–51.
[39] Moe N, Pedersen B, Nordbr SA, Skanke LH, Krokstad S, Smyrnaios et al. Respiratory Virus Detection and Clinical Diagnosis in Children Attending Day Care. PLOS ONE. 2016;11 :e0159196.
[40] Dijkema JS, van Ewijk BE, Wilbrink Wolfs TF, Kimpen JL, van der Ent CK. Frequency and Duration of Rhinovirus Infections in Children With Cystic Fibrosis and Healthy Controls: A Longitudinal Cohort Study. Pediatr Infect Dis J. 2016;35:379–83.
[41] Wang EEL, Prober CG, Manson B, Corey M, Levison H. Association of Respiratory Viral Infections with Pulmonary Deterioration in Patients with Cystic Fibrosis. New England Journal of Medicine. 1984;311:1653–8.
[42] Korten I, Kieninger E, Klenja S, Mack I, Schlapfer N, Barbani MT, et al. Respiratory viruses in healthy infants and infants with cystic fibrosis: a prospective cohort study. Thorax. 2017.
[43] Sanders DB, Emerson J, Ren CL, Schechter MS, Gibson RL, Morgan W, et al. Early Childhood Risk Factors for Decreased FEV, at Age Six to Seven Years in Young Children with Cystic Fibrosis. Annals of the American Thoracic Society. 2015;12:1170–6.
[44] Hurley MN, Camara M, Smyth AR. Novel approaches to the treatment of Pseudomonas aeruginosa infections in cystic fibrosis. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 2012;40:1014–23.
[45] Douglas TA, Brennan S, Gard S, Berry L, Gangell C, Stick SM, et al. Acquisition and eradication of P. aeruginosa in young children with cystic fibrosis. The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 2009;33:305–11.
[46] Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017; выпуск 4.
[47] Taccetti G, Bianchini E, Cariani L, Buzzetti R, Costantini D, Trevisan et al. Early antibiotic treatment for Pseudomonas aeruginosa eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. Thorax. 2012;67:853–9.

[48] Ratjen F, Munck A, Kho R Angyalosi Treatment of early Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. Thorax. 2010;65:286–91.
[49] Crull MR, Ramos KJ, Caldwell E, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Goss CH. Change in Pseudomonas aeruginosa prevalence in cystic fibrosis adults over time. BMC Pulmonary Medicine. 2016;16:176.
[50] Lee TW, Brownlee KG, Denton M, Littlewood JM, Conway SP Reduction in prevalence of chronic Pseudomonas aeruginosa infection at a regional pediatric cystic fibrosis center. Pediatr Pulmonol. 2004;37:104–10.
[51] BjarnsholtT, Jensen PO, Fiandaca MJ, Pedersen J, Hansen CR, Andersen CB, et al. Pseudomonas aeruginosa biofilms in the respiratory tract of cystic fibrosis patients. Pediatric pulmonology. 2009;44:547–58.
[52] Hurley MN, Forrester DL, Smyth AR. Antibiotic adjuvant therapy for pulmonary infection in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2013;6:CD008037.
[53] Romani L, Oikonomou V, Moretti S, Iannitti RG, DAdamo MC, Villella VR, et al. Thymosin a-1 represents a potential potent single-molecule-based therapy for cystic fibrosis. Nat Med. 2017;23:590–600.
[54] Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, et al. Efficacy and Safety of Ivacaftor in Patients Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis with a G551 D Mutation. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2013;187:1219–25.
[55] Davies JC, Cunningham S, Harris WT, LapeyA, Regelmann WE, Sawicki GS, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2-5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. The Lancet Respiratory Medicine. 2016;4:107–15.
[56] Heltshe SL, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Khan U, Baines A, Ramsey BW, et al. Pseudomonas aeruginosa in Cystic Fibrosis Patients With G551D-CFTR Treated With Ivacaftor. Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. 2015;60:703–12.

ГЛАВА 11

Очищение дыхательных путей и двигательная активность в дошкольном возрасте

Авторы

Мэгги Мак-Илвейн (Maggie McIlwaine), Памела Мак-Кормак (Pamela McCormack) и Николь Ли Сон (Nicole Lee Son)

Введение

Кинезитерапия — важная составляющая лечения муковисцидоза (МВ) и существенная часть повседневной жизни больных МВ. Ежедневную кинезитерапию (ЛФК) и очищение дыхательных путей начинают с момента диагностики, при этом процедуры под руководством кинезитерапевта могут выполнять как члены семьи, так и лица, осуществляющие уход. Существуют различные методики, такие как модифицированный постуральный дренаж (МПД), ассистированный аутогенный дренаж (ААД) и положительное экспираторное давление в дыхательных путях (ПЭД). Разным семьям подходят разные методики, и оптимальные методики могут меняться по мере роста и развития ребенка. Кинезитерапия и ежедневные активные игры помогают сформировать правильные привычки, которые сохраняются с взрослением и помогают поддерживать функцию и здоровье легких.

1 Роль кинезитерапевта (врача или методиста ЛФК) при диагностике

Кинезитерапевты входят в состав многопрофильной бригады, которая осуществляет медицинскую помощь младенцам и детям от 1 до 3 лет с МВ. Их задачи включают обучение методам очищения дыхательных путей, рекомендации по выполнению физических упражнений, помощь в проведении ингаляционной терапии и устранение проблем с суставами, спиной и удержанием мочи на последующих этапах жизни. В некоторых странах они имеют право назначать лекарственные препараты.

В период новорожденности терапия направлена на:

- переход от реактивной к проактивной медицинской помощи;
- улучшение лечения МВ, повышение качества жизни и выживаемости младенцев и детей с МВ;
- персонализированная помощь семье, соответствующая самым высоким стандартам.

До появления скрининга новорожденных (СН) МВ диагностировали, прежде всего, на основе симптомов. Они часто включают ухудшение дыхательной функции и изменения в легких на рентгене грудной клетки (наблюдается в тех странах, где еще не введен СН). Выявление младен-

цев с МВ с помощью СН обычно позволяет начать кинезитерапию еще до манифестации респираторных симптомов. Безотносительно к СН симптомы у некоторых младенцев могут присутствовать уже на момент диагностики [1].

2 Когда начинают кинезитерапию

Когда младенцу поставлен диагноз МВ, важно помнить, какой эмоциональный резонанс это вызывает в семье. Обычно родные малыша обескуражены такими новостями. Важно дать им время, чтобы они могли пережить утрату надежды на здорового ребенка. Если респираторные симптомы у малыша отсутствуют, на этом этапе основное внимание следует уделять питанию при МВ. Тем не менее, кинезитерапию рекомендуется начинать как можно быстрее после постановки диагноза [2–4].

Кинезитерапия является неотъемлемой частью медицинской помощи каждому больному МВ на протяжении всей жизни. Поэтому важно, чтобы кинезитерапевт наладил связь с семьей, чтобы знать, как родственники справляются с повседневными проблемами, как они оценивают состояние своего ребенка, а также обсудить образ жизни семьи, ее структуру, установки и обучаемость. Так кинезитерапевт сможет привлечь членов семьи к уходу за ребенком с МВ и разработать программу ЛФК с учетом потребностей семьи. Детей с МВ и их близких нужно научить принимать заболевание как повседневную реальность и при этом вести по возможности привычный образ жизни.

3 Начальное обучение семьи пациента

На начальном этапе обучения в некоторых клиниках семья наблюдается ежедневно в течение 2–4 дней, в других — посещает врача раз в неделю в течение месяца, а в третьих — проходит полное обучение за один день. Выбранный подход зависит от клиники, специализирующейся на лечении МВ, и ряда других факторов, например, от того, как далеко от клиники живет семья, в каком режиме работают близкие пациента, и когда их может принять врач. Если базовое обучение проводится за один день, кинезитерапевт должен осветить основные вопросы специализированной помощи младенцу с МВ.

Какую информацию должны получить близкие больного на первых сеансах обучения ЛФК [5]:

- основы анатомии и физиологии здоровых легких;
- влияние МВ на легкие, роль слизи, и последствия нарушения клиренса слизи;
- роль очищения дыхательных путей на протяжении всей жизни больного МВ, общее представление о некоторых методиках очищения дыхательных путей;
- инструкции по основной методике очищения дыхательных путей — специалист должен продемонстрировать приемы как минимум одной методики очищения дыхательных путей не позднее, чем через месяц после постановки диагноза;
- инструкции по оценке состояния грудной клетки младенца; признаки и симптомы, за которыми необходимо следить, чтобы понять, что ребенок болен;

- важность физических упражнений и двигательной активности, которые должны стать частью образа жизни семьи;
- необходимость контроля инфекций с акцентом на очистку после сеансов лечения, в том числе очистку любого оборудования для кинезитерапии; рекомендация избегать гидромассажных ванн; в некоторых центрах по лечению МВ советуют также избегать конного спорта, в некоторых — его разрешают, но не рекомендуют заниматься чисткой стойла, поскольку в сене могут обитать грибы и другие патогенные организмы;
- ингаляции для бронходилатационной, муколитической и антибактериальной терапии; в некоторых центрах их назначают с момента диагностики, особенно при наличии симптомов у младенца (см. главу 12).

В качестве дополнительных средств обучения можно использовать видео и другие материалы, которые члены семьи могут просматривать после занятий.

4 Почему кинезитерапию нужно начинать сразу после постановки диагноза

При МВ заболевание легких начинается рано. Считают, что дефекты ионного транспорта приводят к дегидратации поверхности дыхательных путей и нарушению оттока слизи из протоков подслизистых желез [6], при этом вклад в нарушение мукоцилиарного транспорта вносят оба фактора.

Клиническими последствиями являются инфицирование, воспаление и обструкция дыхательных путей. Прогрессирование этих процессов может привести к формированию бронхоэктазов. Результаты недавних исследований говорят о том, что бронхоэктазы обнаруживаются вскоре после диагностики у бессимптомных младенцев, и присутствуют у большинства детей с МВ к пятилетнему возрасту [7]. Поэтому теперь основное внимание уделяется методам профилактики прогрессирования заболевания на раннем этапе и минимизации повреждения легких, пока оно не стало необратимым [8].

Кинезитерапия — один из методов лечения, которые можно назначать вскоре после постановки диагноза, хотя ее немедленные результаты трудно оценить количественно. Методики очищения дыхательных путей призваны способствовать мукоцилиарному клиренсу. Поскольку у большинства младенцев с МВ симптомы отсутствуют, возникает вопрос: когда следует начинать эти занятия?

Сегодня нам известно, что у бессимптомных младенцев с МВ нарушен мукоцилиарный клиренс. Поэтому начинать очищение дыхательных путей рекомендуется вскоре после постановки диагноза [2–4]. Кроме того, если начать кинезитерапию сразу после диагностики, это позволяет лицу, осуществляющему уход, адаптировать ее к респираторному статусу младенца. Проводя ежедневную кинезитерапию такой человек будет замечать малейшие изменения в исходном состоянии и вносить в лечение соответствующие коррективы. Таким образом, очищение дыхательных путей становится частью повседневной медицинской помощи, что закладывает фундамент для поддержания здоровья в дальнейшем.

В некоторых центрах рекомендуют внимательно следить за состоянием младенцев и начинать очищение дыхательных путей только после появления проблем, связанных с органами грудной клетки [5]. В большинстве других центров в Европе, Северной Америке и Австралии рекомендуют начинать кинезитерапию сразу после постановки диагноза.

Основной тезис: Очищение дыхательных путей следует начинать с момента постановки диагноза.

4.1. Методики очищения дыхательных путей у младенцев, детей от 1 до 3 лет и дошкольников

На выбор методов кинезитерапии всегда влияет культура и географическое положение. Однако в большинстве центров предлагаются различные методы очищения дыхательных путей и физические упражнения, что позволяет согласовать план лечения с потребностями семьи.

Врач ЛФК со специализацией по МВ должен работать в тесном контакте с семьей, чтобы выработать методику или выбрать комбинацию оптимальных методик и физических упражнений. Для некоторых методик оборудование не требуется, для других используются какие-либо устройства. Важно подобрать максимально эффективную программу лечения, которая позволяет с наименьшими затратами сил и времени соблюдать план лечения. Человек, обеспечивающий уход, должен профессионально выполнять любую из выбранных программ.

Данные исследований по применению методик очищения дыхательных путей у младенцев ограничены. Участниками большинства таких исследований были дети старшего возраста и взрослые, и их результаты экстраполированы на детей младшего возраста. Для таких методик, как модифицированный постуральный дренаж (МПД), положительное экспираторное давление (ПЭД), ассистированный аутогенный дренаж (ААД) и постуральный дренаж (ПД), собрана определенная доказательная база [9, 10]. Кинезитерапевты, занятые лечением младенцев с МВ, должны рассматривать именно эти методики. Сведения о преимуществах какой-либо из этих методик по сравнению с другими отсутствуют. В разные периоды жизни человека могут быть предпочтительными различные методики.

4.2. Модифицированный постуральный дренаж (МПД)

Постуральный дренаж заключается в том, что младенца помещают в различные положения так, чтобы способствовать очищению от слизи конкретного сегмента легкого под действием силы тяжести. Поскольку постуральный дренаж может спровоцировать гастроэзофагеальный рефлюкс, эти положения были модифицированы так, чтобы исключить наклонное положение тела головой вниз. Недавно было установлено, что изменения вентиляции в результате помещения младенца в различные положения влияют на мобилизацию секрета больше, чем сила тяжести [10]. Это одна из причин, по которым МПД является столь же — если не более — эффективным, чем ПД с положением тела головой вниз [11, 12].

Самый простой способ выполнения этой процедуры — положить младенца на подушку, которая лежит на коленях человека, осуществляющего уход. В каждом положении проводят перкуссию стенки грудной клетки в течение 3–5 минут, обычно через мягкое полотенце. При

перкуссии можно также использовать вибрации. При наличии легочной инфекции можно проводить эту процедуру чаще и дольше. У детей постарше в эту методику включают дыхательные упражнения, вибрации на выдохе и резкие выдохи (Рис. 1).

4.3. Положительное экспираторное давление (ПЭД)

ПЭД — это методика очищения дыхательных путей, разработанная в Дании в начале 1980-х годов. Она остается основным способом очистки дыхательных путей для всех лиц с МВ в Дании, включая младенцев [9, 10, 13].

Для ПЭД используют маску с клапаном одностороннего действия, к которому присоединен резистор, создающий сопротивление в отверстии для выдоха. Между клапаном и резистором может располагаться манометр положительного давления. Диаметр резистора определяется для каждого пациента индивидуально, так, чтобы стабильное ПЭД на выдохе составляло 10–20 см H_2O. У мини-

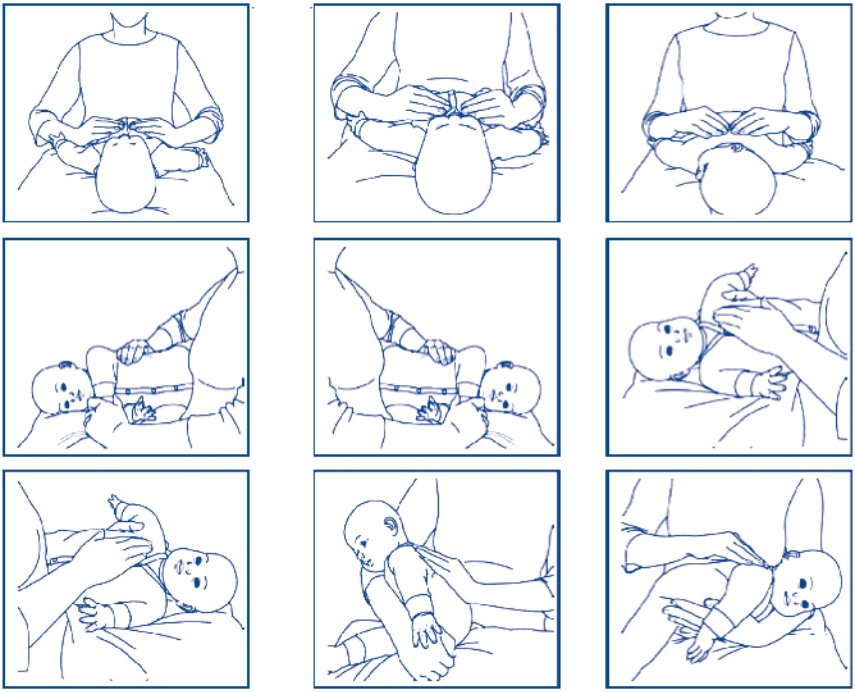


Рис. 1. Положения при модифицированном постуральном дренаже для очищения верхней, средней, язычковой и нижней долей легкого. *С любезного согласия Дж. де Гусмана (J. De Guzman).*

атюрных младенцев при использовании резистора самого маленького диаметра 1,5 мм ПЭД составляет 5–10 см H_2O. По мере роста младенца ПЭД постепенно увеличивается, достигая 10–20 см H_2O к 4–5-летнему возрасту.

Обычно младенцам эту процедуру проводят в положении полулежа на спине с опорой на руку родителя, который поддерживает голову ребенка плечом, а другой рукой фиксирует маску на его лице (Рис. 2). Лечебная процедура состоит в периодическом дыхании через маску ПЭД (для младенцев обычно 1–2 минуты) с последующим резким выдохом. Поскольку младенцы не умеют выполнять резкий выдох, лицо, осуществляющее уход, можно обучить увеличивать скорость потока воздуха на выдохе, чередуя дыхание через ПЭД с подпрыгиванием на лечебном мяче с приложением внешнего давления к стенке грудной клетки на выдохе (Рис. 2).

При дыхании через маску ПЭД функциональная остаточная емкость легких временно увеличивается, что улучшает вентиляцию и позволяет воздуху пройти через закупоренные или спавшиеся дыхательные пути [14]. Методика форсированного выдоха увеличивает скорость потока воздуха на выдохе, что способствует транспортировке и эвакуации мокроты (Рис. 3).

4.4. ПЭД с генератором пузырей (Bubble PEP)

Разновидность ПЭД, называемая Bubble PEP (ПЭД с генератором пузырей), используется в некоторых странах у детей дошкольного возраста. При этом методе ребенок дует в трубочку, опущенную в емкость с водой, что создает положительное экспираторное давление и некоторые колебания. Исследования по изучению необходимой глубины воды в емкости и диаметра трубки дали разнородные результаты [15]. Кроме того, при использовании Bubble PEP не происходит временного увеличения функциональной остаточной емкости легких.

Поскольку долгосрочных исследований применения Bubble PEP не проводилось,

Рис. 2. Выполнение процедуры с маской BabyPEP.

назначать ее дошкольникам в качестве основной методики очищения дыхательных путей следует с осторожностью. Однако, помимо очищения дыхательных путей, для детей это веселая игра, особенно если добавить в банку с водой пищевые красители и немного жидкого мыла.

4.5. Ассистированный аутогенный дренаж (ААД)

ААД — это адаптация аутогенного дренажа для младенцев и маленьких детей, которые еще не способны применять эту методику самостоятельно. ААД проводят осторожно и постепенно [9, 10]. Подстраиваясь под характер дыхания пациента и придерживая стенку живота младенца во избежание парадоксальных движений, лицо, осуществляющее уход, помещает руки на грудную клетку младенца и, прилагая давление на выдохе, увеличивает скорость потока воздуха, чтобы продлить выдох до остаточного объема. Число повторов определяется индивидуально (Рис. 4).

Следует избегать чрезмерных усилий, а число повторов определять с учетом реакции и переносимости. Во время вдоха нужно продолжать осторожно давить на грудную клетку, чтобы ограничить инспираторный уровень и стимулировать более сильный выдох, чем в предшествующем цикле дыхания. При этом чрезвычайно важна обратная связь: лицо, осуществляющее уход, должно ощущать или слышать движение слизи, избегая преждевременного или чрезмерного сжатия или закрытия дыхательных путей. Цель — постепенно достичь оптимального потока воздуха на выдохе через все генерации бронхов, не вызывая динамического спадания дыхательных путей.

ААД можно сочетать с легкими подпрыгиваниями вверх-вниз на лечебном мяче,

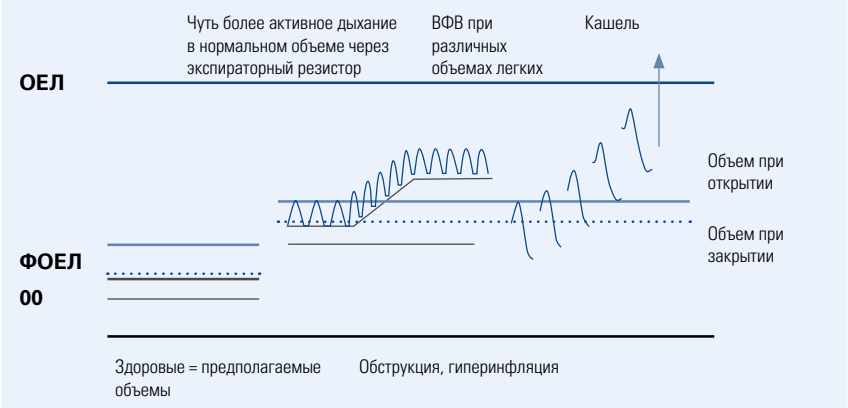


Рис. 3. Уровни дыхания при процедуре положительного экспираторного давления (ПЭД) у пациента с обструкцией дыхательных путей.
С любезного согласия Л. Ланнефорса (L Lannefors) [9].

чтобы помочь ребенку расслабиться и повысить скорость потока воздуха на выдохе. Ребенка необходимо правильно поддерживать, чтобы он сидел прямо и не сутулился, поскольку сутулость предрасполагает к гастроэзофагеальному рефлюксу (ГЭР) во время процедуры.

4.6. Постуральный дренаж (ПД)

Исторически ПД с перкуссией был основной методикой очищения дыхательных путей у младенцев. При ПД можно использовать до 12 положений, но обычно их разбивают на 2–3 сеанса в день. Исследования, касающиеся продолжительности процедуры или количества сеансов кинезитерапии в день, не проводились [13, 16].

Во время ПД наблюдалось много побочных эффектов. Они включают ГЭР, кислородную десатурацию, боль и дискомфорт. ГЭР достаточно часто встречается у здоровых младенцев, его распространенность достигает 40%, однако у младенцев с МВ он развивается намного чаще (81%) [8]. Поэтому многие центры по лечению МВ стали использовать модифицированные положения ПД у младенцев — без позиции головой вниз. В 2003 году Баттон (Button) и соавторы опубликовали статью, в которой сравнивают пятилетние клинические результаты у младенцев с впервые выявленным МВ, случайным образом распределенных в две группы. В одной проводили ПД, включающий положения с наклоном тела на 30° головой вниз, в другой — модифицированный ПД без положений вниз головой. У младенцев, которым ПД проводили по модифицированной методике, объем форсированного выдоха в секунду ($ОФВ_1$) был значимо лучше, а изменений на рентгенограмме органов грудной клетки — меньше по сравнению с группой ПД [11]. Это еще один аргумент в пользу модифицированного ПД [12].

Рис. 1. Ассистированный аутогенный дренаж (ААД) у младенца.

4.7. Физическая активность и упражнения

Исследования показывают, что двигательная активность и физические упражнения способствуют укреплению здоровья детей с МВ, в том числе замедляют ухудшение показателя $ОФВ_1$ [17], улучшают клиренс дыхательных путей и кардиореспираторную выносливость [18], увеличивают мышечную массу, силу и подвижность суставов, повышают настроение и улучшают восприятие своего состояния [19].

Важно начать работу с семьей с момента диагностики, чтобы близкие ребенка знали, как важна физическая активность и насколько нежелателен сидячий образ жизни. Именно в раннем детстве формируется привычка к двигательной ак-

тивности в дальнейшей жизни. На этом этапе важно дать родителям надежду, что их ребенок будет вести полноценный активный образ жизни без каких бы то ни было ограничений.

Основной тезис: Ежедневной физической активности/упражнениям следует уделять внимание с раннего возраста или с момента постановки диагноза.

4.7.1. Младенцы

Для оптимального развития младенцам и детям от 1 до 3 лет необходимо время для игр, освоения физической среды и развития основных двигательных навыков.

Новорожденный младенец должен иметь возможность ежедневно помногу свободно двигаться без ограничений пеленками, автомобильными креслами или детскими стульчиками. Одним из самых ранних видов двигательной активности, которая закладывает основы правильного положения тела, равновесия и координации, являются напольные игры, во время которых малыш лежит на животе, или занятия в детском тренажерном зале, когда малыш дрыгает ногами, переворачивается и тянется за игрушками.

Физическая активность младенцев изменяет распределение вентиляции и характер дыхания, увеличивает поток воздуха на выдохе и стимулирует сдвиговые усилия, улучшающие мукоцилиарный клиренс. При регулярном стимулировании со стороны родителей или лиц, осуществляющих уход, и возможности безопасно познавать окружающую среду малыш крепнет, переходит к движениям в положении сидя, а затем начинает самостоятельно ползать, стоять и, наконец, ходить. Шум во время игры, например, погремушки, музыка и песни, стимулирует активные движения.

Для стимуляции органов чувств и развития мышечной силы и координации младенцам и детям от 1 до 3 лет полезны занятия на воде — дома в ванне или в плавательном бассейне — вместе с родителями или лицами, осуществляющими уход.

4.7.2. Дошкольники

Все большую обеспокоенность вызывают недостаток физической активности и сидячий образ жизни маленьких детей. В связи с этим группой специалистов были разработаны гайдлайны по физической активности для больных МВ, где детям младшего возраста рекомендуется как минимум 60 минут физической нагрузки в день, при этом упражнения должны соответствовать уровню развития ребенка [20]. Необходимо свести к минимуму длительное пребывание в положении сидя (за исключением времени сна).

Бег, прыжки через скакалку, танцы и подпрыгивание на батуте не только повышают уровень ежедневной физической активности, но и доставляют удовольствие. Энергичные игры, которые заставляют ребенка запыхаться, повышают частоту сердечных сокращений и частоту дыхания. Езда на велосипеде, скутерах и лазание развивают навыки сохранять равновесие и управлять своим телом. Бросание и ловля мяча, удары по мячу и отбивание мяча способствуют развитию крупной моторики.

Дополнительные полезные эффекты в этой возрастной группе включают улучшение моторных навыков, развитие социальных навыков, рост уверенности в себе, развитие коммуникативных навы-

ков и выработку привычки к физической активности. Периодические всплески физической активности в течение дня естественны для маленьких детей, что тоже приносит пользу и сокращает пассивное времяпрепровождение.

Ключевую роль в стимулировании физической активности ребенка играют родители и лица, осуществляющие уход. Они создают возможности для движения и побуждают к нему на каждой стадии развития малыша, даже если он не слишком активен от природы. Взрослые воодушевляют ребенка личным примером, создают возможности для игр и участвуют в них сами, и таким образом малыш учится получать удовольствие от движения.

4.8. Типичный режим дня

Распорядок дня бессимптомного младенца может включать:

Очищение дыхательных путей 1–2 раза в день до кормления или как минимум через 45 минут – час после кормления. Одни родители предпочитают более короткие и частые сеансы, другие — более длительные и редкие. Процедуры следует равномерно распределять на протяжении всего дня, согласовывая их с образом жизни и повседневным распорядком родителей. При наличии симптомов младенцам могут потребоваться 3 процедуры в день.

Модифицированный ПД можно проводить, пока младенец спит. Когда малыш станет постарше, полезно, чтобы он принимал активное участие в процедуре.

Игры по возрасту и частая смена положений тела улучшают вентиляцию в разных частях легкого.

5 Кто обучает кинезитерапии?

В разных странах это происходит по-разному. Обычно за начальное обучение и организацию домашней программы вместе с родителями отвечает врач ЛФК в центре по лечению МВ, который посещает ребенок. За выполнение ежедневных процедур обычно отвечают родители и лица, осуществляющие уход за ребенком. В некоторых европейских странах кинезитерапевты помогают проводить процедуры на дому, посещая младенцев и детей в возрасте от 1 до 3 лет. Это очень полезно как для ребенка, так и для родителей, поскольку такие специалисты не только оказывают профессиональную медицинскую помощь, но и могут дополнительно обучить членов семьи различным приемам. Кроме того, они сразу замечают изменения респираторного статуса ребенка и передают эту информацию в центр по лечению МВ. Там, где доступен кинезитерапевт, оказывающий помощь на дому, важно, чтобы он поддерживал тесный контакт с врачом ЛФК центра по лечению МВ.

5.1. Факторы, влияющие на ведение пациента

Методика очищения дыхательных путей, используемая в младенчестве, обычно зависит от навыков, знаний и культуры специалистов центра по лечению МВ, где наблюдается ребенок. Например, для ААД необходимо, чтобы лицо, осуществляющее уход, имело навык манипуляций с учетом характера дыхания ребенка, что требует тщательного контроля. В основном, эту методику применяют в центрах по лечению МВ, где кинезитерапевт может регулярно приходить на дом. Иногда у ребенка образуются воздушные ловушки, и он склонен использовать

резервный объем вдоха. В этом случае ААД является наилучшей методикой очищения дыхательных путей, поскольку помогает нормализовать характер дыхания и восстановить «нормальный» уровень функциональной остаточной емкости легких.

Родителей младенца, у которого впервые диагностирован МВ, необходимо научить следить за проявлениями и симптомами и определять, когда у младенца повышается секреция, начинается кашель, затруднение дыхания, одышка, которая заметна по втяжению или пульсации трахеи, меняется цвет кожи/слизистых, возникает вялость. Любые из таких симптомов — повод обратиться к специалистам центра по лечению МВ. Они могут порекомендовать увеличить число сеансов очищения дыхательных путей в течение дня, изменить методику очищения дыхательных путей, и/или взять мазок кашля и провести лечение антибиотиками.

Конкретный случай

У двухлетнего мальчика с МВ по результатам КТ-сканирования были выявлены бронхоэктазы при наличии секрета в нижней доле правого легкого. МВ был диагностирован на СН, и первоначально очищение дыхательных путей выполняли с помощью МПД с перкуссией и вибрацией дважды в день. Однако в течение последних 6 месяцев кинезитерапия стала менее регулярной и качественной, поскольку ребенок стал более активным, и родителям стало сложнее проводить терапию.

Ребенку сделали бронхоскопию и оптимизировали назначение муколитических средств (гипертонический раствор хлорида натрия и ДНКаза), но состояние нижней доли правого легкого улучшилось незначительно. Ребенка госпитализировали на две недели для интенсивной кинезитерапии и в/в введения антибиотиков. На этом этапе обсудили, какая методика ЛФК принесет максимальную пользу. В больнице МПД проводил кинезитерапевт, что повышало ее эффективность, но на дому это было невозможно. Была предпринята попытка проведения ААД, но, как и при МПД, во время процедуры ребенок с трудом мог усидеть на месте. Кроме того, обсуждалась двигательная активность и физические упражнения. Ребенок еще на дому был очень активным, но этого было мало для очищения легких от секрета.

Поэтому в больнице начали проведение ПЭД с помощью маски BabyPEP, а родителей научили проводить эту процедуру дома.

При дыхании через маску BabyPEP ребенок мог прижаться к родителям и смотреть телевизор, который включали во время процедуры. Это позволяло полностью провести сеанс терапии. Ребенок очень легко привык к маске BabyPEP и даже некоторое время лежал на левом боку во время сеанса, что способствовало перемещению секрета в нижней доле правого легкого благодаря изменению характера вентиляции.

После выписки ребенку назначили проводить процедуры с помощью маски BabyPEP дважды в день. При выписке КТ-сканирование не проводили, но на рентгене грудной клетки было видно, что состояние нижней доли правого легкого улучшилось, и это улучшение сохранилось и спустя пять недель после выписки (Рис. 5). Родители также отметили, что теперь им удается лучше выполнять процедуры в соответствии с назначениями.

5.2. Коррекция терапии, когда ребенок становится старше

На этом этапе ребенок начинает более активно участвовать в своем лечении. Теперь дыхательные упражнения принимают форму игры и играют важную роль в очищении дыхательных путей. Такие занятия, как выдувание пузырей, игра на музыкальных инструментах, надувание футбольного мяча и кляксография (выдувание красок через трубочку) доставляют удовольствие и одновременно помогают развивать навыки глубокого дыхания.

Дошкольников с 3–4-летнего возраста можно обучать методике форсированного выдоха или «толчка», который представляет собой усиленный выдох открытым ртом и используется во многих методиках очищения дыхательных путей. Сначала можно научить ребенка выдувать воздух через картонную трубочку, — так, чтобы на зеркале образовался пар. Маленькие дети часто имитируют кашель, если их об этом попросят, хотя на этом этапе мокрота часто проглатывается.

Для дошкольников можно использовать устройство Bubble PEP. Эта творческая методика обеспечивает обратную связь с ребенком, помогая поддерживать заинтересованность и сотрудничество.

По мере возможности лечение должно быть стимулирующим, и в такие занятия, которые являются одновременно лечением и развлечением, рекомендуется вовлекать братьев и сестер. Прыжки на батуте — это увлекательное занятие, в котором могут участвовать друзья и семья.

5.3. Требуется ли лечение младенцу с неокончательным диагнозом на скрининге (CFSPID)?

С начала применения СН существует группа лиц с неокончательным положительным диагнозом МВ на скрининге (CFSPID). Термин CFSPID взаимозаменяем с термином «МВ-зависимый метаболический синдром» (CRMS). Долгосрочный исход у детей с CFSPID неизвестен. В современных руководствах рекомендуется осматривать детей с CFSPID по меньшей мере раз в год, поскольку у некоторых это заболевание со временем перейдет в МВ [21].

Детей с CFSPID необязательно обучать методике очищения дыхательных путей, скорее, следует уделять основное внимание двигательной активности и упражнениям. В редких случаях у детей с CFSPID развиваются респираторные симптомы, и тогда им может потребоваться очищение дыхательных путей.

Ребенка с CFSPID и его семью необходимо убедить в важности двигательной активности и физических упражнений. Всех детей следует побуждать заниматься физическими упражнениями в соответствии с рекомендациями, действующими в стране. Если дети с CFSPID и их близкие поймут, как важна регулярная двигательная активность, есть надежда, что такой образ жизни войдет у них в привычку.

6 Приверженность лечению

Общепризнано, что при хронических заболеваниях чрезвычайно важно следить за соблюдением схемы лечения, однако приверженность рекомендациям или медикаментозному лечению часто составляет менее 50% [22].

Работа с семьей, помогающая установить режим лечения, очень важна и оказывает серьезное влияние на приверженность лечению в долгосрочном аспекте.

Чтобы обеспечить приверженность лечению, при подборе методики или комплекса методик очищения дыхательных путей следует учитывать несколько факторов:

- возраст ребенка и его готовность к сотрудничеству;
- характер ребенка (который может проявиться уже в младенчестве);
- степень поддержки семьи и реалистичность программы очищения дыхательных путей.

Оказалось, что родители, чьим детям диагноз МВ поставили ранее 3 месяцев и после этого начали лечение, лучше приспособились к новой жизни, чем те, кому диагноз поставили позже [23]. Родители учатся наблюдать за ребенком, замечать изменения, реагировать на них и эффективно общаться с бригадой специалистов по МВ, чтобы быстро приступить к лечению. Так они приобретают умение оценивать состояние своего ре-

Рис. 5. Рентгенограмма органов грудной клетки до и после лечения с помощью маски BabyPEP.

После 5 недель терапии с помощью маски BabyPEP на дому состояние нижней доли правого легкого улучшилось. Слева — снимок при выписке, справа — через 5 недель после выписки.

бенка и гибко планировать время и частоту физиотерапевтических процедур.

Мы обнаружили, что если снабдить родителей методическими материалами по очищению дыхательных путей, играм и другим занятиям, это помогает им приспособиться к режиму лечения ребенка, которое становится частью повседневной жизни. Это особенно важно, когда малыш становится старше и временами начинает упрямиться и капризничать, не желая делать то, что ему не хочется. В таком случае родителям понадобятся терпение и фантазия, чтобы кинезитерапия не вызывала у ребенка отторжения и даже доставляла ему удовольствие, особенно если процедуры дают ему возможность провести время вместе с родителями.

7 Постоянная поддержка и обучение

Обучение, касающееся заболевания и его лечения, начинается с момента постановки диагноза и представляет собой непрерывный процесс, нацеленный на профилактику заболевания легких и сохранение функции легких. Важно, чтобы родители научились чувствовать и правильно оценивать состояние ребенка, поддерживали доверительные отношения со специалистами по лечению МВ и регулярно общались с ними при изменении его клинического состояния.

Регулярное и частое общение с кинезитерапевтом (физиотерапевтом) чрезвычайно важно, чтобы установить правильный режим лечения на дому и справляться с любыми проблемами и тревогами, которые возникают у близких ребенка. Такой режим можно подобрать при амбулаторных консультациях или во время пребывания в стационаре. Некоторые центры по лечению МВ могут организовать посещение на дому, что очень полезно сразу после постановки диагноза, когда у родителей есть потребность озвучить свои опасения.

Регулярные групповые встречи родителей, новостные рассылки, своевременный обновляемый вебсайт — все это способы рассказать семьям о ведении пациентов и новых исследованиях и создать площадку для дискуссий. Родственники, средний медперсонал и работники школ могут проходить обучение по мере необходимости, чтобы поддерживать ребенка и его семью.

Программа ведения пациента должна учитывать его потребности, характер и привычки, чтобы способствовать повышению качества жизни в младенчестве, раннем детстве и школьном возрасте, а затем при обучении в университете, построении карьеры и создании семьи.

Литература

[1] Vernooij-van Langen AM, Gerzon FL, Loeber JG, Dompeling E, Dankert-Roelse JE. Differences in clinical condition and genotype at time of diagnosis of cystic fibrosis by newborn screening or by symptoms. Molecular genetics and metabolism. 2014;113:100–4.

[2] Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. Journal of cystic fibrosis. 2010;9:323–9.

[3] Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M,, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. The Journal of pediatrics. 2009;155:S73–93.

[4] Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. The Journal of pediatrics. 2017,181 s:S4–S15.e1.

[5] Prasad SA. Physiotherapy treatment for babies and toddlers. Cystic Fibrosis Trust UK; 2013. Доступно на сайте: https://www.cysticfibrosis.org.uk/~/media/documents/life-with-cf/publications/factsheets/factsheetsnew-address/fs-physiotherapy-forbabies-and-toddlers-2017.ashx

[6] Hoegger MJ, Fischer AJ, McMenimen JD, Ostedgaard LS, Tucker AJ, Awadalla MA, et al. Impaired mucus detachment disrupts mucociliary transport in a piglet model of cystic fibrosis. Science (New York, NY). 2014;345:818–22.

[7] Sly PD, Brennan S, Gangell C, de Klerk N, Murray C, Mott L, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. American journal of respiratory and critical care medicine. 2009;180:146–52.

[8] Ranganathan SC, Hall GL, Sly PD, Stick SM, Douglas TA. Early Lung Disease in Infants and Pre-school Children with Cystic Fibrosis. What Have We Learned and What Should We Do about It? American journal of respiratory and critical care medicine. 2017;195:1567–75.

[9] Lannefors L, Button BM, McIlwaine M. Physiotherapy in infants and young children with cystic fibrosis: current practice and future developments. Journal of the Royal Society of Medicine. 2004;97 Suppl 44:8–25.

[10] International Physiotherapy Group/ Cystic Fibrosis. Blue Booklet. Physiotherapy for people with Cystic Fibrosis: from infant to adult. 4th Ed 2009. Доступно на сайте: https://www.ecfs.eu/ipg_cf/bookle

[11] Button BM, Heine RG, Catto-Smith [16] AG, OlinskyA, Phelan PD, Ditchfield MR, et al. Chest physiotherapy in infants with cystic fibrosis: to tip or not? A five-year study. Pediatric pulmonology. 2003;35:208–13.

[12] Freitas DA, Dias FA, Chaves GS, Ferreira GM, Ribeiro CT, Guerra RO, et al. Standard (head-down tilt) versus modified (without head-down tilt) postural drainage in infants and young children with cystic fibrosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2015:Cd010297.
[13] McIlwaine PM, Wong LT, Peacock D, Davidson AG. Long-term comparative trial of conventional postural drainage and percussion versus positive expiratory pressure physiotherapy in the treatment of cystic fibrosis. The Journal of pediatrics. 1997;131:570–4.
[14] Groth S, Stafanger G, Dirksen H, Andersen JB, Falk M, Kelstrup M. Positive expiratory pressure (PEP-mask) physiotherapy improves ventilation and reduces volume of trapped gas in cystic fibrosis. Bulletin europeen de physiopathologie respiratoire. 1985;21:339–43.
[15] Santos M. Therapist-Made Bubble-Positive Expiratory Pressure: A Survey of Physiotherapists in Australia. Cardiopulmonary Physical Therapy Journal. 2016;27:3–10.
[16] McIlwaine M, Richmond M, Chilvers M, Lee Son N. Airway clearance techniques in cystic fibrosis across the ages in north America. Paeds Pulmonol 2016;Suppl 45:Abst 474.
[17] Schneiderman JE, Wilkes DL, Atenafu EG, Nguyen T Wells GD, Alarie N, et al. Longitudinal relationship between physical activity and lung health in patients with cystic fibrosis. The European respiratory journal. 2014;43:817–23.
[18] van Doorn N. Exercise programs for children with cystic fibrosis: a systematic review of randomized controlled trials. Disability and rehabilitation. 2010,32:41–9.
[19] Selvadurai HC, Blimkie CJ, Meyers N, Meilis CM, Cooper PJ, Van Asperen PP Randomized controlled study of in-hospital exercise training programs in children with cystic fibrosis. Pediatric pulmonology. 2002;33:194–200.
[20] Swisher A, Lowman JD, Mejia-Downs A, Nippins M, Gruber W. Exercise and habitual physical activity for people with cystic fibrosis: Expert consensus, Evidence based guide for advising patients. Cardiopulmonary physical therapy J. 2015;26:85–98.
[21] Ren CL, Borowitz DS, Gonska T, Howenstine MS, Levy H, Massie J, et al. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Metabolic Syndrome and Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis. The Journal of pediatrics. 2017,181 s:S45–S51. e1.
[22] Modi AC, Lim CS, Yu N, Geller D, Wagner MH, Quittner AL. A multi-method assessment of treatment adherence for children with cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2006;5:177–85.
[23] Merelle ME, Huisman J, Alderden-van derVecht A, Taat F, Bezemer D, Griffioen RW, et al. Early versus late diagnosis: psychological impact on parents of children with cystic fibrosis. Pediatrics. 2003;111:346–50.

ГЛАВА 12

Доставка аэрозольных лекарственных средств при терапии младенцев и детей дошкольного возраста, больных муковисцидозом

Авторы
Феликс Ратьен (Felix Ratjen) и Джонатан Х. Рэймент (Jonathan H Rayment)

Введение

Цель аэрозольной терапии — эффективная депозиция активных фармакологических агентов в дыхательных путях, там, где присутствует патология. Аэрозольные лекарственные препараты имеют высокую клиническую ценность, поскольку позволяют обеспечить высокую концентрацию действующего вещества в легких при минимуме внелегочных побочных эффектов, связанных с системным введением препарата. При МВ аэрозоли можно применять для лечения манифестаций заболевания с локализацией от верхних (например, назальные кортикостероиды для лечения полипоза носа) до нижних дыхательных путей (например, ингаляционные антибиотики для лечения инфекции *Pseudomonas aeruginosa (Pa)*.

Принимая решение об ингаляционной терапии необходимо учитывать как полезные эффекты, так и увеличение временных затрат и сложности лечения при этом методе терапии. Кроме того, проблемой при хронической форме заболевания может стать недостаточная приверженность лечению, и она усугубляется тем, что доставка лекарственного средства зависит от строгого соблюдения методики. Дети дошкольного возраста и младенцы с МВ являются самыми сложными пациентами для применения аэрозольных лекарственных препаратов и изучения результатов такой терапии, что объясняется их возрастными анатомическими, физиологическими и когнитивными отличиями от детей старшего возраста и взрослых.

В этой главе представлены общие сведения по исследованиям и методикам, касающимся доставки аэрозольных препаратов, а также приведен обзор данных об их применении для лечения патологии нижних дыхательных путей у маленьких детей с МВ.

1 Доставка и депозиция аэрозоля

Для большинства аэрозольных лекарственных препаратов, применяемых при лечении МВ, для оптимального эффекта желательна однородная депозиция (то есть отложение) в мелких (> 16-й генерации) и средних (7–15-й генерации) дыхательных путях. Влияние на депозицию могут оказывать как свойства самого аэрозоля, так и факторы, связанные с пациентом и системой доставки. Чтобы решить, какое лекарственное средство и с помощью какой системы назначить

конкретному пациенту, полезно знать основы науки об аэрозолях (Таблица 1).

Аэрозоль — это коллоидная суспензия жидкости или твердого вещества, которые однородно диспергированы в газе-носителе. Депозиция аэрозолей в дыхательных путях может происходить посредством инерционного столкновения, гравитационной седиментации или диффузии [1]. На способ депозиции влияет размер и скорость частиц, а также анатомическое строение дыхательных путей. Более крупные частицы (аэрозоли с массовым медианным аэродинамическим диаметром [ММАД] >5 мкм), а также частицы, движущиеся быстрее, склонны к депозиции в области дыхательных путей с турбулентным потоком воздуха, то есть в основном в верхних дыхательных путях или в точках бифуркации ранних генераций трахеобронхиального дерева. Более мелкие частицы (ММАД <0,5–1 мкм) имеют тенденцию депонироваться в нижних дыхательных путях за счет диффузии, но времени для осаждения в течение цикла дыхания может быть недостаточно, и значительная часть может потеряться с выдохом. Частицы среднего размера (ММАД 1–5 мкм) депонируются преимущественно за счет гравитационной дисперсии, и их депозицию в мелких дыхательных путях считают наиболее эффективной.

ММАД частиц определяется способом получения аэрозоля и физико-химическими свойствами лекарственного средства. Следует отметить, что большинство аэрозольных препаратов представляет собой полидисперсные коллоиды, а это означает, что размеры их частиц неоднородны. Частицы размером ~1–5 мкм называют фракцией мелкодисперсных частиц (ФМЧ) и, как правило, так обозначают частицы, которые (в идеальных условиях) имеют наибольшую вероятность доставки в мелкие дыхательные пути. Скорость и плотность частиц также влияют на способ и локализацию их депозиции, при этом более плотные частицы с высокой скоростью имеют тенденцию депонироваться за счет столкновения в верхних дыхательных путях. Новые технологии аэрозольной доставки, например разработка ингаляторов медленного мелкодисперсного облака [2] и использование крупнопористых частиц [3] позволили создать менее плотные частицы с пониженными линейными скоростями и усиленной депозицией в нижних дыхательных путях. Эти физико-химические свойства аэрозолей недостаточно широко изучены у детей младшего возраста, но у взрослых незначительные различия ММАД приводят к измеримым различиям эффективности аэрозольных лекарственных препаратов [4].

На эффективность депозиции аэрозоля в нижних дыхательных путях могут влиять возрастные факторы, поскольку у маленьких детей депозиция аэрозоля имеет место в большей степени в верхних/центральных дыхательных путях, чем у детей старшего возраста и взрослых [5]. Это отличие наиболее резко выражено у младенцев и, по-видимому, уменьшается к 6 годам [6]. В первые годы жизни размер и геометрия верхних дыхательных путей и способ дыхания претерпевают значительные изменения. Показано, что у детей школьного возраста пероральная ингаляция является более эффективным способом для депозиции аэрозоля в нижних дыхательных путях [6]. Интересно, что для младенцев справедливо обратное, и моделирование in vitro продемонстрировало значительно большую депозицию в верхних дыхательных путях

при введении пероральным, чем при введении назальным путем [7]. Однако точный момент, когда пероральная ингаляция становится эффективнее назальной, остается под вопросом. Изменение размера и геометрии дыхательных путей в процессе развития может приводить и к изменениям эффективности депозиции, и вопрос о том, насколько необходимы аэрозоли с более низкими значениями ММАД для эффективного достижения мелких дыхательных путей у младенцев и детей дошкольного возраста, по-прежнему вызывает споры [5].

На локализацию и эффективность депозиции влияют и характеристики инспираторного маневра. Для введения аэрозолей идеально медленное, глубокое, управляемое вдыхание, и отклонения могут привести к субоптимальной депозиции. Например, у плачущих детей и младенцев депозиция аэрозоля в нижних дыхательных путях значительно меньше по сравнению со спокойно дышащим ребенком [8]. Вероятно, это связано с относительно коротким временем вдоха и высокой максимальной скоростью инспираторного потока, что повышает интенсивность столкновения частиц в верхних дыхательных путях.

Каждую попытку введения аэрозольных лекарственных препаратов следует предпринимать при спокойном дыхании ребенка, что проблематично для младенцев и детей младшего возраста.

У детей младшего возраста были изучены стратегии, позволяющие максими-

Факторы, влияющие на депозицию частиц

	Верхние дыхательные пути	Нижние дыхательные пути
Факторы, связанные с аэрозолем	Повышенная скорость доставки	Сниженная скорость доставки
	Более крупные частицы	Более мелкие частицы
Факторы, связанные с пациентом	Дети младшего возраста <6 лет	Дети старшего возраста и взрослые
	Пероральная ингаляция у младенцев	Пероральная ингаляция у детей школьного возраста
	Плачущие младенцы и дети	Спокойное дыхание (медленные, глубокие, управляемые вдохи)
	Сон	Бодрствование

Таблица 1. Факторы, влияющие на депозицию частиц в дыхательных путях

зировать время правильного дыхания. Показано, что введение ребенку аэрозоля во сне уменьшает количество доставляемого лекарственного средства по сравнению со временем бодрствования [9]. Вероятно, это связано с меньшими объемами вдоха и сопротивлением ребенка, если он просыпается во время ингаляции. В другой стратегии задействована дыхательная маска со встроенной соской-пустышкой, и показано, что у младенцев, дышащих через нос во время сосания, такое устройство обеспечивает достаточно эффективную внутрилегочную депозицию аэрозоля [10] (Рис. 1). Однако даже на фоне спокойного дыхания маленький ребенок неспособен длительное время делать глубокие медленные вдохи, что приводит к субоптимальной депозиции в нижних дыхательных путях.

Болезненное состояние также может влиять на депозицию аэрозоля. Показано, что суммарная депозиция аэрозольных лекарственных препаратов у взрослых с МВ выше, чем у здоровых, тем не менее, характер распределения аэрозоля в значительной степени неоднороден, при этом зоны, где депозиция незначительна или отсутствует, расположены рядом с областями повышенной депозиции [11]. По-видимому, это связано с нарушением архитектоники в сочетании с закупоркой дыхательных путей слизью. Вероятно, значительная неоднородность депозиции, наблюдаемая у взрослых, выражена не так сильно у пациентов с МВ младшего возраста, у которых заболевание легких находится на более ранней стадии, но закупорка дыхательных путей слизью все же влияет на однородное распределение аэрозольного препарата. Теоретически такое неравномерное распределение аэрозоля при МВ должно снижать эффективность препарата, и это дает основания рекомендовать кинезитерапию или другие методики очищения дыхательных путей перед назначением ингаляционных препаратов. Впрочем, полезный эффект таких рекомендаций не имеет подтверждений в клинической практике.

Рис. 1. Маска со встроенной соской-пустышкой для ингаляционной терапии. *Amirav et al. [10].*

Основные тезисы: На депозицию аэрозоля в нижних дыхательных путях могут влиять свойства аэрозоля и факторы, связанные с пациентом.

У пациентов младшего возраста депозиция, как правило, происходит в верхних дыхательных путях, что, вероятно, объясняется отличиями в координации, контактности и анатомии дыхательных путей.

Чтобы улучшить депозицию в нижних дыхательных путях, следует побуждать ребенка к спокойному, медленному, глубокому дыханию и не вводить аэрозоль, когда тот спит или плачет.

2 Устройства доставки и интерфейсы пациента

Младенцам и детям дошкольного возраста введение аэрозольных препаратов осуществляют с помощью жидкостных небулайзеров или дозирующих аэрозольных ингаляторов (pMDI, pressurized metered dose inhaler). Для применения порошковых ингаляторов (DPI, dry powder inhaler) необходимы координация и высокий максимальный инспираторный поток, что обычно недостижимо для маленьких детей, и поэтому не обсуждается далее.

2.1. Небулайзеры

Распыление — это эффективный способ получения аэрозольной формы препарата, даже если он не предназначен для введения таким методом изначально (например, в/в растворы антибиотиков для лечения псевдомонадной инфекции при МВ). Для распыления используют в основном, струйные небулайзеры, ультразвуковые небулайзеры и небулайзеры на основе вибрирующего сита [12]. В струйных небулайзерах струя газа-носителя входит в камеру через узкое отверстие. Отрицательное давление, создаваемое этой струей, позволяет захватывать и распылять раствор, который затем либо высвобождается из устройства, если это позволяют характеристики аэрозоля, либо возвращается в камеру небулайзера, если этого не происходит. Характеристики аэрозоля, эффективность и скорость распыления доставляемого лекарственного средства варьируются в различных устройствах , и на них влияет не только внутренняя конфигурация небулайзера, но также тип компрессора и скорость потока газа-носителя [13].

Ультразвуковые небулайзеры преобразуют жидкое лекарственное вещество в аэрозоль за счет высокочастотных колебаний пьезокристалла. Характеристики аэрозоля можно регулировать, модулируя частоту вибрации. Как правило, выход аэрозоля у ультразвуковых небулайзеров выше, чем у струйных, но они генерируют аэрозоли с более высокими значениями ММАД. Кроме того, вибрация раствора может повышать его температуру и инактивировать биологические агенты.

Небулайзеры на основе вибрирующего сита (меш-небулайзеры) [14] выдавливают раствор лекарственного средства через тонкую пластину, в которой при помощи лазера выполнены отверстия для создания аэрозоля с более узким диапазоном ММАД, чем у струйных небулайзеров. Некоторые лекарственные средства прошли исследования и поставляются на рынок в комбинации с устройством для распыления (например, азтреонам со меш-небулайзером PARI® eFlow®).

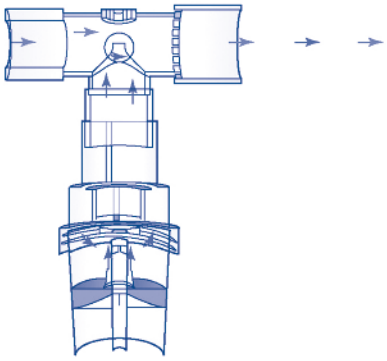


Рис. 2. Простой струйный бесклапанный небулайзер Cirrus®. Черными стрелками обозначен поток воздуха, вдыхаемого пациентом, синими — генерация аэрозоля из сжатого газа. *Kendig and Wilmott [48].*

В простых небулайзерах, не имеющих клапанов, выход является постоянным, и аэрозоль, который образуется во время выдоха, улетучивается в атмосферу. Хотя их эффективность различна, документально подтверждено, что при применении бесклапанных струйных небулайзеров депозиция лекарственного препарата в легких у детей составляет менее 5–10% суммарной загрузки небулайзера [6]. Потери при выдохе можно уменьшить с помощью небулайзеров, активируемых вдохом или усиливаемых вдохом, в которых инспираторный поток пациента используется либо для приведения небулайзера в действие, либо для повышения выхода при вдыхани. Однако у маленьких детей инспираторный поток обычно недостаточен для активации ингалятора, и поэтому их, как правило, не используют в этой возрастной группе.

Кроме того, эффективность доставки препарата зависит от входного элемента небулайзера.

В общем случае для доставки аэрозольных препаратов используется либо

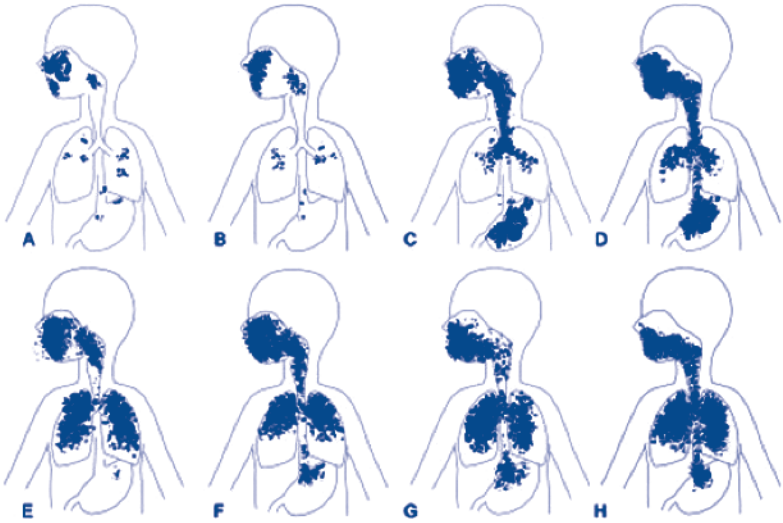


Рис. 3. Депозиция радиоактивно меченного сальбутамола у ребенка младшего возраста.

(A) ингаляция с помощью pMDI/спейсера через неплотно прилегающую лицевую маску; (B) ингаляция с помощью небулайзера через неплотно прилегающую лицевую маску; (C) ингаляция с помощью pMDI/спейсера через плотно прилегающую лицевую маску, крик во время ингаляции; (D) ингаляция с помощью небулайзера через плотно прилегающую лицевую маску, крик во время ингаляции; (E, F) ингаляция с помощью pMDI/спейсера через плотно прилегающую лицевую маску, спокойное дыхание; (G, H) ингаляция с помощью небулайзера через плотно прилегающую лицевую маску, спокойное дыхание. Erzinger et al. [7].

лицевая маска, либо мундштук, однако в дошкольном возрасте, как правило, используют лицевые маски, поскольку орально-моторная координация и готовность к сотрудничеству в этой возрастной группе варьируются. Хотя при введении препарата с помощью новой лицевой маски из вентилируемого (оснащенного специальными клапанами) небулайзера депозиция препарата в легких составляет 10–15%, ее эффективность сильно зависит от методики, и количество доставляемого препарата у маленьких детей варьируется в широком диапазоне [15]. Как отмечалось выше, плач усиливает инспираторный поток воздуха, что приводит к инертному столкновению частиц аэрозоля в глотке. Кроме того, утечка из маски значительно уменьшает депозицию препарата в легких. Как показало одно из исследований, из-за слабого прилегания маски депозиция может уменьшиться в 10 раз [8].

Это особенно важно, поскольку поначалу маленький ребенок может сопротивляться использованию маски. Поэтому родители и врачи часто предпочитают просто направлять струю аэрозоля из невентилируемого (бесклапанного) небулайзера в лицо ребенку — без маски и мундштука.

Такая методика приводит к значимому снижению вдыхаемой фракции препарата [16] и использовать ее не рекомендуется.

2.2. Дозирующие ингаляторы под давлением

Другим средством генерации аэрозоля для ингаляции являются дозирующий ингалятор под давлением (pMDI) [17]. В pMDI используется пропеллент под давлением для ускорения проталкивания через насадку дозатора суспензии (или раствора) препарата, который быстро расширяется («разбрызгивается»), образуя аэрозоль с воспроизводимым диапазоном ММАД. Однако если приложить pMDI непосредственно ко рту пациента, размеры и скорость не полностью распыленных частиц, выходящих из насадки дозатора, таковы, что приводят к значимому инерционному столкновению частиц на задней части глотки. Вместе с тем, при применении клапанной камеры (спейсера) (VHC, valved holding chamber) есть достаточно времени для образования аэрозоля, а его скорость существенно снижается, что повышает вероятность депозиции препарата в легких [18]. Как и небулайзеры, такие устройства выпускаются с мундштуком и лицевой маской, и решение использовать тот или иной вариант зависит от стадии развития ребенка, хотя большинству маленьких детей требуется VHC с лицевой маской.

Преимущества pMDI — это удобство и компактность, но перечень препаратов (бронходилататоры, антихолинергетики и ингаляционные кортикостероиды), доступных для применения с помощью pMDI у пациентов с МВ в настоящее время ограничен.

2.3. Жидкостные ингаляторы

Жидкостный ингалятор (SMI, slow mist inhaler) высвобождает аэрозоль медленно (в течение 1–2 секунд), тем самым снижая требования к координации при вдыхании препарата. Медленное высвобождение снижает и начальную скорость частиц, что теоретически уменьшает вероятность инерционного столкновения в верхних дыхательных путях и позволяет обойтись без спейсера [2].

Первоначально это устройство было разработано для взрослых пациентов, но

исследования с участием дошкольников показали, что дети младшего возраста тоже способны пользоваться таким устройством [19]. Однако поскольку в настоящее время для пациентов с МВ в лекарственной форме SMI выпускается только тиотропия бромид, едва ли в ближайшем будущем такая система генерирования аэрозоля будет широко применяться для дошкольников с МВ.

Основные тезисы: Большинство аэрозольных препаратов, выпускаемых в настоящее время для дошкольников с МВ, доставляют либо с помощью небулайзера, либо с помощью дозирующего ингалятора под давлением (pMDI).

Чтобы оптимизировать депозицию препарата в нижних дыхательных путях, необходимо использовать pMDI с клапанной камерой (спейсером).

У большинства дошкольников для введения аэрозольных препаратов следует использовать плотно прилегающую лицевую маску. Неплотное прилегание маски или введение препарата без маски методом «струя в лицо» приводит к очень низкой депозиции препарата в нижних дыхательных путях.

Конкретный случай

У двухлетней девочки с МВ без симптомов, которой назначена только заместительная ферментная терапия и витаминный комплекс ADEK, в посеве мазка из ротоглотки в клинике был выявлен рост *Pa.* С учетом доказанной возможности эрадикации в этой возрастной группе [20] принято решение о лечении ингаляционным тобрамицином и назначены ингаляции 300 мг раствора TOBI два раза в день с помощью небулайзера в течение 28 дней. В этой ситуации рекомендован небулайзер с постоянным выходом или небулайзер, усиливаемый вдохом, поскольку у такого маленького ребенка инспираторный поток скорей всего недостаточен, чтобы привести в действие небулайзер, активируемый вдохом. Пациентке рекомендовали использовать плотно прилегающую лицевую маску, поскольку она не может координировать дыхание через мундштук. Кроме того, родители должны постараться, чтобы при введении препарата ребенок спокойно и глубоко дышал, и им известно, что при введении препарата на фоне плача депозиция лекарственного средства в легких существенно снижается. Поскольку при ингаляционном введении тобрамицина часто возникают бронхоспазмы, была назначена также предварительная ингаляция бета-2-агониста через pMDI (маска) с клапанной камерой (спейсером). Лечение TOBI прекращено через 28 дней. Симптомы у девочки не появились, и повторный посев из ротоглотки через неделю после прекращения лечения антибиотиком показал только обычную микрофлору. Возобновлен регулярный микробиологический контроль.

Спустя два года у этого ребенка развился хронический влажный кашель. При исследовании посева из ротоглотки и бронхоальвеолярного лаважа был выявлен только метициллин-чувствительный *Staphylococcus aureus*, но кашель не разрешился, несмотря на лечение пероральными и внутривенными антибиотиками. С учетом появления хронических симптомов родителям предложили лечение дорназой альфа один раз в день или гипертоническим раствором хлорида натрия два раза в день. В данном случае ребенок получал дорназу альфа один раз в день. Последующее наблюдение показало, что кашель значительно уменьшился.

3 Применение аэрозольных препаратов у дошкольников с МВ

Почти нет данных о том, когда следует начинать лечение и в какой последовательности применять препараты у бессимптомных пациентов, у которых нет клинических проявлений заболевания легких или оно присутствует в легкой степени. У детей дошкольного возраста с затяжными симптомами или при ухудшении объективных показателей функции легких первая линия терапии состоит скорее в выявлении и лечении вновь возникших инфекций нижних дыхательных путей, чем в назначении ингаляционной терапии. Однако поскольку обусловленное МВ заболевание легких в этой группе начинается в первые годы жизни [21], следует учитывать роль раннего назначения аэрозольной терапии. В этом разделе мы рассмотрим данные о применении у маленьких детей с МВ основных аэрозольных препаратов: гипертонического раствора хлорида натрия, ингаляционных антимикробных препаратов, дорназы альфа, бронходилататоров, антихолинергетиков и ингаляционных кортикостероидов.

3.1. Гипертонический раствор хлорида натрия

Считают, что гипертонический раствор хлорида натрия (HTS, hypertonic saline) 7% NaCl масс./об., действует посредством гидратации жидкости и слизи на поверхности дыхательных путей в нижних дыхательных путях, тем самым способствуя мукоцилиарному клиренсу. Показано, что у детей старшего возраста (старше 5 лет) и у взрослых HTS уменьшает частоту обострений заболевания легких, но оказывает лишь умеренный полезный эффект на $ОФВ_1$ [22]. Однако при исследовании этого лекарственного средства в группе из 321 ребенка в возрасте 4–60 месяцев различия в частоте обострений заболевания легких не выявлены. При этом в небольшой подгруппе из 45 детей, которые прошли исследование функции легких в младенчестве, наблюдалось небольшое (+38 мл) улучшение показателя объема форсированного выдоха, измеренного за 0,5 с ($ОФВ_{0,5}$) [23]. Авторы предполагают, что это повышение $ОФВ_{0,5}$ может отражать реальное улучшение физиологического состояния легких в этой группе, но измерения спирометрических показателей в данном исследовании могли быть недостаточно чувствительными для выявления устойчивого эффекта терапии.

Эта гипотеза подтвердилась в одноцентровом промежуточном исследовании, в котором в качестве критерия эффективности использовали индекс очищения легких (ИОЛ) и выявили значимый лечебный эффект HTS [24]. Это стало стимулом для продолжения исследования «Гипертонический раствор хлорида натрия у дошкольников» (Saline Hypertonic in Pre-schoolers, SHIP) (www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02378467), где в качестве основного критерия эффективности используется ИОЛ и подчеркивается важность чувствительных показателей эффективности в дальнейших клинических исследованиях результативности применения аэрозольных лекарственных препаратов у дошкольников с МВ.

Основной тезис: Показано, что гипертонический раствор хлорида натрия снижает ИОЛ у дошкольников, но не оказывает влияния на частоту обострений, — возможно, это связано с неспособностью выявить эффекты лечения у дошкольников с помощью традиционных критериев эффективности.

3.2. Дорназа альфа

Дорназа альфа (рекомбинантная человеческая ДНКаза) — это препарат, обладающий муколитическими свойствами, который гидролизирует внеклеточную ДНК в слизи дыхательных путей, уменьшая вязкость слизи и способствуя мукоцилиарному клиренсу. Сведения о ее применении у детей в возрасте до пяти лет отсутствуют, однако есть убедительные данные для взрослых и детей старше пяти лет, которые можно экстраполировать на популяцию младшего возраста. Крупное рандомизированное контролируемое клиническое исследование (РКИ) с участием 968 взрослых и детей старше пяти лет показало, что применение дорназы альфа приводит к повышению $ОФВ_1$ приблизительно на 6% и снижает частоту легочных обострений на одну треть [25]. Такие же данные по повышению $ОФВ_1$ и снижению частоты легочных обострений были получены и в другом крупном РКИ с участием 474 детей в возрасте 5–11 лет. Важно отметить, что, как и для HTS, выявлено улучшение ИОЛ у детей при сохранении прежних спирометрических показателей [26]. Это позволяет предположить, что данный препарат может быть полезен детям с заболеванием легких на раннем этапе даже при нормальных показателях функции легких и отсутствии клинических симптомов.

На сегодняшний день нет опубликованных контролируемых клинических исследований эффективности дорназы альфа у детей младшего возраста, хотя в рандомизированном контролируемом исследовании с участием 24 младенцев (средний возраст 42 недели), опубликованном в кратком изложении, не выявлено различий по показателям функции легких или результатам КТ грудной клетки [27]. Несмотря на это, обоснована польза применения этого препарата в популяции детей до 5 лет, в которой у бессимптомных пациентов с МВ в возрасте до 2 лет отмечаются высокие концентрации внеклеточной ДНК в дыхательных путях [28]. Кроме того, этот препарат, по-видимому, хорошо переносится и его применение осуществимо на практике: анализ обширной регистровой базы данных показывает, что дорназа альфа хорошо переносится детьми от 3 месяцев до 5 лет [29]. Результаты исследований у детей старшего возраста, особенно тех, которые демонстрируют физиологическое улучшение без признаков заболевания легких по данным спирометрии, позволяют предположить, что такая терапия полезна для некоторых детей младшего возраста. Чтобы выяснить, в каких случаях маленьким детям с МВ показана эта терапия, нужны дополнительные исследования.

3.3. Ингаляционные антимикробные препараты

Ингаляционную антимикробную терапию применяют для лечения новой или хронической инфекции *Pa* у пациентов с МВ. Для этого класса препаратов проведено больше контролируемых клинических исследований с участием детей младшего возраста, чем для гипертонического раствора хлорида натрия или дорназы альфа. Что касается хронической инфекции *Pa*, в 1990-е годы проведено два первых плацебо-контролируемых рандомизированных контролируемых исследования, которые продемонстрировали эффективность ингаляционных антимикробных препаратов при МВ, хотя в некоторых центрах по лечению МВ (в частности, в Европе) на тот момент их применяли уже несколько лет.

Во-первых, двойное слепое перекрестное исследование с участием 71 молодо-

го взрослого с хронической инфекцией *Pa* показало, что применение 600 мг не содержащего консервантов исследуемого раствора тобрамицина для ингаляций (TIS) в течение 28 дней повышает $ОФВ_1$ на 4,3% и уменьшает плотность мокроты с *Pa* [30]. Во-вторых, исследование с участием 520 детей старшего возраста (>6 лет) и взрослых с хронической инфекцией *Pa* показало, что при применении ингаляционного TIS по схеме, при которой чередуются 28 дней терапии и 28 дней и без лечения, через 20 недель ОФВ1 повышается на 10%, а частота госпитализаций в связи с обострениями уменьшается на 26% [31].

В плацебо-контролируемом исследовании с участием 21 ребенка младше шести лет с впервые выявленным или промежуточным ростом *Pa* (рост до 12 месяцев до начала исследования) обнаружено, что 28-дневный курс лечения 300 мг TIS 2 р/сут приводит к 100%-й частоте микробиологического клиренса (эрадикации), о чем свидетельствуют пробы бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) [20]. Однако поскольку отбор проб БАЛ проводили через 24 ч после прекращения лечения TIS, когда в дыхательных путях еще обнаруживался остаточный тобрамицин, успех лечения мог быть переоценен. При дальнейшем мониторинге через 28 дней после окончания терапии у 2/8 пациентов, которые прошли лечение TIS, были получены положительные результаты посева из ротоглотки на Pa, но это количество все равно существенно ниже, чем 9/13 пациентов в группе плацебо.

Еще два антибиотика, традиционно применяемые для лечения хронической инфекции *Pa*, колистин и азтреонам, изучены в клинических исследованиях с участием детей старшего возраста и взрослых. Сравнение колистина с плацебо не проводилось, но было показано, что по эффективности в отношении улучшения функции легких после 4 недель лечения он уступает тобрамицину [32].

У пациентов старше 7 лет применение азтреонама повышает $ОФВ_1$ и качество жизни (при оценке в баллах), а также увеличивает время до назначения резервной антибиотикотерапии по сравнению с плацебо на фоне частой терапии TIS. Исследования эффективности этих антибиотиков для детей с хронической инфекцией *Pa* продолжительностью более 12 месяцев не проводились, и лишь немногие дети соответствовали этим критериям.

Кроме того, проводились исследования по эрадикации инфекции *Pa*, впервые выявленной в посевах из дыхательных путей, и большая часть полученных данных говорит о пользе TIS. В этих исследованиях участвовало больше маленьких детей, поскольку у них чаще выявляется первичная, а не хроническая инфекция *Pa*.

В первом плацебо-контролируемом исследовании эрадикации *Pa* у 22 детей, которым в течение 12 месяцев два раза в день ингаляционным путем вводили тобрамицин (80 мг раствора для внутривенного введения), в группе, получающей лечение, отмечена более высокая степень клиренса *Pa* [33]. Режим дозирования TIS уточняется в более позднем исследовании с участием 88 пациентов в возрасте старше 6 месяцев (37 пациентов были младше 6 лет), которое показало, что применение TIS дважды в день (300 мг раствора без консервантов) в течение 28 или 56 дней обеспечивает одинаково высокую степень микробиологического клиренса (93% и 66% через 1 месяц и через 2 года соответственно

после 28-дневной терапии) [34]. Более позднее исследование показало отсутствие полезного эффекта от добавления к этому протоколу эрадикации перорального ципрофлоксацина у детей в возрасте 1–12 лет [35].

Недавно опубликованные данные рандомизированного контролируемого исследования с участием детей младше 6 лет (www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01082367) показывают сходные проценты клиренса при 28-дневном лечении TIS и говорят о том, что своевременное выявление патогена и назначение лечения влияют на степень клиренса. Также показано, что применение ингаляционного колистина в сочетании с пероральным ципрофлоксацином в качестве адъюванта в течение 3 недель эффективно обеспечивает микробиологический клиренс у детей 2–18 лет через 23 месяца после лечения по сравнению с отсутствием терапии [36]. Наконец, открытое исследование ингаляционного введения азтреонама три раза в день детям в возрасте от 3 месяцев до 18 лет продемонстрировало сопоставимые уровни эрадикации (-75% через 4 недели после лечения и -50% через 28 недель после лечения), которые были одинаковыми в разных возрастных группах.

В целом данные по ингаляционным антибиотикам для лечения первично выявленной в посеве *Pa* у детей младшего возраста с МВ являются достаточно надежными, и можно сделать вывод, что они эффективны при хронической инфекции. Интересно отметить, что у дошкольников концентрация тобрамицина в сыворотке крови, измеренная после введения, варьируется в широком диапазоне [15]. Эти свидетельствует о непредсказуемости доставки лекарственных средств ингаляционным путем, особенно в этой возрастной группе, и для данного метода доставки маленьким детям лучше всего подходят препараты с широким терапевтическим индексом.

Основной тезис: Собраны убедительные доказательства эффективности ингаляционных антибиотиков для лечения инфекции Pseudomonas aeruginosa у детей дошкольного возраста.

3.4. Бронходилататоры

Данные о применении бронходилататоров (бета-2-агонистов или антихолинергических препаратов) при МВ ограничены, и такое применение имеет преимущественно биологическое обоснование. Для обусловленного МВ заболевания легких характерна прогрессирующая обструкция дыхательных путей, которую специалисты по респираторной медицине, как правило, лечат препаратами из группы бронходилататоров, назначая подавляющему большинству дошкольников с МВ бета-2-агонисты [37]. Такая практика имеет определенное обоснование, поскольку ответ на бронходилататоры и гиперреактивность бронхов подтверждены документально у детей старшего возраста с МВ, и при этом детям с МВ часто одновременно ставят диагноз астма [38]. Неясно, корректен ли этот диагноз, и дает ли эффект постоянное применение бронходилататоров. В принципе если проходимость пораженных заболеванием дыхательных путей поддерживается за счет бронхиального тонуса, теоретически возможно их спадание при введении бета-агонистов [39], но эти опасения ни разу не оправдывались в ходе клинических исследований.

Прочие биологически обоснованные показания к применению бета-агонистов включают профилактику вторичного

бронхоспазма, вызванного другими ингаляционными препаратами, повышение эффективности методик очищения дыхательных путей, повышение активности ресничек/мукоцилиарного клиренса (независимо от расширения бронхов) [40] и даже повышение активности гена CFTR [41]. Однако клинических данных, которые свидетельствуют о пользе широкого применения этих препаратов при МВ, недостаточно.

Недавно был выполнен обзор исследований, в которых изучали применение бета-2-агониста кратковременного действия (SABA, short acting beta-2-agonist) при МВ [42]. Было проведено только два исследования, в которых период последующего наблюдения превышал 2 недели, и ни одно из них не показало изменения спирометрических показателей или клинических исходов. Клинические исследования применения SABA у маленьких детей с МВ не проводились.

Позднее были проведены исследования применения ингаляционных антихолинергических препаратов у детей с МВ. Анализ объединенного массива данных II/III фазы исследования с участием 807 пациентов (23 — до 5 лет, 238 — 5–11 лет) показал значимое различие эффекта лечения по первичной конечной точке $ОФВ_1$, — площадь под кривой зависимости концентрации препарата в плазме крови от времени 0–4 часа составляла 2,62%. При этом изменения частоты обострений легочного заболевания или качества жизни отсутствовали [43]. Субгрупповой анализ этого исследования показывает, что пользу от этого препарата, скорей всего, получают пациенты старшего возраста (>12 лет), а также те, у кого изначально снижена функция легких, поэтому такое лечение едва ли подходит для детей дошкольного возраста.

В целом, данных о долгосрочных результатах применения аэрозольных бронходилататоров в литературе по МВ, и в частности в литературе о пациентах дошкольного возраста с МВ, недостаточно. Пробное введение аэрозольных препаратов (SABA) детям дошкольного возраста с симптомами бронхоспазма (то есть со свистящими хрипами при аускультации) обосновано, как и их введение в качестве премедикации детям с признаками бронхоспазма на фоне применения другого ингаляционного препарата (например, HTS). Однако рутинное назначение SABA всем маленьким детям с МВ, которое практикуется повсеместно, не обосновано в опубликованных источниках и не рекомендуется [44].

3.5. Ингаляционные кортикостероиды

Хотя биологическое обоснование прямого снижения эндобронхиального воспаления вызывает интерес, данных об эффективности рутинного применения ингаляционных кортикостероидов (ИКС) при МВ, не говоря уже об их применении у детей дошкольного возраста с МВ, по-прежнему слишком мало [45], хотя в одном из обзоров регистровой базы данных отмечается что у детей, получающих ингаляционный флутиказон, снижается частота ухудшения функции легких. Однако это лечение сопряжено с рисками, и, кроме известного и документально подтвержденного влияния на рост, опасения вызывает и тот факт, что у пациентов с МВ ингаляционные кортикостероиды могут повысить риск инфицирования *Pa* [47]. В действующем руководстве Американского фонда МВ не рекомендуется рутинное применение ингаляционных кортикостероидов у детей дошкольного возраста, поскольку доказательства их эффективности отсутствуют [44]. Несмотря на эти рекомендации, последние

регистровые данные свидетельствуют о том, что 16% американских пациентов с МВ в возрасте младше 3 лет и 31% американских пациентов с МВ в возрасте 3–5 лет назначают ИКС. Как отмечалось выше в связи с применением SABA, вести пациентов с перекрестным астматическим фенотипом на фоне МВ [38] очень сложно, особенно в дошкольном возрасте, поскольку невозможно оценить состояние ребенка с помощью спирометрии. Поскольку доказательства эффективности ИКС для этой группы отсутствуют, при назначении таких препаратов необходимо проанализировать соотношение рисков и пользы препарата, который имеет нетривиальный профиль побочных эффектов. Несомненно, следует избегать рутинного применения ИКС у бессимптомных пациентов дошкольного возраста.

Основной тезис: Доказательств эффективности повсеместного применения бронходалататоров и ингаляционных кортикостероидов у детей дошкольного возраста очень мало, хотя эти препараты широко применяются для лечения инфекций в этом возрасте.

4 Выводы

Как и для большинства других заболеваний у детей дошкольного возраста, существует очень мало опубликованных источников, подтверждающих определенные практические рекомендации по применению аэрозольных лекарственных препаратов у пациентов с МВ в этой возрастной группе. При этом все больший интерес вызывает количественная оценка ответа на эти виды терапии у маленьких детей, поскольку получены убедительные доказательства, что заболевание легких присутствует у пациентов с МВ задолго до появления клинических симптомов или ухудшения классических показателей спирометрии. Самые веские доказательства применения аэрозольных лекарственных препаратов в этой популяции получены для ингаляционного тобрамицина при терапии первичной инфекции *Pa*. Применение HTS для улучшения гидратации поверхности дыхательных путей и мукоцилиарного клиренса, по-видимому, оказывает физиологическое воздействие (хотя клиническое воздействие менее понятно), и в настоящее время проводится обширное клиническое исследование для его дальнейшего изучения. Оптимальные сроки для начала применения HTS или муколитиков, таких как дорназа альфа, у детей дошкольного возраста с МВ остаются неизвестными. Что касается чаще всего назначаемых при МВ бета-2-агонистов кратковременного действия (SABA), нет достаточных доказательств пользы от их рутинного применения [6], особенно у детей дошкольного возраста. Нет и доказательств эффективности рутинного применения ИКС в этой возрастной группе, и их назначения в отсутствие прямых показаний следует избегать.

Литература

[1] Labiris NR, Dolovich MB. Pulmonary drug delivery. Part I: physiological factors affecting therapeuticeffectiveness of aerosolized medications. British journal of clinical pharmacology. 2003;56:588–99.

[2] Newman SR Steed KR Reader SJ, Hooper G, Zierenberg B. Efficient delivery to the lungs of flunisolide aerosol from a new portable hand-held multidose nebulizer. Journal of pharmaceutical sciences. 1996;85:960–4.

[3] Edwards DA, Hanes J, Caponetti G, Hrkach J, Ben-Jebria A, Eskew ML, et al. Large porous particles for pulmonary drug delivery. Science. [10] 1997;276:1868–71.

[4] Zanen R Go LT, Lammers JW. Optimal particle size for beta 2 agonist and anticholinergic aerosols in patients with severe airflow obstruction. Thorax. 1996, 51:977–80.

[5] Amirav I, Newhouse MT. Deposition of small particles in the developing lung. Paediatric respiratory reviews. 2012;13:73–8.

[6] Chua HL, Collis GG, Newbury AM, Chan K, Bower GD, Sly PD, et al. The influence of age on aerosol deposition in children with cystic fibrosis. The European respiratory journal. 1994;7:2185–91.

[7] Amirav I, Borojeni AA, Halamish A, Newhouse MT, Golshahi L. Nasal versus oral aerosol delivery to the «lungs» in infants and toddlers. Pediatric pulmonology. 2014.

[8] Erzinger S, Schueepp KG, Brooks-Wildhaber J, Devadason SG, Wildhaber JH. Facemasks and aerosol delivery in vivo. Journal of aerosol medicine: the official journal of the International Society for Aerosols in Medicine. 2007;20 Suppl 1:S78–83; discussion S–4.

[9] Esposito-Festen J, Ijsselstijn H, Hop W, van Vliet F, de Jongste J, Tiddens H. Aerosol therapy by pressured metered-dose inhaler-spacer in sleeping young children: to do or not to do? Chest. 2006;130:487–92.

[10] Amirav I, Luder A, Chleechel A, Newhouse MT, Gorenberg M. Lung aerosol deposition in suckling infants. Archives of disease in childhood. 2012;97:497–501.

[11] Anderson PJ, Blanchard JD, Brain JD, Feldman HA, McNamara JJ, Heyder J. Effect of cystic fibrosis on inhaled aerosol boluses. The American review of respiratory disease. 1989;140:1317–24.

[12] Martin AR, Finlay WH. Nebulizers for drug delivery to the lungs. Expert opinion on drug delivery. 2015;12:889–900.

[13] Berg EB, Picard RJ. In vitro delivery of budesonide from 30 jet nebulizer/compressor combinations using infant and child breathing patterns. Respiratory care, 2009;54:1671–8.

[14] Lass JS, Sant A, Knoch M. New advances in aerosolised drug delivery: vibrating membrane nebuliser technology. Expert opinion on drug delivery. 2006;3:693–702.

[15] Clavel A, BoulameryA, Bosdure E, Luc C, Lanteaume A, Gorincour G, et al. Nebulisers comparison with inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis. 2007;6:137–43.
[16] Mansour MM, Smaldone GC. Blow-by as potential therapy for uncooperative children: an in-vitro study. Respiratory care. 2012;57:2004–11.
[17] Bell J, Newman S. The rejuvenated pressurised metered dose inhaler. Expert opinion on drug delivery. 2007;4:215–34.
[18] Nikander K, Nicholls C, Denyer J, Pritchard J. The evolution of spacers and valved holding chambers. Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery. 2014;27 Suppl 1:S4–23.
[19] Karnin W, Frank M, Kattenbeck S, Moroni-Zentgraf P Wachtel H, Zielen S. A Handling Study to Assess Use of the Respimat((R)) Soft Mist Inhaler in Children Under 5 Years Old. Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery. 2015;28:372–81.
[20] Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns JL, Rosenfeld M, Yunker A, et al. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2003,167:841–9.
[21] Sly PD, Brennan S, Gangell C, de Klerk N, Murray C, Mott L, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. American journal of respiratory and critical care medicine. 2009;180:146–52.
[22] Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CR Marks GB, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. The New England journal of medicine. 2006;354:229–40.
[23] Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L, Daniel S, Rowbotham R, McNamara S, et al. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial. Jama. 2012;307:2269–77.
[24] Subbarao P Stanojevic S, Brown M, Jensen R, Rosenfeld M, Davis S, et al. Lung clearance index as an outcome measure for clinical trials in young children with cystic fibrosis. A pilot study using inhaled hypertonic saline. American journal of respiratory and critical care medicine. 2013;188:456–60.
[25] Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. The New England journal of medicine. 1994;331:637–42.
[26] Amin R, Subbarao R Lou W, Jabar A, Balkovec S, Jensen R, et al. The effect of dornase alfa on ventilation inhomogeneity in patients with cystic fibrosis. The European respiratory journal. 2011,37:806–12.

[27] Castile R, Mueller G, Long F, Flucke R, Baker B, Clifford B. Effects of Nebulized recombinant Human Deoxyribonuclease (Dornase Alfa) in Infants with CF Evaluated Using Infant Pulmonary Function Testing and High resolution Computerized Tomographic Imaging of the Chest. Abstract 414. Ped Pulm. 2009;44:357.
[28] Kirchner KK, Wagener JS, Khan TZ, Copenhaver SC, Accurso FJ. Increased DNA levels in bronchoalveolar lavage fluid obtained from infants with cystic fibrosis. American journal of respiratory and critical care medicine. 1996;154:1426–9.
[29] McKenzie SG, Chowdhury S, Strandvik B, Hodson ME, Investigators of the Epidemiologic Registry of Cystic F. Dornase alfa is well tolerated: data from the epidemiologic registry of cystic fibrosis. Pediatric pulmonology. 2007;42:928–37.
[30] Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, Gibson RL, Harwood IR, Kravitz RM, et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. The New England journal of medicine. 1993;3 28:1740–6.
[31] Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. The New England journal of medicine. 1999;340:23–30.
[32] Hodson ME, Gallagher CG, Govan JR. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. The European respiratory journal. 2002;20:658–64.
[33] Wiesemann HG, Steinkamp G, Ratjen F, Bauernfeind A, Przyklenk B, Doring G, et al. Placebo-controlled, double-blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of Pseudomonas aeruginosa colonization in cystic fibrosis. Pediatric pulmonology. 1998;25:88–92.
[34] Ratjen F, Munck A, Kho R Angyalosi G, Group ES. Treatment of early Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. Thorax. 2010;65:286–91.
[35] Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, Khan U, Kulich M, Kronmal R, et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis. Archives of pediatrics & adolescent medicine. 2011;165:847–56.
[36] Valerius NH, Koch C, Hoiby N. Prevention of chronic Pseudomonas aeruginosa colonisation in cystic fibrosis by early treatment. Lancet. 1991;338:725–6.
[37] Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry; 2015 Annual Data Report. 2016.
[38] Balfour-Lynn IM, Elborn JS. «CF asthma»: what is it and what do we do about it? Thorax. 2002;57:742–8.
[39] Zach MS, Oberwaldner B, Forche G, PolgarG. Bronchodilators increase airway instability in cystic fibrosis. The American review of respiratory disease. 1985;131:537–43.

[40] Bennett WD. Effect of beta-adrenergic agonists on mucociliary clearance. The Journal of allergy and clinical immunology. 2002,110:S291–7.
[41] Vijftigschild LA, Berkers G, Dekkers JF, Zomer-van Ommen DD, Matthes E, Kruisselbrink E, et al. beta2-Adrenergic receptor agonists activate CFTR in intestinal organoids and subjects with cystic fibrosis. The European respiratory journal. 2016;48:768–79.
[42] Barry PJ, Flume PA. Bronchodilators in cystic fibrosis: a critical analysis. Expert review of respiratory medicine. 2017;11:13–20.
[43] Ratjen F, Koker R Geller DE, Langellier-Cocteaux B, Le Maulf F, Kattenbeck S, et al. Tiotropium Respimat in cystic fibrosis: Phase 3 and Pooled phase 2/3 randomized trials. Journal of cystic fibrosis. 2015;14:608–14.
[44] Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, Cannon CL, Clark K, Condren ME, et al. Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Pre-schoolers With Cystic Fibrosis. Pediatrics. 2016;137.
[45] Balfour-Lynn IM, Welch K. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2016:CD001915.
[46] Ren CL, Pasta DJ, Rasouliyan L, Wagener JS, Konstan MW, Morgan WJ, et al. Relationship between inhaled corticosteroid therapy and rate of lung function decline in children with cystic fibrosis. The Journal of pediatrics. 2008;153:746–51.
[47] Schmidt J, Davidson A, Seear M, Wong L, Peacock D, Gravelle A, et al. Is the Acquisition of Pseudomonas in Cystic Fibrosis Patients Increased by Use of Inhaled Corticosteroids? Unexpected Results from a Double Blind Placebo-controlled Study (abstract 318). Ped Pulm. 1997;23:293–4.
[48] Kendig EL, Wilmott RW. Kendig and Chernick's disorders of the respiratory tract in children. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2012

ГЛАВА 13

Проблемное поведение и страхи у детей дошкольного возраста, больных муковисцидозом

Авторы

Анна Элдертон (Anna Elderton), Ким ван де Лоо (Kim van de Loo), Труди Хевермanс (Trudy Havermans) и Дорис Штааб (Doris Staab)

Введение

Эта глава посвящена вопросу о том, как жить с муковисцидозом (МВ) в раннем возрасте, проблемам родителей и других родственников, а также поддержке со стороны бригады специалистов по МВ. В главе четыре части. В первой рассматривается, как принять диагноз и включить терапию в повседневный распорядок семьи. Во второй части рассказывается, как влияют на ребенка медицинские процедуры, и как можно поддержать детей с МВ и их родителей. В третьей описано, как заболевание МВ и его лечение влияет на нормальное развитие маленького ребенка. Четвертая часть освещает опасения, связанные с будущим, и их влияние на воспитание ребенка.

1 Как принять диагноз МВ

С годами родители проходят путь от новичка до эксперта по лечению МВ у своего ребенка. Недавнее исследование показывает, что до постановки диагноза более половины (20/38) родителей никогда не слышали о муковисцидозе [1]. Родители погружаются в мир медицинских терминов, которые трудно даже выговорить, не то что осмыслить. Сделать лечение МВ частью повседневной жизни и рассказать о диагнозе очень непросто. Как сказала одна мать:

«Иногда я стараюсь избегать некоторых людей, потому что не знаю, что им сказать, и при этом не разрыдаться».

Позднее некоторые родители вспоминают, что, сообщая другим о диагнозе, ограничились стандартной фразой, другие говорят, что рассказывали обо всем подробно, а третьи и вовсе предпочитают сохранить диагноз в тайне. Нет единственно верного способа рассказать о диагнозе, но важно, чтобы родители были уверены в правильности своего выбора.

Привыкание к диагнозу — это лишь начало долгого и непрерывного процесса обучения родителей [2]. Со временем у них возникает желание узнать больше и появляются новые вопросы о МВ у своего ребенка. Кроме специалистов по МВ основным источником информации, к которому обращаются почти все родители, становится интернет [1, 3], который помогает им более активно участвовать в принятии решений о лечении ребенка [1]. Однако важно помнить, что мало найти информацию, нужно еще уметь ее правильно интерпретировать. Недостоверная информация может породить стресс и конфликты между родителями

и профессионалами [3]. Интернет полезен, если он помогает родителям понять, что такое МВ, и как он может повлиять на их жизнь [3]. Важную роль в поддержке и просвещении семьи играет бригада специалистов по МВ.

Родителей часто волнует вопрос о том, какие симптомы являются проявлением МВ, а какие относятся к обычным детским болезням. Со временем, поддерживая связь со специалистами по МВ, они научаются различать первые и вторые симптомы и начинают понимать, как действовать в той или иной ситуации.

1.1. Медикализация воспитания ребенка

МВ — это прогрессирующее хроническое заболевание, которое — независимо от возраста и тяжести заболевания — требует ежедневного выполнения лечебных процедур, при этом течение заболевания непредсказуемо. Вполне понятно, что родители, ухаживая за ребенком с МВ, могут испытывать чувства тревоги, подавленности и беспомощности. При этом врачи требуют, чтобы они строго соблюдали режим терапии, необходимые гигиенические протоколы и остерегались бактериальных инфекций. Такие рекомендации оказывают давление на родителей, и они часто рассказывают, что стараются предотвратить инфекции, в частности *Pseudomonas aeruginosa*, и это вызывает еще большую тревогу [4].

«Я не впускаю людей в дом, даже если они слегка простужены».

«Я не позволю ребенку играть в песочнице».

У некоторых родителей профилактика инфекций превращается в навязчивую идею, и они прибегают к чрезмерным мерам предосторожности, чтобы избежать контакта с бактериями. Такое поведение оказывает нежелательное влияние на ребенка и их собственное состояние [4]. Например, если ребенку не только запрещают приближаться к стоячей воде в канавах или джакузи, но и не разрешают ему плавать в бассейне с хлорированной водой. Разумеется, важно научить ребенка мыть руки после туалета и перед едой, но это должны делать и здоровые дети.

Бригада специалистов по МВ должна давать обоснованные рекомендации по профилактике инфекций и побуждать родителей спрашивать, что можно и чего нельзя. Это помогает семье сохранить баланс между нормальным поведением и полноценной жизнью с МВ.

1.2. Психофизиологическая адаптация

На способность родителей справиться с плохими новостями, стрессовыми ситуациями и уходом за ребенком с МВ влияет множество факторов, в том числе подход к преодолению проблем. В литературе о психофизиологической адаптации к МВ описан весь спектр таких подходов — от активно-наблюдательно-оптимистического до пассивно-избегающе-подавляющего [5]. Стратегии активного преодоления включают поиск информации или поддержки и наблюдение за симптомами болезни у ребенка [5–7]. Пассивные стратегии включают отрицание отдельных аспектов болезни, отвлечение от проблем или самообвинение [5, 7]. Активные способы преодоления улучшают качество жизни при МВ, тогда как пассивные отрицательно влияют на приверженность лечению и психическое здоровье родителей [5, 7]. Так случается, когда родители стараются

не думать о МВ или других стрессовых факторах или начинают заедать или запивать проблемы. Это помогает адаптироваться на короткое время, но не спасает в долгосрочной перспективе. Бригада специалистов по МВ может помочь родителям найти более конструктивные стратегии психофизиологической адаптации, например, побуждая их задавать вопросы при посещении клиники, разговаривать с другими людьми и осмысливать сложные эмоции и сведения о МВ. Анализ способов психофизиологической адаптации и — при необходимости — вмешательство положительно сказываются на здоровье ребенка и родителей. Это одна из важных задач бригады специалистов по МВ.

Основной тезис: Анализ способов психофизиологической адаптации и оказание помощи — принципиально важная задача, нацеленная на предотвращение проблем в будущем.

2 Медицинские процедуры и исследования: как помочь ребенку и родителям перенести болезненные манипуляции

Европейские стандарты медицинской помощи детям с МВ включают ряд обязательных процедур. Некоторые из них, такие как ингаляции, прием таблеток и кинезитерапия, выполняются ежедневно, другие, такие как мазки из зева, достаточно часто, третьи, такие как забор крови или установка внутривенного катетера, — через более длительные промежутки времени. Обстановка и условия таких вмешательств отражаются на уровне стресса. Опыт травмирующих процедур в раннем детстве может оказывать долгосрочное влияние на качество жизни, а также на приверженность терапии в последующей жизни [8, 9].

Основной тезис: Лечение МВ включает инвазивные медицинские процедуры, и чтобы избежать негативного опыта рекомендуется использовать местные анестетики.

2.1. Венепункция

При МВ необходимо регулярно проводить процедуры, связанные с уколами, такие как венепункция для рутинного контроля состояния или установка внутривенного катетера для антибиотикотерапии. Эти манипуляции являются серьезным фактором стресса для ребенка и родителей [10].

2.1.1. Восприятие пациента

Дети обычно считают венепункцию самой страшной процедурой в больнице или клинике. То, как они переносят эту процедуру, зависит от возраста и пола, — кто-то держит себя в руках, кто-то старается отвлечься, кто-то плачет. Однако некоторые дети не способны справиться с собой и испытывают сильный страх, боль и стресс. Это мешает введению иглы, и иногда несколько взрослых вынуждены удерживать ребенка, а это мучительно для всех участников. Трудно отрицать, что иглы и венепункция не вызывают у детей приятных ощущений и заставляют пережить отрицательные эмоции.

Есть несколько фармакологических и нефармакологических методов, которые помогают ребенку перенести процедуру. В течение последних 25 лет хорошие результаты дает применение местных анестетиков, например EMLA® [11]. Несмотря на эти убедительные данные, во многих клиниках местные анестетики

при венепункции у детей до сих не введены в стандартную клиническую практику. В литературе описаны и вспомогательные методы, такие как охлаждающий спрей, ингаляция лавандового масла и развлечения или больничные клоуны, которые помогают отвлечь ребенка [12]. Мы обязаны попытаться использовать все методы, которые могут повлиять на восприятие процедуры ребенком.

«Я плакал, потому что у меня хотели взять кровь. Маме разрешили зайти, и, когда я увидел машинку для мыльных пузырей, и мне разрешили с ней поиграть, все стало хорошо».

2.1.2. Восприятие родителей

У многих родителей посещение больницы с ребенком вызывает тревогу. Между стрессом ребенка во время венепункции и тревогой взрослых существует прочная взаимосвязь, при этом большинство родителей стремятся присутствовать на венепункции, и почти все дети воспринимают это положительно. Плюсы присутствия родителей и их активной роли во время процедуры подтверждены многократно [13]. Интересно, что родители, которые освоили технику отвлечения и успокоения ребенка во время венепункции, считают эти методы полезными и во время процедуры чувствуют себя спокойнее, чем родители, не освоившие такие стратегии [14].

Следует отметить, что попытки родителей подбадривать ребенка могут повышать у него уровень стресса. В исследовании, проведенном при помощи видеосъемки, дети чаще замечали страх на лицах родителей, которые пытались их подбодрить, чем у тех, которые использовали приемы для отвлечения [15]. Необходимо объяснять родителям, как можно поддержать своего ребенка, не отзываясь при этом плохо о медиках (например, не стоит говорить: «какая злая медсестра»). Родительская поддержка важна для формирования стратегий преодоления проблем в будущем.

2.1.3. Восприятие медицинских работников

Инвазивные и болезненные медицинские процедуры — это стресс и для медицинских работников, особенно лечащих детей с хроническими заболеваниями. Интересно, что при венепункции поведение медиков влияет на стресс и психофизиологическую адаптацию детей больше, чем поведение родителей [16]. Исследования в области педиатрической онкологии показывают, что медсестры по собственной инициативе используют такие простые психологические приемы, как обучение, эмоциональная поддержка, активное или пассивное отвлечение внимания или подходы, предполагающие совместное участие [17]. Роль медицинской сестры-специалиста по МВ, которая успокаивает ребенка во время пугающей процедуры, неоценима.

2.2. Боязнь уколов

Нужно отличать боязнь уколов от обычного страха и тревоги, которые являются нормальной реакцией ребенка на инвазивную процедуру. В первую очередь это касается младенцев и детей дошкольного возраста, которые не понимают необходимости процедуры, поэтому определенный уровень тревоги — это нормальная реакция. При этом после особенно болезненных ощущений у некоторых детей развивается настоящая фобия, которая может сделать обычные исследования невозможными. Некоторые клиники в таких случаях применяют

для седации ингаляционный оксид азота [18] или вводят препараты назально или ректально.

Поскольку страх уколов может оказать негативное влияние на течение заболевания в долгосрочном аспекте и отражается на поведении в подростковом и взрослом возрасте, чрезвычайно важно предотвратить нежелательный опыт с неуправляемым стрессом [8, 9]. Болезненный страх уколов — это серьезное состояние. У детей младше 5 лет он требует вмешательства психолога и лечения с помощью, например, поведенческой терапии [19]. Кроме того, бригада специалистов по МВ должна использовать любую возможность, чтобы сделать рутинный анализ крови, когда ребенок находится под общей анестезией, например, во время бронхоскопии или другой процедуры.

2.3. Мазки из зева

Хотя мазки из зева не так болезненны, как венепункция, регулярное взятие мазков пугает некоторых детей. У многих детей эта процедура вызывает позывы к рвоте, а иногда и саму рвоту. Дети, имеющие неприятный опыт, возможно, потому, что их заставляли открыть рот силой, часто отказываются от этой процедуры, что негативно отражается на лечении заболевания. Дети пытаются убежать от врача, бьют родителей и персонал, стараются отсрочить процедуру и т. д. У такого ребенка может развиться фобия, подобная той, что описана в разделе о венепункции. В таких случаях тоже эффективна поведенческая терапия.

Таким образом, при лечении МВ неизбежны болезненные процедуры, вызывающие дискомфорт. Поскольку последующие реакции ребенка часто определяются первым опытом, важно позаботиться об обстановке: процедуру следует проводить в уже известном спокойном месте, выполнять манипуляции (или присутствовать на них) должны знакомые врачи и медсестры, родители — даже если они испытывают тревогу — должны находиться рядом с ребенком. При венепункции полезно применять местные анестетики (например, EMLA®). Важно порекомендовать родителям, как поддержать ребенка, чтобы он спокойно перенес неприятные процедуры. Это не только помогает ребенку, но и позволяет родителям чувствовать себя более уверенно. Примерно с трех лет дети стремятся контролировать ситуацию. Пусть ребенок скажет вам, куда ввести иглу или в какой момент взять мазок из зева (если это происходит в приемлемых временных рамках). К примеру, можно предложить ребенку, чтобы он дал команду, сосчитав до пяти, и тогда он будет гордиться собой.

Основной тезис: Знакомая обстановка, присутствие родителей, использование таких стратегий, как отвлечение внимания и успокаивание, уменьшают стресс от венепункции и предотвращают влияние медицинских процедур на нормальное поведение в долгосрочном аспекте.

3 Кризис двух лет и МВ

Один из этапов развития ребенка между младенчеством и дошкольным возрастом часто называют «кризисом двух лет», поскольку в этот период дети начинают активно возражать взрослым. Они могут отказываться есть ту или иную пищу, ложиться спать или одеваться. Приступы гнева, которые у некоторых детей вызывают задержку дыхания, не-

редко приводят к конфликтам между ребенком и родителями, что ставит под угрозу былую привязанность. При МВ такое поведение угрожает соблюдению режима и схемы лечения.

В этом разделе мы рассмотрим три аспекта развития, характерные для этого периода: 1) растущая мобильность, 2) развитие речи и 3) осознание себя. Конкретные проблемы для семей с МВ и для приверженности лечению проиллюстрированы высказываниями близких.

Основной тезис: Маленький ребенок проходит определенные этапы развития, включая растущую мобильность, осознание себя и овладение языком. Члены семьи нуждаются в информации и обучении, касающихся этих процессов развития при МВ.

3.1. Растущая мобильность

Когда малыш начинает ползать и ходить, все горды и счастливы. Однако в дальнейшем стремление ребенка исследовать все вокруг приветствуют далеко не все родители, — зачастую они оберегают ребенка, стараясь создать для него безопасную среду. При МВ этот вопрос стоит особенно остро, поскольку родители озабочены защитой от микробов и бактерий, о чем говорилось в разделе 1.1. Время и интенсивность взаимодействия детей и родителей зависят от характера и темперамента родителей и ребенка, предшествующего опыта и динамики семьи [20]. Растущая мобильность ребенка с МВ создает немало проблем, например, для кинезитерапии или во время еды [21–23].

«Наш малыш не желает сидеть за столом во время обеда, он хочет бегать вокруг!»

«Когда приходит время кинезитерапии, это мешает ей играть в саду с новым мячом».

Во втором примере для ребенка важны как кинезитерапия, так и игры, но большинство согласится, что активные игры на свежем воздухе предпочтительнее перкуссии перед телевизором. И все же для большинства молодых родителей важна приверженность лечению, и они чувствуют свою ответственность за соблюдение режима. Некоторые говорят, что чувствуют «осуждение» при посещении поликлиники, поскольку состояние здоровья ребенка во многом зависит от качества терапии. Эти родители как огня боятся весов, которые, как им кажется, покажут, хорошо ли они заботятся о своем ребенке.

Многие родители заранее готовят ребенка к тому, что будет дальше: «Поиграй еще пять минут, а потом будем делать ингаляцию» или «Обед будет готов через десять минут, поэтому через пять минут сходи в туалет и вымой руки». Это стандартные приемы воспитания любого ребенка, но для детей с МВ они должны включать элементы терапии заболевания. Постепенно они станут для ребенка нормой жизни. Однако, если у ребенка нет симптомов МВ, родители устают заставлять его сидеть спокойно во время процедур или переживают, что не дают ему спокойно поиграть.

«Бедняжка, у него МВ... пусть играет и радуется жизни... ведь сейчас он не кашляет, ничего страшного, если разок пропустит ингаляцию...»

Кроме того, информация в газетах и в интернете об опасности применения большого количества антибиотиков не только сбивает родителей с толку, но может

подтолкнуть их к неверному решению пропустить процедуру.

Порой родители боятся рассказать специалисту, что они время от времени пропускают процедуры из-за проблем с воспитанием. Бригада специалистов по МВ в свою очередь может сомневаться в приверженности лечению, но не решается спросить об этом прямо, боясь испортить отношения с родителями. Здесь нет простого решения, хотя лучший способ двигаться вперед — это открытый обмен информацией, эмпатия и понимание.

3.2. Речь

Второй аспект развития ребенка — это освоение языка. Вербальное общение позволяет освоить новые навыки, дети экспериментируют со словами, что помогает им лучше понимать мир и свое место в нем. Речевые навыки открывают для ребенка новые способы рассказать родителям о своих желаниях, физических и эмоциональных потребностях, а родителям позволяют донести до него требования и правила. Ограниченный словарный запас малыша быстро растет, и вот он уже может составлять фразы из двух-трех слов. Он еще не вполне понимает смысл каждого слова, что может породить недопонимание, и процесс обучения может отражаться на его взаимоотношениях с родителями. Например, при МВ многое должно быть сделано утром перед отправкой в школу или на работу.

«Не хочу есть! Не буду завтракать перед школой, я не голоден!»

«Не хочу делать ингаляцию!»

Ребенок говорит: *«Не хочу!»*, используя слова для выражения своих потребностей или желаний, и это может породить конфликт [21]. Чтобы решить проблему, можно перевести «нет» на язык эмоций, чтобы ребенок почувствовал, что родители его понимают.

«Я знаю, что тебе это не нравится, но давай сделаем это вместе».

Способность родителей переводить слова на язык эмоций зависит от их собственного воспитания и усвоенных навыков. Чтобы помочь ребенку преодолеть фрустрацию, можно замотивировать или отвлечь его:

«Понимаю, тебе не хочется делать ингаляцию, но пока ты ее делаешь, мы можем вместе посмотреть телевизор, и время пролетит незаметно!»

Как уже отмечалось в разделе о мобильности, при развитии вербальных навыков важно установить порядок, который оставляет время для разговоров и (желательно) сводит к минимуму споры.

3.3. Осознание себя

Третий аспект развития, связанный с важными неврологическими и психологическими изменениями, — это осознание себя, ощущение «я» как части этого мира. В раннем детстве все люди и вещи, окружающие ребенка, удовлетворяют его желания. Ребенок может сказать что-то вроде: «Том хочет новую машинку. Это я, я сам хочу машинку!». Это осознание самого себя чрезвычайно важно, именно оно в дальнейшем помогает человеку понять, кем он хочет стать, что делать и с кем быть.

Со временем мы увидим, как ребенок определяет себя по отношению к другим и как начинает сравнивать себя с

другими. При МВ он постепенно осознает, что отличается от братьев, сестер и сверстников, и это может вызвать у него гнев, тревогу или беспокойство (см. следующий раздел), но при этом и ощущение гордости:

«Смотри, как я хорошо прыгаю на батуте!»

«Я могу хорошо дышать и выдувать самые большие пузыри!»

Однако в 4 или 5 лет он может сказать:

«Я ненавижу все время кашлять...»

«Когда мне можно будет больше не принимать таблеток, как другие дети?»

«Я хорошо себя чувствую, зачем мне в больницу?»

«Сестра сказала, что я умру, если не буду принимать таблетки... Это правда?»

Так он начинает воспринимать себя как человека, больного МВ. И на этом этапе нужно помочь ему определиться. Он должен понять, что его жизнь не исчерпывается МВ, и при хорошем уходе и поддержке семьи и врачей, он сможет прожить значимую и полноценную жизнь.

Эти вопросы тревожат многих родителей, в том числе потому, что они опасаются сопротивления терапии [24]. Бригада специалистов по МВ может подготовить родителей, рассказывая им об этапах нормального развития ребенка и обсуждая вопросы, возникающие в связи с МВ.

Благодаря растущей мобильности, освоению речи и осознанию себя на этом этапе развития у ребенка появляется независимость, он начинает проявлять инициативу и активно познавать мир. Беспокойство по поводу привередливости в еде, ссоры из-за ингаляций и боязнь микробов в песочнице — это нормально. Принципиально важно обучать и информировать родителей заранее, поскольку именно в этот период закладываются основы для дальнейшего развития.

4 Тревога о будущем и воспитание ребенка

Этот раздел посвящен тревогам детей с МВ и их близких в дошкольные годы. В возрасте 3–5 лет жизненное пространство ребенка расширяется за пределы дома и дошкольных учреждений. Родители впервые доверяют уход за ребенком взрослым, которые не являются членами семьи. Как показывает раздел 3, этот переход могут сопровождать особые опасения, связанные с МВ, например, из-за контактов ребенка с другими детьми, которые кашляют и чихают, чистоты в дошкольных детских учреждениях и соблюдения персоналом режима и схемы лечения.

Основной тезис: МВ — это «семейный» диагноз: непрерывный процесс адаптации членов семьи к МВ влияет как на приверженность лечению, так и на психическое и физическое благополучие ребенка. Бригада специалистов по МВ должна помочь родителям сбалансировать терапевтические процедуры, соблюдение гигиены и нормальную жизнь.

4.1. Обсуждение диагноза с ребенком

Когда ребенок с МВ узнает о своем диагнозе и режиме лечения, это формирует его отношение к своему состоянию на долгие годы. Поэтому важно, чтобы с

раннего детства он получал точную информацию по возрасту. Порой членам семьи сложно решить, что, как и когда рассказать ребенку с МВ и его братьям и сестрам. Для 26 родителей в исследовании Песле (Pesle) и соавторов (2016) идеальный возраст, в котором можно рассказать ребенку, что он болен МВ, составлял в среднем 3,7 лет, при этом возраст участников варьировался в диапазоне от младенчества до 8 лет [25]. Кроме того, это исследование показало, что некоторые родители переоценивают представления ребенка о заболевании и о причинах посещения больницы.

4.2. Каковы представления детей дошкольного возраста о своем состоянии

Способность маленького ребенка понять, что такое болезнь или здоровье зависит от его когнитивного развития. Дети 3–5 лет мыслят эгоцентрически и сосредоточены на происходящем здесь и сейчас. Их представления о причинах болезни меняются, при этом они склонны к магическому мышлению, например: «Я кашляю, потому что не сказал "спасибо"». Для детей дошкольного возраста МВ — это скорее отдельный симптом, чем многофакторное состояние, и едва ли им под силу осознать незримые аспекты заболевания. Примерно к 4 годам, начиная осознавать себя, ребенок начинает интересоваться МВ, но ему сложно понять, что это хроническое состояние, и он задает вопросы вроде «Придется ли мне делать физиотерапию, когда я вырасту?».

Исследование, проведенное ранее, показывает, что более половины детей 4–6 лет понимают, что родились с МВ, но большинство из них не знает, сколько будет продолжаться лечение, и ни один из них не знает, что его легкие и поджелудочная железа поражены [26]. Это исследование выявило пробелы в понимании дошкольников, впрочем, нормальные для этого уровня развития. Задача бригады специалистов по МВ — помочь родителям правильно доносить до ребенка информацию о МВ, о пораженных зонах организма, о том, почему он заболел, о том, как ежедневные процедуры помогают поддерживать здоровье и о необходимости медицинских процедур. Мы знаем, что родители обычно выдают детям информацию по кусочкам и делают это постепенно, с учетом возраста ребенка и его способности к пониманию.

4.3. Влияние на братьев и сестер

Родители часто беспокоятся, как уход за ребенком с МВ отразится на его здоровых братьях и сестрах. Традиционно считалось, что хронические заболевания, особенно онкологические, негативно влияют на психологическое благополучие других детей в семье, поскольку им не хватает внимания родителей и общения со сверстниками вне школы.

Однако недавнее исследование показывает, что здоровые братья и сестры ребенка с МВ отразится на его качество жизни выше, чем их сверстники, у которых в семье нет детей с хроническими заболеваниями [27]. Кроме того, в этом же исследовании было обнаружено, что негативные аспекты МВ воспринимаются братьями и сестрами более остро, когда их брат или сестра, попавший в больницу или инфицированный *P. aeruginosa*, старше, чем они сами. Если здоровые дети посещают клинику или навещают брата/сестру в больнице, важно, чтобы медицинские работники общались с ними в доброжелательном, позитивном тоне, например, благодарили их за доброту и поддержку. И наконец, важно,

чтобы благополучие и качество жизни братьев и сестер больного рассматривались как составная часть терапии МВ.

4.4. Психическое здоровье родителей

В первые годы жизни ребенка родители и члены семьи постепенно адаптируются к эмоциональным, бытовым и социальным аспектам МВ. Известно, что родители дошкольника с МВ ощущают тревогу и депрессию в большей степени, чем остальное население [24, 28]. Международные руководства рекомендуют регулярно проводить скрининг и клиническую оценку психического здоровья родителей и оказывать надлежащую помощь при выявлении тревоги и депрессии [29].

Обычно в педиатрических клиниках не принято расспрашивать родителей об их психологическом состоянии, и, хотя предложение рассказать о нем, как правило, воспринимается положительно, поначалу люди часто нервничают. Важно, чтобы оценивая психологическое состояние родителей, специалист дал понять, что проблемы — естественная часть процесс адаптации к хроническому заболеванию ребенка, которое вносит определенные ограничения в его жизнь. МВ часто рассматривают как «семейный» диагноз: процесс постепенной и непрерывной адаптации семьи к МВ может повлиять как на приверженность лечению, так и на психологическое и физическое благополучие ребенка. Важную роль в поддержке родителей и обеспечении их благополучия играет бригада специалистов по МВ.

4.5. Планирование семьи и будущее

Появление в семье ребенка с МВ влияет на планы родителей иметь детей в будущем. В выборке из 124 матерей 67% решили не иметь второго ребенка с МВ, либо предохраняясь от беременности, либо прерывая ее, если заболевание выявлено на пренатальном скрининге. На подобные решения влияет количество уже имеющихся детей, но не влияет восприятие настоящего и будущего состояния ребенка с МВ, возросшая эмоциональная, бытовая и материальная нагрузка и возможные перспективы лечения в будущем.

Вероятно, на решения по планированию семьи повлияет неинвазивное пренатальное тестирование, и, скорей всего, женщины оценят возможность безопасно оценить состояние плода на ранней стадии. Важно, чтобы бригада специалистов по МВ была осведомлена о таких решениях и не навязывала семье свои взгляды и ценности. Чтобы помочь семье принять правильное решение, полезно направить родителей на консультацию к независимому генетику. При этом врачи должны уважать выбор родителей, касающийся пренатальной диагностики, прерывания беременности, использования репродуктивных технологий и желаемого количества детей в семье [31].

Основной тезис: Поддержка и недопустимость оценочных суждений со стороны специалистов по МВ и доступное генетическое консультирование помогают родителям принять правильное решение при планировании семьи.

Конкретный случай

У Сары и Джека есть дочь София 4,5 лет. В трехнедельном возрасте на скрининге новорожденных Софии поставили диагноз МВ. Сара и Джек научились жить с МВ и установили режим лечения. Поэто-

му лечение идет легко, за исключением небольшого кризиса в возрасте 2,5 года, когда София отказывалась от кинезитерапии. София хорошо переносила амбулаторные визиты в клинику, и научилась переносить анализы крови, когда родители отвлекали ее от происходящего. При последнем посещении клиники ее подготовили к первому КТ-сканированию, и она вела себя так хорошо, что заслужила диплом! Вскоре Сара должна была родить. Второй ребенок, Элла, зачат с помощью ЭКО. У Эллы нет МВ. Джек и Сара хорошо подготовили Софию к появлению младшей сестренки, и девочка с радостью ждала ее появления на свет.

Когда родилась Элла, София вначале с удовольствием играла с ней и помогала родителям. Спустя какое-то время София начала спрашивать: «Вы не забыли дать Элле креон?» «Почему Элле сегодня не делали кинезитерапию?» Сара и Джек не знали, что сказать, и стали отвлекать ребенка, избегая ответов на вопросы. София немного замкнулась, и родители решили, что она беспокоится за Эллу. Такая ситуация беспокоила Сару, которая чувствовала себя виноватой. София решила, что раз сестра не принимает креон, ей это тоже больше ни к чему, и стала отказываться от приема капсул.

Семья встретилась с психологом многопрофильной бригады, чтобы обсудить соблюдение режима лечения Софии и понять, как отвечать на ее вопросы. Психолог порекомендовал поговорить с Софией открыто и честно: объяснить, что Элла не больна МВ и не нуждается в приеме креона. Чтобы оставаться здоровой, ей нужно просто есть молочную смесь и много спать. Софии можно доступным языком объяснить, как МВ влияет на ее организм и для чего нужен креон. На какое-то время все это поможет продолжить прием креона. Психолог также предложил родителям обсудить их собственное отношение к МВ и понять, что мешало им рассказать Софии о ее заболевании.

5 Вывод

В этой главе освещены темы, важные при лечении детей с МВ в первые годы жизни: развитие ребенка, его взаимоотношения с родителями и поддержка бригады специалистов (см. также Таблицу 1). Особое внимание в главе уделяется типичным процессам и проблемам, с которыми сталкиваются члены семьи и бригада специалистов по МВ. Поскольку все пациенты и их семьи имеют разный опыт и индивидуальные потребности, бригада специалистов по МВ должна учитывать особенности конкретной семьи. Задача специалистов — обеспечивать поддержку семьи, объяснять, как преподнести информацию ребенку в доступной форме, способствовать выработке стратегий адаптации, поддерживать детей и родителей во время медицинских процедур и консультировать членов семьи по вопросам нормального развития ребенка и проблемам, связанным с МВ.

В задачи этой главы не входит рассмотрение дополнительных потребностей детей с коморбидными состояниями, когда МВ сочетается, к примеру, с аутизмом и дефицитом внимания или протекает на фоне значимых событий в молодой семье, таких как послеродовая депрессия, развод, потеря работы, переезд на новое место и т. д. Повседневная помощь молодой семье с МВ сложна и многообразна, но обычно это благодарная работа.

Поведение	Возраст	Влияние на лечение МВ	Что могут сделать родители	Какую поддержку может оказать бригада МВ
Растущая мобильность	С 1 года	Не желает спокойно сидеть во время кинезитерапии или ингаляций.	Выработать ежедневный режим лечения, создавая мотивацию для ребенка.	Рассказывать о нормальном развитии. Предлагать стратегии поведения, соответствующие возрасту ребенка.
Развитие речи — умение сказать «нет»	С 14 месяцев	Отказывается принимать креон.	Использовать ситуативные средства поощрения, которые стимулируют желание сотрудничать.	Предлагать стратегии поведения, соответствующие возрасту ребенка.
Растущая привередливость в еде	2,5 года	Отказывается от определенных пищевых продуктов или ест слишком маленькие порции.	Установить четкое время и правила приема пищи.	Предлагать стратегии поведения, соответствующие возрасту ребенка.
Страх или тревога из-за медицинских процедур, например, анализов крови, мазков кашля	С 2 лет	Страдает во время процедур, что создает проблемы для контроля и лечения МВ.	Быть рядом и помогать справиться со стрессом.	Обучать родителей использовать соответствующие стратегии поведения.
Растущее любопытство по поводу МВ и лечения	4 и 5 лет	Иногда родители не знают, что сказать ребенку.	Честно и открыто поговорить с ребенком, обсудить МВ и его лечение. Что такое МВ? Какие органы он поражает? Как люди заболевают МВ? И т. д.	Поддерживать родителей и членов семьи, объясняя, как в доступной форме преподносить информацию ребенку с МВ и и его братьям и сестрам.

Таблица 1. Развитие в первые годы жизни, позиция родителей и поддержка со стороны бригады специалистов по МВ

Литература

[1] Havermans T, Tack J, Vertommen A, Proesmans M, de Boeck K. Breaking bad news, the diagnosis of cystic fibrosis in childhood. Journal of cystic fibrosis. 2015;14:540–6.
[2] Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. The Journal of pediatrics. 2009;155:S73–93.
[3] Jessup M, Douglas T, Priddis L, Branch-Smith C, Shields L. Parental Experience of Information and Education Processes Following Diagnosis of Their Infant With Cystic Fibrosis Via Newborn Screening. Journal of pediatric nursing. 2016, 31:e233–41.
[4] Ullrich G, Wiedau-Gors S, Steinkamp G, Bartig HJ, Schulz W, Freihorst J. Parental fears of Pseudomonas infection and measures to prevent its acquisition. Journal of cystic fibrosis. 2002;1:122–30.
[5] Abbott J. Coping with cystic fibrosis. Journal of the Royal Society of Medicine. 2003;96 Suppl 43:42–50.
[6] Wong MG, Heriot SA. Parents of children with cystic fibrosis: how they hope, cope and despair. Child: care, health and development. 2008;34:344–54.
[7] Sheehan J, Hiscock H, Massie J, Jaffe A, Hay M. Caregiver coping, mental health and child problem behaviours in cystic fibrosis: a cross-sectional study. International journal of behavioral medicine. 2014,21:211–20.
[8] Jones T, DeMore M, Cohen LL, O'Connell C, Jones D. Childhood healthcare experience, healthcare attitudes, and optimism as predictors of adolescents' healthcare behavior. Journal of clinical psychology in medical settings. 2008;15:234–40.
[9] Kennedy RM, Luhmann J, Zempsky WT. Clinical implications of unmanaged needle-insertion pain and distress in children. Pediatrics. 2008;122 Suppl 3:S130–3.
[10] Ayers S, Muller I, Mahoney L, Seddon P Understanding needle-related distress in children with cystic fibrosis. British journal of health psychology. 2011;16:329–43.
[11] Zempsky WT. Pharmacologic approaches for reducing venous access pain in children. Pediatrics. 2008;122 Suppl 3:S140–53.
[12] Meiri N, Ankri A, Hamad-Saied M, Konopnicki M, Pillar G. The effect of medical clowning on reducing pain, crying, and anxiety in children aged 2–10 years old undergoing venous blood drawing — a randomized controlled study. European journal of pediatrics. 2016;175:373–9.
[13] Wolfram RW, Turner ED, Philput C. Effects of parental presence during young children's venipuncture. Pediatric emergency care. 1997;13:325–8.
[14] Bauchner H, Vinci R, Pearson C. Parental presence during procedures: satisfaction with care. Am J Dis Child. 1993;147:426.
[15] McMurtry CM, Chambers CT, McGrath PJ, Asp E. When «don't worry» communicates fear: Children's perceptions of parental reassurance and distraction during a painful medical procedure. Pain. 2010;150:52–8.

[16] Mahoney L, Ayers S, Seddon P. The association between parent's and healthcare professional's behavior and children's coping and distress during venepuncture. Journal of pediatric psychology. 2010;35:985–95.
[17] Weinstein AG, Henrich CC. Psychological interventions helping pediatric oncology patients cope with medical procedures: a nurse-centered approach. European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society. 2013;17:726–31.
[18] Kanagasundaram SA, Lane LJ, Cavalletto BR Keneally JR Cooper MG. Efficacy and safety of nitrous oxide in alleviating pain and anxiety during painful procedures. Archives of disease in childhood. 2001;84:492–5.
[19] Ward CM, Brinkman T, Slifer KJ, Paranjape SM. Using behavioral interventions to assist with routine procedures in children with cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis. 2010;9:150–3.
[20] Douglas T, Green J, Park J, Turkovic L, Massie J, Shields L. Psychosocial characteristics and predictors of health-care use in families of young children with cystic fibrosis in Western Australia. Journal of paediatrics and child health. 2016;52:34–9.
[21] Powers SW, Mitchell MJ, Patton SR, Byars KC, Jelalian E, Mulvihill MM, et al. Mealtime behaviors in families of infants and toddlers with cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis. 2005;4:175–82.
[22] Sheehan J, Massie J, Hay M, Jaffe A, Glazner J, Armstrong D, et al. The natural history and predictors of persistent problem behaviours in cystic fibrosis: a multicentre, prospective study. Archives of disease in childhood. 2012;97:625–31.
[23] Ernst MM, Johnson MC, Stark LJ. Developmental and psychosocial issues in cystic fibrosis. Pediatric clinics of North America. 2011;58:865–85, x.
[24] Ward C, Massie J, Glazner J, Sheehan J, Canterford L, Armstrong D, et al. Problem behaviours and parenting in pre-school children with cystic fibrosis. Archives of disease in childhood. 2009;94:341–7.
[25] Pesle A, Houdouin V, Garguilo M, Gerardin M, Delaisi B, MunckA. What level of understanding do pre-school age children screened for cystic fibrosis have of their disease? Journal of Cystic Fibrosis:S101.
[26] Harbord MG, Cross DG, Botica F, Martin AJ. Children's understanding of cystic fibrosis. Australian paediatric journal. 1987,23:241–4.
[27] Havermans T, Wuytack L, Deboel J, Tijtgat A, Malfroot A, De Boeck C, et al. Siblings of children with cystic fibrosis: quality of life and the impact of illness. Child: care, health and development. 2011;37:252–60.
[28] Quittner AL, Goldbeck L, Abbott J, Duff A, Lambrecht R Sole A, et al. Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of The International Depression Epidemiological Study across nine countries. Thorax. 2014;69:1090–7.

[29] Quittner AL, Abbott J, Georgiopoulos AM, Goldbeck L, Smith B, Hempstead SE, et al. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. Thorax. 2016,71:26–34.
[30] Dudding T, Wilcken B, Burgess B, Hambly J, Turner G. Reproductive decisions after neonatal screening identifies cystic fibrosis. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2000;82:F124–7.
[31] Sawyer SM, Cerritelli B, Carter LS, Cooke M, Glazner JA, Massie J. Changing their minds with time: a comparison of hypothetical and actual reproductive behaviors in parents of children with cystic fibrosis. Pediatrics. 2006;118:e649–56.

ГЛАВА 14

Подсластить пилюлю: как давать лекарства маленьким детям с муковисцидозом

Авторы

Ханна Батчелор (Hannah Batchelor), Антония Хаг (Antonia Hug) и Эндрю Лилли (Andrew Lilley)

Введение

При ведении пациентов с муковисцидозом (МВ) применяется много лекарственных препаратов. В этой главе рассматриваются их типы и цели применения и рассказывается, как давать лекарства маленьким детям с МВ.

При ведении пациентов с МВ используются средства профилактики и лечения инфекций, а также бронходилататоры и муколитики для дыхательной системы. Кроме того, для устранения причин мальабсорбции из-за недостаточности поджелудочной железы часто требуется заместительная терапия ферментами поджелудочной железы (PERT) и прием витаминов. Мальабсорбция, характерная для МВ, может препятствовать всасыванию многих лекарственных препаратов.

При назначении лекарственных препаратов детям дозу часто рассчитывают на основании массы тела или роста пациента и корректируют по мере его роста. Нередко при таких расчетах на детей экстраполируют данные, полученные для взрослых, предполагая, что анатомия и физиология ребенка соответствует таковой для взрослого. Для больных МВ рекомендуется соблюдать меры предосторожности, поскольку при этом заболевании изменяются пути абсорбции. Кроме того, некоторые препараты, в том числе антибиотики, у больных МВ быстрее выводятся почками, что требует повышения дозы (и иногда более частого приема).

Важно внимательно наблюдать за детьми с МВ, чтобы убедиться, что они получают надлежащую дозу. Так для терапевтического эффекта антимикробных препаратов им нужны более высокие дозы по сравнению с лицами, не больными МВ. Лекарственные препараты необходимы для терапии многих аспектов МВ. Скорей всего, вашему ребенку придется принимать много лекарств, и расписание их приема будет достаточно сложным. Некоторые родители и лица, осуществляющие уход, используют специальные трекеры, которые подсказывают время приема и дозу каждого препарата. Обычно они имеют форму еженедельника, и в интернете есть множество приложений, пригодных для этой цели. Одним из примеров приложения и печатной версии можно найти здесь http://www.mymedschedule.com.

Известно, что лекарственные препараты для детей долгие годы незаслуженно обходили вниманием из-за ограниченного объема рынка для этой категории пациентов. Маленьким детям необходимы лекарственные формы с гибким подбором дозы. Для младенцев и детей до-

школьного возраста самым популярным вариантом являются жидкости и суспензии. Жидкие препараты удобны для точного подбора дозы, и родителям/лицам, осуществляющим уход, легко с ними обращаться, но они часто имеют неприятный вкус. Замаскировать вкус жидкого лекарства непросто, и иногда маскировка вкуса может снизить эффективность препарата, нарушая его абсорбцию.

В 2007 году регулирующие органы Европы и США приняли решение, что разработка любого нового лекарственного препарата должна включать разработку рецептуры для детей. Для любого нового препарата, созданного после 2007 года, нужно представить план создания приемлемых форм для этой целевой группы. Это означает, что производитель должен предусмотреть выпуск форм, подходящих для детей. При этом рассчитывать на появление таких форм для препаратов, представленных на рынке до 2007 года, не приходится, поскольку производителям невыгодно разрабатывать рецептуру для педиатрии.

Лекарственные препараты выпускаются в различных формах, включая таблетки, капсулы, жидкости для приема внутрь, ингаляторы, назальные спреи и аэрозоли. В этой главе рассматриваются некоторые виды лекарственных препаратов и проблемы, связанные с их использованием. Ниже дан ряд советов, касающихся приема лекарств с неприятным вкусом.

1 Как давать лекарства маленьким детям: проблемы и их решение

1.1. Пероральные препараты

Многие лекарственные препараты предназначены для приема внутрь, поскольку это самый удобный путь для ребенка и родителей/лиц, осуществляющих уход. Однако есть масса проблем, связанных с неприятным вкусом жидких лекарств (например, антибиотиков), слишком большим размером таблеток, и большим количеством капсул (например, PERT), которые требуется принимать при МВ.

Схемы приема пероральных препаратов бывают различными. Продолжительность приема составляет от нескольких дней до гораздо более длительных периодов. Принимать лекарство нужно либо во время еды, либо натощак, кроме того, варьируется время приема каждой дозы. Важно, чтобы бригада медицинских работников дала четкие рекомендации по режиму приема и дозировке препарата.

Если ребенку назначен жидкий препарат с неприятным вкусом, можно предложить заесть или запить его чем-то вкусным. Лучше всего избавиться от неприятного привкуса помогают холодная еда и напитки, например, ледяная вода.

Чтобы замаскировать неприятный вкус лекарств, в них добавляют вкусоароматические вещества, однако эти добавки могут сделать вкус еще хуже. Препараты разных производителей могут иметь разный вкус, и порой ребенок предпочитает одну торговую марку другой. Чтобы уменьшить частоту развития кариеса, производители стараются избавляться от сахара, который добавлялся в препа-

раты ранее, и такие лекарства отличаются на вкус от тех, что содержат сахар. Так был снят с продажи Флоксапен™, который представляет флуклоксациллин с добавлением сахара. Его исчезновение очень огорчило семьи Великобритании, где этот антибиотик часто назначают для профилактики. Родители считают, что Флоксапен™ обладал куда лучшим вкусом, чем другие препараты. Когда производитель из коммерческих соображений снимает с продажи конкретные препараты, это может стать ударом для пациентов с МВ, поэтому разработчики препаратов и регулирующие органы должны активно участвовать в предотвращении таких ситуаций.

Если лекарство нужно принимать натощак, а ребенок просит заесть его чем-то съедобным, рекомендуется дать ему как можно меньше пищи, чтобы не снизить эффективность препарата. Если дать лекарство вместе с едой, это замедляет опорожнение желудка, что может привести к отсрочке действия препарата. Кроме того, существует риск связывания лекарственного вещества с компонентами пищи, что снижает степень абсорбции. В первую очередь это касается антибиотиков, которые дают с молоком, поскольку кальций из молока может связывать действующее вещество, препятствуя его абсорбции. Для улучшения вкуса часто рекомендуют давать вместе с лекарством яблочное пюре или яблочный сок, однако они не всегда есть под рукой. В каждом случае следует проконсультироваться с фармацевтом, чтобы убедиться, что определенные продукты сочетаются с конкретным лекарственным препаратом.

Чтобы давать ребенку лекарство с неприятным вкусом, родители/лица, осуществляющие уход, могут сделать следующее:

- Поискать то же лекарство, выпускаемое под иными торговыми марками, с другими вкусоароматическими добавками или подсластителями, которые могут больше понравиться ребенку. Одна аптека не всегда закупает разные бренды, поэтому нужно проверить, где можно приобрести аналог нужного лекарства по рецепту.
- Если ребенок уже большой, возможно, удастся заменить жидкий препарат на твердую форму, что помогает свести неприятные вкусовые ощущения к минимуму. Потренироваться можно на конфетах без сахара. Ребенку предлагают положить конфету на язык, проглотить ее и запить полным стаканом воды. Ни в коем случае не следует давить на ребенка, поскольку все дети разные. У одних это получается уже в три года, другим сложно это сделать даже в шестнадцать. При этом чрезвычайно важно хвалить и поддерживать ребенка.
- Использовать оральный шприц. Жидкость направляют на заднюю часть языка, чтобы свести контакт с вкусовыми сосочками к минимуму и уменьшить неприятные ощущения.
- Стимулировать положительное отношение к лекарственным препаратам у родителей/лиц, осуществляющих уход, чтобы они не испытывали стресса или отторжения, давая лекарства ребенку. Как показывает опыт, со временем все маленькие дети привыкают даже к самым невкусным препаратам. Однако это не всегда легко, и родителям полезно обсудить эту проблему со специалистами по МВ, убедиться в правильности своих действий.

- Использовать награды и поощрения. Не стоит поощрять ребенка после каждого приема лекарств, поскольку их очень много, но можно делать это, скажем, раз в неделю. К примеру, для поощрения маленьких детей можно использовать настенный плакат с наклейками.

Лекарственные препараты, прием которых проблематичен, включают:

- Суспензии антибиотиков: в продаже есть торговые марки, в которых лучше замаскирован металлический привкус. Чтобы выяснить, есть ли такие варианты в вашем регионе, поговорите со своим фармацевтом или с бригадой специалистов по МВ. Более концентрированные препараты позволяют уменьшить объем, необходимый маленькому ребенку.

- Солевой раствор — важная составляющая терапии большинства пациентов, но дети не любят его из-за неприятного вкуса. Его можно добавлять в бутылочку со смесью для младенцев или смешивать с небольшим количеством сока для детей постарше. Помогает и переход на таблетированную форму, которая полностью маскирует вкус. Введение солевого раствора младенцам бывает весьма проблематичным, и в этом случае надлежащее восполнение соли в жаркую погоду обеспечивает пероральная регидратация.

- Детям с МВ необходимы витаминные препараты. Обусловленная МВ недостаточность поджелудочной железы может влиять на всасывание жирорастворимых витаминов, особенно A, D, E и K. Из-за сниженной абсорбции суточные дозировки витаминов для ребенка с МВ должны быть выше, чем для здоровых детей.

- В продаже появляются мультивитаминные препараты, специально предназначенные для больных МВ, например, ADEK. Чтобы улучшить всасывание, в ADEK используют формы жирорастворимых витаминов, смешиваемые с водой. Обычно этот препарат включает также витамин C и комплекс витаминов группы B, а также другие витамины и цинк для дополнения рациона питания. При этом состав и дозировку витаминных препаратов определяют с учетом возраста пациента и стадии заболевания. Мультивитаминные препараты сокращают количество принимаемых таблеток, что упрощает жизнь ребенку и родителям. Препарат ADEK-плюс выпускается в виде жевательных таблеток, удобных для маленьких детей. Такие препараты для больных МВ — отличный вариант для младенцев и маленьких детей, хотя они имеют сравнительно высокую цену.

Конкретный случай: прием ферментов (Антония Хаг)

Хотя мои воспоминания туманны, мне не забыть, как будучи еще совсем малышкой, я принимала лекарства с каждой едой. Давая мне ферменты, родители были весьма изобретательны. Они прятали гранулы в самые разные продукты, которые легко проглотить, — в йогурт, в мягкий пудинг или в пюре. Диагноз муковисцидоз мне поставили в четыре месяца.

Таким образом, прием таблеток всегда был частью моей жизни. Я помню и терпение, с которым мои родители, бабушки и дедушки готовили для меня еду, стараясь использовать мои любимые ингредиенты, поскольку прием пищи всегда вызывал у меня сильные боли в животе. Нет единого способа помочь маленькому ребенку принимать ферменты, но можно сделать вот что:

- быть терпеливым;
- найти мягкие продукты, которые легко проглотить, и которые любит ребенок;
- спрятать гранулы так, чтобы ваш малыш забыл об их существовании.

Впрочем, для родителей и маленьких детей, больных МВ, есть спасительное средство под названием «яблочный мусс». Благодаря консистенции и вкусу яблочный мусс облегчает прием ферментов и может помочь маленьким пациентам с МВ, которые отказываются принимать капсулы, таблетки и другие препараты, которые будут их постоянными спутниками в течение всей жизни. Еще лучше яблочное пюре, которое имеет кисловатый вкус, что помогает ферментам добраться до тонкого кишечника в неизменном состоянии. Но это средство подходит не каждому. Некоторые рассказывают, что их ребенок предпочитает кетчуп, яблочный соус с шоколадной крошкой или картофельное пюре. Не пожалейте времени на эксперименты, и как только вы найдете то, что нравится вашему малышу, используйте это. В моем случае это был ванильный йогурт, и я люблю его по сей день, хотя мне больше не нужно прятать в нем ферменты.

1.2. Препараты для ингаляций

Некоторые лекарства доставляются в легкие с помощью ингаляционного устройства, которое обеспечивает введение препарата в виде порошка или тонкой дисперсии этого порошка. Альтернативным вариантом является распыление раствора, которое превращает его в аэрозоль.

Если лекарственный препарат вводится с помощью ингалятора, родители/лица, осуществляющие уход, должны четко следовать инструкциям бригады специалистов. Многие лекарственные препараты, вводимые с помощью дозирующего ингалятора (MDI, metered-dose inhaler), подобны тем, что используются при бронхиальной астме. Такая терапия нужна не всем пациентам с МВ и назначается при определенной клинической картине после осмотра специалистом.

С помощью ингалятора обычно вводят бронходилатационные препараты. Типовой ингалятор представляет собой маленький аэрозольный баллончик, который приводится в действие пациентом. Чтобы препарат не скапливался в полости рта и в горле, а попадал в легкие, нужно использовать ингалятор со спейсером. Ингаляционные бронходилататоры обычно начинают действовать в течение 20 минут, а полезный эффект может сохраняться четыре-шесть часов.

Правильной методике пользования ингалятором обучает бригада медицинских работников. Пациенты любого возраста должны использовать MDI со спейсером (если это ингалятор традиционного типа).

Ниже описана методика использования обычного спейсера, каких много на рынке. Бригада медиков дает конкрет-

ные инструкции для соответствующего устройства:

1) Встряхивают ингалятор.

2) Помещают ингалятор в спейсер.

3) При использовании маски ее помещают на нос и рот ребенка. Строгая герметичность не требуется, поскольку слишком плотное прижатие вызывает у ребенка дискомфорт.
   а. Делают одно впрыскивание в спейсер.
   б. Позволяют ребенку дышать с обычной частотой и глубиной в течение ~30 секунд.
   в. Если нужны дополнительные впрыскивания, повторяют действия, начиная с п. 1.

4) Если маску не используют, помещают мундштук спейсера в рот ребенка, так, чтобы зубы не препятствовали потоку воздуха.
   а. Делают одно впрыскивание в спейсер.
   б. Дают ребенку сделать 5 спокойных вдохов.
   в. Если нужны дополнительные впрыскивания, повторяют действия, начиная с п. 1.

5) После ингаляции стероидов ребенок должен прополоскать рот.

1.3. Небулизируемые препараты

Многие виды лекарственных препаратов можно доставлять с помощью небулайзера, в том числе антимикробные препараты, гипертонический раствор хлорида натрия и муколитики, такие как дорназа альфа.

Многие антимикробные препараты, применяемые для лечения острых или хронических инфекций, обладают побочными эффектами. Особое беспокойство вызывает длительное применение аминогликозидов для лечения псевдомонадных или микобактериальных инфекций. При многократных курсах внутривенной терапии препарат может накапливаться во внутреннем ухе, вызывая нарушения слуха, и оказывать нежелательное воздействие на почки. Введение этих препаратов с помощью небулайзера помогает снизить эти риски.

За последние десять лет небулайзеры стали более удобными и совершенными. На смену традиционным устройствам компрессорного типа, при использовании которых введение препарата может продолжаться до одного часа, пришли автоматизированные адаптивные устройства, такие как iNeb™. При правильном использовании с их помощью можно ввести нужную дозу препарата за несколько минут. Если таким образом вводится только один препарат, который надо вдыхать в соответствующие моменты времени, это улучшает его депозицию в легких и повышает приверженность лечению.

Маленькие дети, особенно младенцы, не способны использовать такие автоматизированные устройства, управляемые дыханием. Хотя использование традиционных компрессоров с лицевыми масками создает дополнительные трудности, это единственный вариант. Важно, чтобы маска не давила на лицо малыша, поскольку это может вызвать у него стресс, что приведет к несоблюдению режима лечения в дальнейшем. Сначала нужно дать младенцу познакомиться с маской и привыкнуть к тому, что ее надевают на лицо. Как только он привыкнет надевать маску, надо постепенно приучить его к потоку воздуха, а потом добавить лекарственный препарат. При

таком подходе может потребоваться несколько недель, прежде чем родители и ребенок полностью освоят процедуру, поэтому важно поддерживать их усилия, сохраняя позитивный тон.

Муколитики — это препараты, которые разжижают слизь в дыхательных путях, что упрощает ее откашливание из легких. Для лучшего эффекта их вводят непосредственно в легкие. Обычно это делают с помощью небулайзера, который для наилучшего эффекта преобразует лекарственный препарат в мелкие капли, проникающие глубоко в легкие. Родители/лица, осуществляющие уход, могут не заметить выраженного ответа на муколитическую терапию, и, чтобы обеспечить приверженность лечению, необходимо убедить их, что это долгосрочное вложение в дальнейшее благополучие.

В Великобритании в качестве муколитика для детей с МВ широко применяется дорназа альфа (торговое наименование Пульмозим®). Обычно этот препарат вводят раз в день, не позднее чем за час до кинезитерапии, хотя некоторым детям достаточно вводить его через день. Частота введения определяется бригадой специалистов по МВ после оценки состояния пациента. Большинство родителей/лиц, осуществляющих уход, стараются давать этот препарат в одно и то же время суток. Выработка привычек — ключ к соблюдению режима и схемы лечения. Если доза пропущена, не следует вводить двойную дозу в следующий прием.

1.4. Препараты для внутривенного введения

Внутривенные (в/в) препараты — это жидкие растворы, которые вводятся непосредственно в кровоток через трубочку, подсоединенную к игле. Обычно их вводят медицинские работники в больнице и иногда на дому, а в некоторых случаях — родители/лица, осуществляющие уход, — в соответствии с четкими указаниями и после надлежащей подготовки.

В соответствии с современными стандартами медицинской помощи многие дети с МВ не нуждаются во внутривенной антибиотикотерапии в дошкольном возрасте. Для тех, кому требуется в/в терапия, длительные курсы могут улучшать результаты лечения, и нужно проявлять особую осторожность, чтобы избежать токсичности. Если требуются аминогликозиды, следует помнить, что тобрамицин применяют один раз в сутки.

2 Что такое приверженность лечению?

Известно, что нагрузка на пациентов с МВ высока. Как бы родители/лица, осуществляющих уход, ни старались соблюдать схему лекарственного лечения, всегда бывают ситуации, когда приходится нарушать режим терапии. Изредка случается пропускать прием препаратов. Даже в условиях больницы не все пациенты получают каждую дозу лекарства. На самом деле, если пациент получает более 80% назначенных доз, это отличный показатель. Чтобы обеспечить приверженность лечению, которая достижима в семье занятых людей, бригада медицинских работников должна поддерживать партнерские отношения с родителями/лицами, осуществляющими уход, и открыто обсуждать любые возникающие проблемы.

Клинические результаты и общее состояние пациента напрямую связаны с соблю-

дением режима лечения. Придерживаться такого режима помогает заведенный порядок, когда лечение становится частью повседневной жизни. Чтобы установить распорядок, оптимальный для конкретной семьи, требуется время, особенно при смене терапии. Медицинские работники должны понимать, что утро, когда все заняты, — это сложное время, а в выходные дни и в отпуске обычный режим дня нарушается, и все это отражается на приверженности лечению.

Понятно, что проблемы будут возникать по мере развития ребенка. Примерно в два года многие дети начинают сопротивляться терапии, либо их поведение меняется так, что это влияет на соблюдение режима лечения. Все дети разные, но есть стратегии, которые помогают соблюдать режим и схему лечения. Важно, чтобы родители не опускали руки, когда ребенок отказывается принимать лекарства, и продолжали терпеливо настаивать на своем. Сложно обеспечить полную приверженность лечению.

3 Выводы

Бригада специалистов по МВ должна работать в тесном контакте с родителями/лицами, осуществляющим уход, чтобы гарантировать, что дети по возможности постоянно получают оптимальную терапию.

Для разработки специальных лекарственных форм для детей появились новые стимулы, а при выпуске любого нового препарата следует доказать, что он подходит детям. Такое изменение нормативных требований означает, что в будущем появятся лекарства с вкусом, более приемлемым как для детей, так и для их родителей/лиц, осуществляющих уход. Сейчас есть тенденция перехода от жидких препаратов, вкус которых проблематичен из-за горечи, которую нужно замаскировать так, чтобы лекарство нравилось детям, к безвкусным лекарственным препаратам. Эти безвкусные препараты, вероятно, будут выпускаться в форме вскрываемых капсул с гранулами, просто гранул или минитаблеток достаточно мелких, чтобы ребенок мог проглотить их и не подавиться. Конечная цель — обеспечить возможность смешивания назначенной дозы с любой едой, которой захочется ребенку, чтобы повысить шансы соблюдения режима терапии.

А пока такие препараты не появились, важно поддерживать родителей/лиц, осуществляющих уход, помогая им правильно давать детям назначенные препараты.

Литература

Рекомендации по приему ряда лекарственных препаратов приводятся на сайте Medicines for Children http://www.medicinesforchildren.org.uk.

Рекомендации по применению антибиотика флуклоксациллина с неприятным вкусом даны по ссылке https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/research/research-areas/improving-palatability-of-flucloxacillin.

ГЛАВА 15

Необычные осложнения у детей дошкольного возраста, больных муковисцидозом

Авторы

Элке де Вахтер (Elke De Wachter), Лена Хьельте (Lena Hjelte) и Сайел Делманс (Siel Daelmans)

Введение

В этой главе освещены необычные осложнения у детей дошкольного возраста, больных МВ. Часть из них обусловлена непосредственно МВ. Такие осложнения могут оказаться первой манифестацией МВ в этой возрастной группе и должны стать для врачей поводом для назначения потовой пробы и генетического анализа. Необычные осложнения у дошкольников с МВ могут вызывать и определенные виды терапии, поэтому при их назначении нужно контролировать состояние пациента. Наконец, у дошкольников с МВ может развиться заболевание, не связанное с МВ, а просто характерное для этого возраста. Следует по возможности избегать вирусных инфекций, которые повышают риск образования колоний золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*) и грамотрицательных бактерий, и по возможности их необходимо избегать. Ниже приводятся рекомендации по иммунизации и другим стратегиям профилактики.

1 МВ-обусловленные осложнения у детей дошкольного возраста

1.1. Псевдосиндром Барттера и синдром солевого истощения

1.1.1. Патофизиология и клинические проявления

Псевдосиндром Барттера — это необычное осложнение МВ в результате избыточной потери электролитов с потом, часто сочетающейся с их потерей через желудочно-кишечный тракт из-за повторяющейся рвоты или диареи [1–5]. Истощение электролитов и жидкости, в частности низкая концентрация натрия в сыворотке крови, активирует ренин-ангиотензиновую систему (РАС), приводя к вторичному гиперальдостеронизму, который является основным движущим фактором процесса. Высокая концентрация альдостерона стимулирует обмен электролитов в почечных канальцах, приводящий в результате к секреции калия и реабсорбции воды, натрия, хлоридов и бикарбонатов, что вызывает гипохлоремический, гипокалиемический метаболический алкалоз [1–3].

При псевдосиндроме Барттера концентрация хлоридов в моче низка в отличие от синдрома Барттера, при котором концентрация хлоридов в моче повышается, поскольку они выводятся почками. Это МВ-обусловленное осложнение в основ-

ном наблюдается у детей до 2,5 лет и часто обнаруживается еще до диагностики МВ [1–5]. Выявление псевдосиндрома Барттера у дошкольника говорит о том, что его первопричиной является МВ. Даже после постановки диагноза МВ, псевдосиндром Барттера может развиваться повторно [1–3, 5]. У младенцев с МВ псевдосиндром Барттера встречается в 20% случаев. При этом он наблюдается и у детей старше 4 лет и даже у подростков и взрослых [4].

Псевдосиндром Барттера может протекать в подострой или хронической форме, при этом хроническое состояние часто не имеет выраженных проявлений [1, 5]. При подострой форме обычно наблюдается более выраженная гипонатриемия [1]. Такой синдром солевого истощения может спровоцировать острая инфекция [5]. Кроме того, инициирующим фактором может стать перегрев и повышенное потоотделение [6].

При физикальном обследовании клинические проявления обезвоживания у пациентов с истощением солей при МВ менее очевидны, чем у членов контрольной группы [1]. Несмотря на активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышенное артериальное давление наблюдается редко [1, 5].

1.1.2. Как поставить диагноз?

При лабораторном исследовании выявляют гипонатриемию (<134 ммоль/л), гипохлоремию (<100 ммоль/л), гипокалиемию (<3,4 ммоль/л) и/или алкалоз (бикарбонатемия >27 ммоль/л) [1]. Иногда наблюдается повышенная концентрация мочевины и креатинина (преренальная острая почечная недостаточность). Часто повышается активность ренина и альдостерона [1, 2]. Анализ мочи показывает сниженное выделение хлорида и натрия, что говорит о внепочечной причине потери электролитов [2].

При гипохлоремическом алкалозе на фоне чрезмерного потоотделения дифференциальная диагностика помимо псевдосиндрома Барттера включает синдром Барттера, применение диуретиков, первичный гиперальдостеронизм и стойкую рвоту (пилорический стеноз).

При изолированной гипонатриемии необходима дифференциальная диагностика с синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADHH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion) [1].

1.1.3. Как лечить?

При хронической и не выраженной клинической картине псевдосиндрома Барттера необходимо ежедневное пероральное введение солей. При подострой форме псевдосиндрома Барттера требуется восполнение жидкости и электролитов парентеральным путем с применением растворов, обогащенных натрием, хлоридом и калием [1]. Кроме того, нужно выявлять и купировать причины, вызывающие это состояние, в частности инфекции.

1.1.4. Как избежать?

Детям с МВ недостаточно солей, которые содержатся в обычном рационе питания, грудном молоке или детской смеси. Рекомендуется дополнительно вводить хлорид натрия в количестве 3 ммоль/кг/сутки (1 ммоль хлорида натрия = 58 мг поваренной соли), и увеличивать его до 5–6 ммоль/кг/сутки при перегреве (жаркий климат, занятия спортом) [1]. Псевдосиндром Барттера может возникать у пациентов с МВ и на фоне приема

достаточного количества соли. Рекомендуется регулярный скрининг на сывороточную гипоэлектролитемию. Полезен и скрининг на низкое содержание хлорида и/или натрия в моче, особенно у пациентов с повышенным риском.

1.1.5. Возможные осложнения синдрома истощения солей

Если пропустить псевдосиндром Барттера, нарушения электролитного баланса могут вызывать серьезные осложнения в виде судорог, тетании, гиповентиляции, снижения сердечного выброса, аритмии и даже летального исхода [4]. Задержка CO_2 может быть связана не только с заболеванием легких, но и с гипербикарбонатемией [1].

Стойкое истощение хлорида натрия может вызывать нарушения развития и должно учитываться при недостаточности роста и развития у дошкольников [1,7]. Некоторые авторы предполагают, что нарушения электролитного баланса при МВ дополнительно увеличивают плотность и вязкость слизи, повышая риск рецидивирующих легочных инфекций [1].

Основной тезис: Младенцам и маленьким детям с МВ необходимо дополнительное введение солей, поскольку им недостаточно солей в обычном рационе питания. При этом дополнительное введение солей не может полностью предотвратить псевдосиндром Барттера.

1.2. Холестаз у детей дошкольного возраста

1.2.1. Патофизиология и клиническая картина

Конкретных мутаций CFTR, с которыми связано наличие и тяжесть обусловленного МВ заболевания печени (CFLD, CF liver disease), не выявлено. Однако недавно была описана новая мутация CFTR c.3871G>T, проявляющаяся в виде холестаза, при котором первоначальная клиническая картина напоминает атрезию желчевыводящих путей [8]. В другом сообщении о случае заболевания предполагается связь с мутацией R117H 5T [9].

В гепатобилиарной системе ген CFTR экспрессируется исключительно в холангиоцитах. Считают, что нарушение проводимости хлорных каналов приводит к образованию обезвоженного уплотненного секрета, который блокирует внутрипеченочные желчные протоки, что вызывает прогрессирующий перипортальный фиброз. Задержка токсичных желчных кислот вызывает избыточную выработку коллагена, приводящую к перибилиарному фиброгенезу. В большинстве случаев прогрессирование от очагового до мультилобулярного билиарного цирроза печени занимает много лет. Тем не менее у некоторых пациентов быстро развивается мультилобулярный цирроз печени с портальной гипертензией и редко — печеночной недостаточностью. У большинства пациентов мультилобулярный цирроз печени не развивается.

Самым ранним заболеванием печени при МВ является холестаз у новорожденных. Это редкое осложнение насчитывает 0,6–0,7% всех случаев неонатального холестаза [10, 11]. Обычно он возникает в первые три недели жизни и бывает полным или неполным. Полный холестаз можно ошибочно принять за атрезию желчевыводящих путей [12, 13]. Эти наблюдения говорят о том, что длительная желтуха по крайней мере у некоторых пациентов вызвана главным образом обструкцией внепеченочных желчных протоков сгущенной желчью, что, веро-

ятно и приводит к стазу внутрипеченочной желчи. CFLD остается третьей по распространенности причиной смерти у больных МВ [14].

Около 50% случаев холестаза новорожденных при МВ встречается одновременно с мекониевым илеусом и необходимостью в парентеральном питании. Исход у пациентов с МВ при наличии неонатального холестаза варьируется от полного выздоровления в течение первых месяцев жизни в большинстве случаев до редких случаев раннего развития печеночной недостаточности и летального исхода [11]. Одновременное наличие мекониевого илеуса, по-видимому, не связано с развитием CFLD.

Помимо холестаза новорожденных, встречается поздний вторичный холестаз, связанный с лечением такими антибиотиками как флуклоксациллин, комбинированные препараты амоксициллина и клавулановой кислоты и эритромицин, что случается и у лиц, не больных МВ [15]. Данные о повышенной склонности к медикаментозно-индуцированному холестазу у больных МВ по сравнению с лицами, не больными МВ, отсутствуют.

Основные тезисы: Самым ранним заболевнием печени при МВ является холестаз у новорожденных. CFLD обычно начинается в раннем детстве.

Истинную частоту и распространенность CFLD трудно оценить из-за отсутствия единого надежного метода диагностики.

1.2.2. Как поставить диагноз?

При наличии клинической картины холестаза новорожденных при МВ повышается общий и прямой билирубин, может присутствовать гепатомегалия и пониженное содержание пигментов в кале, из-за чего холестаз иногда ошибочно принимают за атрезию желчевыводящих путей. У всех младенцев с длительной конъюгационной желтухой необходимо исключать муковисцидоз. Необходимо регулярно проводить обследование на выявление гепатомегалии, которая является самым распространенным проявлением CFLD. УЗИ верхнего отдела брюшной полости и анализы крови для оценки биохимических показателей функции печени должны выполняться ежегодно.

1.2.3. Как лечить?

Единственный доступный метод лечения, который замедляет прогрессирование CFLD — это назначение урсодезоксихолевой кислоты (UDCA), хотя нет убедительных доказательств того, что такая терапия изменяет естественное течение заболевания, предотвращая смерть или необходимость в пересадке печени [16]. UDCA — это нетоксичная экзогенная гидрофильная желчная кислота, которая обладает желчегонными, гепатопротективными и иммуномодулирующими свойствами. Лечение UDCA нацелено на улучшение секреции желчи путем уменьшения вязкости желчи и изменения состава желчных кислот. Есть сведения о том, что она положительно влияет на биохимические показатели функции печени, экскреторную функцию печени, гистологию печени и статус эссенциальных жирных кислот.

Начальная рекомендуемая доза UDCA составляет 20 мг/кг в сутки [14]. При этом исследования показывают, что наиболее эффективная доза UDCA составляет 20–30 мг/кг массы тела/сутки, что выше, чем дозы, назначаемые при других заболеваниях печени. Это количество разбивается на два или три приема. Лечение начинают

сразу после постановки диагноза CFLD. Этот препарат хорошо переносится. Для проверки эффективности UDCA через 3 и 6 месяцев после начала терапии оценивают показатели холестаза и цитолиза и при необходимости увеличивают дозу. Основным побочным эффектом является диарея. В этом случае обычно достаточно уменьшить дозу. При холестазе новорожденных иногда показано хирургическое вмешательство — для удаления осадков из внепеченочного панкреатического дерева путем промывания желчных протоков физиологическим раствором.

1.2.4. Как избежать?

До сих пор нет метода, который позволяет избежать холестаза новорожденных или других проявлений CFLD. В будущем эффективное лечение CFLD должно сочетать в себе устранение основного нарушения и снижение воспаления.

1.3. Камни в почках у детей дошкольного возраста

1.3.1. Патофизиология и клиническая картина

Нефрокальциноз и уролитиаз у пациентов с МВ встречается значительно чаще, чем в контрольных группах сверстников [17, 18]. Эта патология чаще всего выявляется у подростков и молодых взрослых с МВ, но встречается и в дошкольном возрасте.

В большинстве случаев камни представляют собой оксалат кальция. При этом патофизиология их образования до сих пор является предметом споров. Биохимический анализ мочи пациентов с МВ (как при наличии, так и в отсутствие камней) часто показывает гиперкальциурию, гипероксалурию, гиперурикурию, гиперфосфатурию и гипоцитратурию, при этом анализ плазмы крови обычно показывает низкую степень фосфатемии и высокую — урикемии.

Существуют различные патофизиологические теории образования камней, при этом предполагается, что механизм их образования является многофакторным [17, 18]:

- Гипероксалурия из-за высокой абсорбцией оксалата в тонком кишечнике присутствует у 20–70% пациентов с МВ. У этого есть две гипотетические причины. Первая заключается в том, что нарушение всасывания при МВ приводит к большому количеству свободных жирных кислот в кишечнике. Кальций связывается преимущественно с этими липидами, а не с оксалатом, поэтому в кишечнике остается больше «свободного» оксалата, что способствует его абсорбции. Другая гипотеза предполагает, что в кишечной флоре пациентов с МВ из-за длительного применения антибиотиков отсутствует Oxalobacter formigenes. Эти грамотрицательные анаэробные бактерии расщепляют оксалат. В отсутствие этих микроорганизмов повышается накопление оксалата в ЖКТ, что может положить начало оксалурии.
- Гиперурикурия, также часто наблюдаемая у пациентов с МВ, способствует появлению оксалатно-кальциевых камней. Предполагается, что к их образованию приводит сочетание потребление большого количества белков, высокие дозы ферментов поджелудочной железы (содержащих пурин) и эндогенное повышение выработки мочевой кислоты у пациентов с МВ.

- Цитраты в мочевыводящих путях ингибируют образование кальциевых камней в почках. Гипоцитратурия часто отмечается у пациентов с МВ, однако ее точный механизм неизвестен.

- Гомеостаз кальция у пациентов с МВ претерпевает изменения при дефиците витамина D, приводящем к гипокальциурии, которая защищает от образования камней в почках. Изредка у пациентов с МВ встречает гиперкальциурия, которая может способствовать образованию камней в почках при наличии других факторов риска. Такое бывает при интоксикации витамином D, которая описана далее. Помимо этой ятрогенной причины, механизм, лежащий в основе гиперкальциурии, неизвестен [8]. Теоретически причина может заключаться в применении антибиотиков, например в одновременном приеме цефтазидима и триметоксазола, провоцирующем проксимальную тубулопатию, сопровождающуюся гиперфосфатурией, и активацию паратиреоидного гормона, что и приводит к гиперкальциурии.

- Связь мутаций CFTR в почках и нефрокальциноза точно не известна, но может играть дополнительную роль [17].

- Сопутствующим фактором может стать низкий объем мочи из-за чрезмерного потоотделения и потери жидкости в кишечнике в сочетании со сниженным потреблением жидкости.

В 50% случаев уролитиаз проявляется болью в животе или коликами, часто сопровождающимися гематурией [18]. У детей дошкольного возраста с МВ камни в почках встречаются редко, но нельзя упускать эту возможность из виду. Первым признаком часто бывает инфекция мочевыводящих путей. Риск повторного возникновения камней в почках в первый год составляет 10% [18].

1.3.2. Как поставить диагноз?

Диагноз ставится на основе анамнеза и физикального обследования. У детей дошкольного возраста главным признаком может быть инфекция мочевыводящих путей при наличии или в отсутствие классических симптомов дизурии или лихорадки.

При исследовании осадка мочи может быть выявлена гематурия, а биохимический анализ мочи может показать описанные выше отклонения, которые являются прогностическими факторами образования камней. Подтвердить диагноз можно с помощью медицинской визуализации — эхографии, рентгенографии или КТ-сканирования органов брюшной полости. Поскольку все обусловленные МВ камни являются рентгеноконтрастными, рентген органов брюшной полости можно использовать для последующего наблюдения.

Для анализа состава камней в почках всю мочу необходимо собирать через фильтр. При наличии камней в почках у детей необходимо исключить основное заболевание, поскольку в большинстве случаев камни — это проявление патологии метаболизма. При обнаружении оксалатно-кальциевых камней следует подозревать МВ.

1.3.3. Как лечить?

Для консервативного лечения камней в почках применяются нестероидные про-

тивовоспалительные препараты [18]. В некоторых случаях камни можно извлечь с помощью эндоскопии или экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии (ЭУВЛТ).

1.3.4. Как избежать?

Основной профилактикой камней в почках является надлежащая гидратация. У лиц с повышенным риском следует ограничить потребление экзогенного натрия, а также употребление продуктов, содержащих оксалаты (шпинат, ревень, орехи, чай, клубника, зерновые). При наличии гипоцитратурии вариантом лечения является дополнительное потребление цитратов. При гиперкальциурии можно рассматривать тиазидные диуретики.

Основной тезис: Камни в почках у дошкольников с МВ встречаются редко, но чаще, чем у детей, не больных МВ.

2 Осложнения у ребенка дошкольного возраста с МВ, обусловленные терапией

2.1. Интоксикация витаминами A и D

2.1.1. Общие сведения

В большинстве стран жирорастворимые витамины назначают в виде мультивитаминных препаратов с фиксированным составом (например, Аквадекс® (Aquadeks®) содержит 800 МЕ витамина D, 9000 МЕ витамина A, 50 МЕ витамина E и 500 мкг витамина K на одну таблетку). Однако не во всех странах эти препараты есть в наличии или покрываются страховкой. Кроме того, стандартная дозировка не позволяет учитывать индивидуальные потребности. Чтобы решить эту проблему, применяют монопрепараты этих витаминов. Однако применение неподходящей формы или дозировки витаминов может привести к угрожающим жизни состояниям. Интоксикация витаминами при МВ в основном, связана с передозировкой и чаще возникает из-за неправильной формы безрецептурных добавок. Применение витаминов рассматривается более подробно в главе 5.

2.1.2. Гипервитаминоз D и интоксикация витамином D

Гипервитаминоз D имеет место, когда сывороточные концентрации витамина D превышают 100 нг/мл или 250 нмоль/л [19]. Сывороточные концентрации витамина D выше 150 нг/мл или 375 нмоль/л ассоциируются с интоксикацией витамином D [19]. Клинические проявления интоксикации витамином D — плохой аппетит, потеря массы тела, рвота, боль в животе, запор, полиурия или полидипсия — являются результатом гиперкальциемии. В тяжелых случаях наступает угрожающее жизни обезвоживание и сердечная недостаточность [20].

Диагноз интоксикация витамином D ставят при очень высоких сывороточных концентрациях 25(OH) витамина D, низких значениях ПТГ, гиперкальциемии при нормальном или повышенном уровне фосфора и нормальной или пониженной щелочной фосфатазе. Отношение кальций/креатинин в моче обычно повышено. При хронической интоксикации витамином D кальций откладывается в почках, что приводит к нефрокальцинозу, который можно обнаружить на УЗИ [21].

Лечение интоксикации витамином D состоит в немедленном исключении экзогенных источников. Первая линия терапии — это внутривенное введение физиологического раствора, которое

улучшает гидратацию, повышает скорость клубочковой фильтрации и обеспечивает выведение кальция. Чтобы усилить выведение кальция, можно добавлять петлевые диуретики. При стойких симптомах гиперкальциемии полезны глюкокортикоиды, которые снижают выработку и активность $1,25(OH)_2$ витамина D, вследствие чего уменьшается всасывание кальция в тонком кишечнике. Бисфосфонаты также успешно снижают сывороточные концентрации кальция, но их следует применять с осторожностью из-за тяжелых побочных эффектов [22].

2.1.3. Гипервитаминоз А и интоксикация витамином А

В отличие от интоксикации витамином D, описываемые в литературе случаи интоксикации витамином А встречаются реже. Интоксикация добавками, содержащими витамин А, вызывает поражения кожи (шелушение, трещины и крайняя сухость), общую слабость, миалгии, артралгии, нечеткость зрения, анорексию с тошнотой и рвотой. При наличии головной боли следует подозревать идиопатическую внутричерепную гипертензию, приводящую к серьезным осложнениям, если интоксикация витамином А не выявлена [23]. Хронический гипервитаминоз А может привести к фиброзу печени и снижению минеральной плотности костей. Интоксикацию витамином А вызывают не только повышенные дозы его экзогенных источников. При распространенном заболевании печени снижение концентрации ретинолсвязывающего белка на фоне регулярного приема витамина А приводит к интоксикации. В этих случаях необходимо снизить дозировку витамина А [7].

Лечение интоксикации витамином А начинают с устранения экзогенных источников. В качестве поддерживающей терапии помогают регидратация и анальгезия. При повышенном внутричерепном давлении требуется ацетазоламид [23].

Даже при исключении экзогенного источника жирорастворимых витаминов, липофильные витамины могут запасаться в жировой ткани, что может пролонгировать их токсическое действие на срок до нескольких месяцев. У дошкольников (и пациентов старшего возраста), принимающих витаминные монопрепараты, рекомендуется регулярный контроль сывороточных концентраций витаминов, особенно А и D.

Основной тезис: Жирорастворимые витамины могут вызывать интоксикацию с необратимыми осложнениями, поэтому необходим контролировать их сывороточную концентрацию.

2.2. Синдром Кушинга, вызванный ингаляционными стероидами в комбинации с терапией, взаимодействующей с Cyp3A4

2.2.1. Патофизиология

Ятрогенный синдром Кушинга — хорошо известное осложнение длительного применения системных кортикостероидов. Ятрогенный синдром Кушинга, вызванный ингаляционными, интраназальными и наносимыми на кожу стероидами, встречается реже. В нормальном состоянии ингаляционные стероиды поступают в системный кровоток благодаря бронхиальной абсорбции. Эта часть кортикостероидов метаболизируется преимущественно цитохромом P450 печени, а именно Cyp3A4, что впоследствии снижает их системный эффект.

Одновременное применение ингибиторов Cyp3A4 снижает расщепление

стероидов печенью, что приводит к повышению концентрации стероидов в системном кровотоке, способствуя развитию синдрома Кушинга.

Известны случаи быстрого развития синдрома Кушинга у пациентов с МВ, получающих ингибиторы CYP3A4 и ингаляционные или местные стероиды [24, 25]. Чаще всего наблюдается взаимодействие с противогрибковыми препаратами, такими как итраконазол, флуконазол и вориконазол, и с макролидами, такими как кларитромицин и рифампицин, которые являются ингибиторами Cyp3A4 (в их число не входит азитромицин, который не ингибирует действие CYP3A4).

У пациентов с заболеванием печени синдром Кушинга развивается еще чаще при одновременном применении перечисленных выше лекарственных препаратов и ингаляционных кортикостероидов [26].

Основной тезис: У детей, которые получают стандартные дозы ингаляционных стероидов при одновременной терапии ингибиторами CYP3A4, может наблюдаться подавление функции надпочечников.

2.2.2. Как поставить диагноз?

Синдром Кушинга характеризуется быстрым прибавлением массы тела, лунообразным лицом, повышенным артериальным давлением и иногда нарушенной толерантностью к глюкозе с полиурией и полидипсией. Однако подавление функции надпочечников может остаться незамеченным, вызывая лишь незначительное отставание в росте.

Диагноз ятрогенный синдром Кушинга подтверждают низкие (часто неизмеримые) утренние значения концентрации свободного кортизола в сыворотке крови в сочетании с низкой концентрацией адренокортикотропного гормона (АКТГ) и дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭАС-С), которые свидетельствуют о полном подавлении функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Врач должен знать о возможности этого осложнения при комбинированной терапии ингибиторами CYP3A4 и ингаляционными или интраназальными кортикостероидами.

2.2.3. Как лечить?

Для профилактики аддисонического криза гидрокортизон рекомендуется вводить в стандартной физиологической дозе 10–15 мг/м^2/24 ч (разделенной на 3 дозы), при этом экзогенные источники кортикостероидов следует по возможности устранить. В стрессовых ситуациях (лихорадка, рвота, острое заболевание, травма) дозу гидрокортизона увеличивают в 3 раза. Мониторинг утренних показателей свободного кортизола и АКТГ помогает определить, можно ли прекратить поддерживающую терапию гидрокортизоном. Иногда она продолжается до нескольких месяцев даже при быстром развитии синдрома Кушинга. Чтобы решить, можно ли прекратить применение стрессовых доз гидрокортизона, проводят тест на АКТГ.

2.2.4. Как избежать?

Для профилактики синдрома Кушинга при комбинированной терапии ингибиторами CYP3A4 и ингаляционными или интраназальными стероидами рекомендуется корректировка дозы ингаляционных кортикостероидов.

Эти нежелательные явления развиваются лишь у отдельных пациентов, что

можно объяснить сопутствующим заболеванием печени или индивидуальной чувствительностью цитохромной системы. Чтобы предупредить возможные побочные эффекты, рекомендуется контролировать утренние показателей свободного кортизола и АКТГ.

Основные тезисы: Взаимодействие лекарственных препаратов становится все более острой проблемой при МВ, особенно с появлением новых видов терапии, в частности модуляторов CFTR.

Синдром Кушинга может развиться при сочетании ингаляционных или интраназальных кортикоидов с такими ингибиторами CYP3a4, как:

- *азолы: флуконазол, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, изониазид;*
- *макролиды: кларитромицин, эритромицин;*
- *грейпфрутовый сок.*

Следует отметить, что ивакафтор является слабым ингибитором Cyp3A4, лумакафтор является энхансером Cyp3A4.

2.3. Острая почечная недостаточность, индуцированная аминогликозидами (гентамицином)

2.3.1. Общие сведения и патофизиология

При МВ с раннего возраста начинается частое применение антибиотиков. Антибиотики можно вводить посредством ингаляции, перорально, внутривенным или интраназальным путем. Различные способы введения антибиотиков часто комбинируют, чтобы купировать обострение респираторных заболеваний или обеспечить эрадикацию связанных с МВ патогенов, например, *Pseudomonas aeruginosa*. Несмотря на преимущества этих стратегий, они могут вызвать такие побочные эффекты как острая почечная недостаточность (ОПН) или острая почечная дисфункция. В конце 1990-х и начале 2000-х годов были опубликованы данные о случаях ОПН при применении перорального ципрофлоксацина [27], ингаляционного тобрамицина [28] и в/в аминогликозидов [29].

В обзоре Бертеншоу (Bertenshaw) и соавторов, посвященном ОПН в популяции больных МВ в Великобритании, отмечается повышенный риск ОПН при МВ (от 4,6 до 10,5 случаев/10 000 пациентов с МВ/год), что примерно в 100 раз выше, чем у детей, не больных МВ. Следует отметить, что шесть из 24 случаев, описанных в этом обзоре, имели место у детей в возрасте от 0,4 до 4,4 лет. Авторы пришли к выводу, что применение в/в аминогликозидов, в частности гентамицина, играет важную роль в развитии ОПН у больных МВ [30].

Впоследствии Смит (Smyth) и соавторы провели исследование методом случай–контроль по определению факторов риска ОПН в популяции больных МВ [31]. Авторы пришли к выводу, что пациенты с МВ, получающие в/в гентамицин, а не тобрамицин, подвергаются повышенному риску развития ОПН. Вероятность ОПН повышалась в 24 раза при наличии любого из следующих факторов риска: МВ-обусловленный сахарный диабет (CFRD), обезвоживание, врожденное или приобретенное нарушение функции почек, применение других нефротоксических препаратов (НПВП, циклоспорина и т. д.) [31].

На основании этих результатов было решено избегать назначения пациентам с МВ в/в гентамицина, хотя он весьма эффективен против грамотрицательных бактерий и имеет невысокую стоимость. Тобрамицин обладает меньшим нефротоксическим потенциалом, чем гентамицин, и в настоящее время рассматривается как аминогликозид первого выбора для в/в применения [32, 33]. Кроме того, исследование TOPIC показало одинаковую эффективность однократной и трехкратной суточной дозы, что существенно снижает возможность нефротоксических побочных эффектов у детей [25].

Аминогликозиды являются бактериостатиками, — они связываются с бактериальными рибосомами, препятствуя нормальному синтезу белка в бактериях. Митохондриальные рибосомы человека обладают структурным сходством с бактериальными рибосомами, поэтому имеет место аминогликозид-ассоциированная токсичность для функции митохондрий [33]. Аминогликозиды выводятся почками посредством свободной фильтрации клубочками с повторным захватом в проксимальных канальцах. Дальнейшее повышение концентрации аминогликозида в клетках проксимальных канальцев нарушает нормальное функционирование митохондрий и приводит к индуцированной аминогликозидами ОПН, которая, как правило, не сопровождается олигурией и характеризуется повреждением проксимальных канальцев [33, 35].

2.3.2. Как поставить диагноз?

Мишенью почечной токсичности аминогликозидов являются проксимальные канальцы, и ОПН при этом не сопровождается олигурией. Поэтому диагноз ставится на основе лабораторных показателей, а не с учетом жидкостного баланса. В исследовании Смита и соавторов ОПН определена как повышение концентрации креатинина в плазме крови выше верхнего возрастного предела [31]. Даунс (Downes) и соавторы определяют ОПН в соответствии с критериями KDIGO (KDIGO, Kidney Disease-Improving Global Outcomes, «Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезней почек»), то есть «1/ повышение сывороточной концентрации креатинина >0,3 мг/дл в течение 48 часов или 2/ повышение сывороточной концентрации креатинина более чем в 1,5 раза от исходного уровня, определенного как самое низкое значение, полученное в течение 3 месяцев до и после госпитализации, и составляющее как минимум 0,6 мг/дл или более» [35].

В клинической практике контроль сывороточной концентрации креатинина проводят перед первой дозой препарата (исходный уровень) и в течение периода лечения аминогликозидами.

2.3.3. Как лечить?

Первый этап состоит в быстром выявлении ОПН. Применение аминогликозидов (особенно в/в, но также ингаляционных) необходимо немедленно прекратить. Следует нейтрализовать такие факторы риска, как обезвоживание, создающие предрасположенность к ОПН. Необходимо прервать и лечение сопутствующими потенциально нефротоксичными препаратами (НПВП, фуросемид).

В обзорном исследовании Бертеншоу и соавторов в 54% случаев взрослым и детям потребовался диализ [30]. Большинство пациентов (92%) полностью выздоровели от ОПН.

2.3.4. Как избежать?

При необходимости применения в/в аминогликозидов рекомендуются следующие меры для минимизации риска ОПН [22–25]:

- Применять тобрамицин вместо гентамицина.
- Применять только схемы лечения с однократным дозированием.
- Избегать длительного лечения, так как это может привести к накоплению дозы и последующей токсичности.
- Тщательно контролировать сывороточную концентрацию креатинина: до начала, в процессе и по окончании терапии.
- Тщательно контролировать концентрацию лекарственного препарата. Значения, близкие к максимальным, связаны с повышенным риском ОПН, и высокая остаточная концентрация является токсичной. В случае ингаляционной терапии аминогликозидами по возможности также контролируют [концентрацию] лекарственного препарата.
- Обеспечить надлежащую гидратацию, поскольку обезвоживание часто связано с ОПН. Дети с МВ в большей степени подвержены ОПН в теплую погоду. Гидратация перед применением препарата позволяет избежать ОПН.
- Не применять одновременно другие потенциально нефротоксичные препараты:
  - ибупрофен;
  - ванкомицин;
  - колистин;
  - фуросемид;
  - ципрофлоксацин;
  - триметоприм/сульфаметоксазол (TMP/SMX) [35].
- Иметь представление о таких факторах риска, как уже имеющееся заболевание почек, CFRD, низкие сывороточные концентрации альбумина, сепсис.

Основной тезис: Внутривенное введение аминогликозидов необходимо назначать с осторожностью. Чтобы предупредить острую почечную недостаточность, следует избегать применения гентамицина. При назначении аминогликозидов рекомендуется тщательно контролировать факторы риска, функцию почек и, по возможности, концентрацию лекарственного препарата.

3 Возрастные осложнения у ребенка дошкольного возраста с МВ

Ребенок дошкольного возраста с МВ — это не только пациент с хроническим заболеванием, который нуждается в специальном уходе и лечении. Это еще и ребенок с обычными детскими проблемами, которые должна решать бригада специалистов по МВ. Так же, как и здоровые дети он может страдать аллергиями и экземой, которые необходимо выявлять отдельно от обусловленных МВ симптомов и лечить соответствующим образом. В этом разделе мы постараемся осветить типичные проблемы/осложнения, которые часто встречаются у детей дошкольного возраста помимо заболевания МВ.

Хотя традиционно считалось, что основную роль в повреждении дыхательных путей при МВ играют бактерии, теперь признано и значительное влияние респираторных вирусных инфекций. Самым распространенным респираторным вирусным патогеном при МВ является риновирус, хотя инфекции у таких детей вызывают также аденовирус, бокавирус, коронавирус, вирус гриппа, вирус парагриппа, метапневмовирус и респираторно-синцитиальный вирус. Новые данные подтверждают, что с респираторными вирусами связано ухудшение функции легких, и кроме того, они вызывают обострение и способствуют колонизации бактерий у пациентов с МВ [36].

Вирусы могут влиять на адгезию бактерий, иммунный ответ и взаимодействие с биопленками. Кроме того, исследования на животных продемонстрировали повышенную заболеваемость и смертность мышей с МВ, несущих чаще всего встречающуюся у человека мутацию CFTR p.[phe508del]/c. [1521_1523delCTT] (прежнее название F508del), после заражения распространенным энтеровирусом человека. Мыши с F508del отличались нарушением клиренса вируса, замедленным ответом на интерферон I типа и задержкой выработки нейтрализующих антител к вирусу [37]. Неэффективный клиренс вируса у мышей F508del идентичен затяжному течению респираторных вирусных инфекций у больных МВ. Пациенты с МВ страдают вирусными инфекциями не чаще, чем их здоровые сверстники, но у них выше риск поражения нижних дыхательных путей и длительного сохранения симптомов.

Самыми распространенными вирусами являются риновирусы, с которыми в значительной степени связаны обострения при МВ, а также вирус гриппа. Молекулярные методы, особенно мультиплексная полимеразная цепная реакция (ПЦР), помогают диагностировать вирусные инфекции, а развитие метагеномики расширяет наши знания о популяциях вирусов в экосистеме дыхательных путей при МВ. В настоящее время профилактика и вакцинация доступны только для респираторно-синцитиального вируса (RSV) и вируса гриппа, но ведется исследование противовирусных молекул для улучшения медицинской помощи пациентам с МВ [36].

Частота выявления вирусов у младенцев с МВ и в контрольной группе здоровых младенцев одинакова, а симптомы вирусных инфекций у младенцев с МВ выявляются даже реже. В популяциях детей, больных МВ, респираторные вирусы были выявлены в 23–64% случаев обострения заболевания легких, а в образцах, взятых при стабильной клинической картине, вирусы обнаружились в 13–53% случаев [38].

Основной тезис: Дети дошкольного возраста с МВ часто страдают характерными для этого возраста аллергиями и респираторными вирусными инфекциями.

3.1. Респираторно-синцитиальный вирус (RSV)

3.1.1. Дополнительный риск RSV у ребенка младшего возраста с МВ

Экспериментальные результаты указывают на то, что RSV усугубляет вызванное *P. aeruginosa* заболевание легких. Инфекция RSV почти в 16 раз усиливает адгезию *P. aeruginosa* к монослоям эпителия in vitro, и в 2000 раз — ее колонизацию в гомогенатах легких, а также влияет на изменение функции легких у мышей.

МВ усиливает восприимчивость к тяжелым RSV-инфекциям нижних дыхательных путей. Исследования показывают, что у детей с первопричинными заболеваниями и RSV-инфекциями нижних дыхательных путей увеличиваются сроки пребывания в больнице, растет потребность в кислородной терапии и чаще требуется госпитализация в отделение интенсивной терапии, чем у здоровых детей с аналогичными инфекциями. Это относится и к детям с МВ [39]. Однако в первый год жизни вирус у младенцев с МВ выявляется не чаще, чем у здоровых детей. При наличии вируса у младенцев с МВ респираторные симптомы проявляются реже, что, возможно, связано с такими факторами, как локальные свойства эпителия и иммунологические механизмы [40].

3.1.2. Как поставить диагноз?

В настоящее время обычным лабораторным исследованием для выявления RSV является ПЦР с обратной транскрипцией в реальном времени.

3.1.3. Как избежать?

Вспышки RSV часто происходят с поздней осени до ранней весны. Чрезвычайно важно, чтобы младенцы и дети с МВ избегали RSV-инфекций. Для этого ограничивают их контакты и следят за мытьем рук.

Систематический обзор литературных источников позволил обнаружить лишь одно рандомизированное исследование, в котором оценивается применение паливизумаба у младенцев с МВ. Общая частота нежелательных явлений в группах, получавших паливизумаб и плацебо, была сходной, и клинически значимые различия исходов по истечении 12 месяцев наблюдения отсутствовали. В этом обзоре отмечается, что в настоящее время надежность данных (включено лишь одно рандомизированное исследование с ограниченными данными) «недостаточна, чтобы сделать выводы об эффективности и безопасности профилактического применения паливизумаба у детей с МВ» [41]. В систематическом обзоре 2017 года сделан вывод о возможной роли паливизумаба в снижении частоты госпитализации при RSV-инфекциях у детей младше 2 лет с МВ, но необходимы дополнительные исследования [42]. Таким образом, общие рекомендации по применению паливизумаба при МВ отсутствуют. Тем не менее, паливизумаб является препаратом выбора для младенцев с МВ младше одного года с сопутствующими факторами риска [43].

3.1.4. Как лечить?

При RSV-инфекции в основном, назначают поддерживающую терапию, и такие методы, как применение бронходилататоров, эпинефрина, кортикостероидов, гипертонического раствора хлорида натрия и антибиотиков, как правило, не приносят пользы. Есть данные о том, что кислородная терапия помогает поддерживать адекватную сатурацию. Другой базовый вид терапии — это внутривенное или назогастральное введение жидкости младенцам, у которых не удается поддерживать надлежащий уровень гидратации за счет перорального поступления жидкости [44].

3.2. Вирус гриппа

3.2.1. Дополнительный риск гриппа при МВ

Доказано, что вирусы гриппа способствуют обострениям заболевания легких [45].

3.2.2. Как поставить диагноз?

Аспираты или мазки из полости носа представляют собой лучший материал для исследования, чем мокрота или мазки из зева. Есть несколько методов диагностики гриппа, и врачи должны следовать местным гайдлайнам.

3.2.3. Как избежать?

В Канаде для детей и подростков с МВ рекомендованы две вакцины — живая аттенуированная интраназальная вакцина против гриппа (LAIV, live-attenuated intranasal influenza vaccine) и инъекционная внутримышечная вакцина. LAIV также рекомендуется к применению у детей в Великобритании, Финляндии и Канаде, поскольку исследования, проведенные в этих странах, продемонстрировали защитный эффект LAIV у детей и подростков. Результаты исследования Бойкоса (Boikos) и соавторов от 2017 года подтверждают безопасность LAIV для пациентов с МВ в возрасте 2–19 лет [46].

3.2.4. Как лечить?

Антивирусные агенты важны для лечения пациентов, инфицированных вирусом гриппа, и включают ингибиторы нейраминидазы занамивир и осельтамивир. Эти препараты могут ограничить инфицирование и предотвратить распространение вируса.

Однако обзор литературы не позволил выявить ни одного рандомизированного или квазирандомизированного контролируемого исследования эффективности ингибиторов нейраминидазы для лечения гриппозной инфекции у больных МВ [47]. Отсутствие высокоуровневых доказательств эффективности говорит о необходимости тщательно спланированных рандомизированных контролируемых клинических исследований.

3.3. Ветряная оспа (варицелла) при МВ

3.3.1. Дополнительный риск ветряной оспы при МВ

В обзоре по МВ за 1990 год Т. Дж. Дэвид (TJ David) пишет: «Ухудшение функции дыхательных путей после ветряной оспы склонило нас к применению ацикловира по 10 мг/кг внутривенно три раза в сутки в течение пяти дней, начиная с появления сыпи». Этот подход опирается на данные статьи Н. Е. Макдоналда (NE Macdonald) и соавторов от 1987 года [48], где отмечается, что инфицирование вирусом варицелла-зостер (VZV) приводит к значимому повышению тяжести заболевания у пациентов с МВ. Риск тяжелых легочных осложнений увеличивается с возрастом. Проблема становится еще более серьезной у пациентов, получающих системные кортикостероиды.

К факторам риска тяжелого течения ветряной оспы у новорожденных относятся: 1) первый месяц жизни и 2) преждевременные роды (<28 недель беременности), поскольку трансплацентарный перенос антител класса иммуноглобулина G (IgG) происходит позднее.

3.3.2. Как поставить диагноз?

Диагноз обычно ставится на основании симптомов. В нетипичных случаях диагноз подтверждается ПЦР-тестом корочек или жидкости из пузырьков. Определить наличие или отсутствие иммунитета позволяет тест на антитела. Это особенно актуально, когда ребенок ставится в лист ожидания на пересадку

легкого, — чтобы понять, нужна ли ему вакцинация. Обычно люди заражаются ветряной оспой один раз.

3.3.3. Как избежать?

Ветряная оспа передается воздушно-капельным путем, поэтому избежать заболевания достаточно сложно.

Во многих странах рекомендуется плановая вакцинация детей. Вакцинация в течение трех дней после контакта может улучшить исход у ребенка. В некоторых странах прививка против ветряной оспы или отвод от нее требуется перед поступлением в начальную школу. Повторная прививка рекомендуется через пять лет после первой вакцинации. В Кокрейновской базе данных обзоры по вакцинации против ветряной оспы при МВ отсутствуют. Детям с МВ рекомендуется делать прививку от ветряной оспы в раннем возрасте, если она не предусмотрена в рамках плановой вакцинации, или в любом возрасте, если в анамнезе нет достоверных данных о перенесенной ветряной оспе. Дополнительные рекомендации можно найти в работе Мэлфрута (Malfroot) и соавторов [49].

3.3.4. Как лечить?

Ветряную оспу у детей с МВ лечат так же, как и у здоровых детей, если они не входят в группу повышенного риска в связи с возрастом или сопутствующими заболеваниями.

3.4. Не следует забывать о программах классической вакцинации

На сегодняшний день вакцинация — это самое безопасное, экономически эффективное и мощное средство снижения смертности и улучшения качества жизни. В большинстве стран существует программа вакцинации детей, которая включает дифтерию, столбняк (вакцина КДС), корь, паротит, краснуху (КПК) и полиомиелит. Некоторые программы включают также ветряную оспу, пневмококк, гемофильную палочку (*Haemophilus influenzae*) b-типа, а также гепатит В.

По данным недавнего Кокрейновского обзора рандомизированных контролируемых исследований, которые позволяют сделать выводы об эффективности плановой вакцинации против пневмококка у больных МВ для снижения заболеваемости и смертности, не обнаружено. Поскольку в настоящее время прививка от пневмококка включена в график плановой вакцинации детей во многих странах, едва ли такие исследования появятся в будущем [50]. В Кокрейновской базе данных нет отчетов о конъюгированных вакцинах для профилактики инфекций *Haemophilus influenzae* b-типа (*Hib*) при МВ. При этом на основании Кокрейновского обзора о детях [51] можно сделать вывод, что вакцина против Hib безопасна и эффективна.

В программу вакцинации для пациентов с МВ следует включить прививки от гепатита А и В. У пациентов с обусловленным МВ заболеванием печени (CFALD) с вакцинацией в анамнезе необходимо провести оценку титра антител к вирусу гепатита В (HBV), особенно у детей, получавших вакцины HBV в младенчестве, и у детей с недостаточностью питания [52]. Бустер-вакцинация усиливает защиту антителами от гепатита В. Что касается вакцинации БЦЖ, сведения о реакции пациентов с МВ на прививку остаются неполными. При МВ туберкулез встречается редко, возможно, вследствие селективного преимущества носительства МВ [53]. Однако из-за очевидных

трудностей диагностики и возможной реактивации скрытого туберкулеза после трансплантации, логично проводить такую вакцинацию в соответствии с действующей местной практикой [49]. Вакцинацию против *P. aeruginosa* рекомендовать нельзя [54].

Исследование охвата населения прививками в Парижском округе продемонстрировало, что показатели вакцинации были недостаточными как для обязательных детских прививок, так и для дополнительных вакцин, рекомендуемых детям с МВ [55]. Это говорит о том, что важно регулярно оценивать охват населения прививками, как в рамках плановой вакцинации, так и по специальным программам.

Для оптимального охвата прививками детей с МВ следует вакцинировать в установленные сроки в соответствии с программой, действующей в стране.

Основной тезис: Не следует откладывать прививки в рамках стандартных программ вакцинации. Детям с МВ настоятельно рекомендуется делать дополнительные прививки, в частности от гриппа, гепатита и ветряной оспы.

Литература

[1] Scurati-Manzoni E, Fossali EF, Agostoni C, Riva E, Simonetti GD, Zanolari-Calderari M, et al. Electrolyte abnormalities in cystic fibrosis: systematic review of the literature. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 2014;29:1015–23.

[2] Marah MA. Pseudo-Bartter as an initial presentation of cystic fibrosis. A case report and review of the literature. Eastern Mediterranean health journal = La revue de sante de la Mediterranee orientale = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit. 2010;16:699–701.

[3] Fustik S, Pop-Jordanova N, Slaveska N, Koceva S, Efremov G. Metabolic alkalosis with hypoelectrolytemia in infants with cystic fibrosis. Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society. 2002;44:289–92.

[4] Kose M, Pekcan S, Ozcelik U, Cobanoglu N, Yalcin E, Dogru D, et al. An epidemic of pseudo-Bartter syndrome in cystic fibrosis patients. European journal of pediatrics. 2008;167:115–6.

[5] Dahabreh MM, Najada AS. Pseudo-bartter syndrome, pattern and correlation with other cystic fibrosis features. Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia. 2013;24:292–6.

[6] Quinton PM. Cystic fibrosis: impaired bicarbonate secretion and mucoviscidosis. The Lancet. 2008;372:415–7.

[7] Turck D, Braegger CR Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). 2016;35:557–77.
[8] Gibney EM, Goldfarb DS. The association of nephrolithiasis with cystic fibrosis. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation. 2003;42:1–11.
[9] Nathanson S, Frere F, Tassin E, Foucaud P Lithiase urinaire et mucoviscidose. Archives de pediatrie. 2003;10:794–6.
[10] Talarico V, Barreca M, Galiano R, Galati MC, Raiola G. Vitamin D and Risk for Vitamin A Intoxication in an 18-Month-Old Boy. Case reports in pediatrics. 2016,2016:1395718.
[11] Rajakumar K, Reis EC, Holick MF. Dosing error with over-the-counter vitamin D supplement: a risk for vitamin D toxicity in infants. Clinical pediatrics. 2013;52:82–5.
[12] Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2014;99:1132–41.
[13] Sezer RG, Guran T, Paketci C, Seren LR Bozaykut A, Bereket A. Comparison of oral alendronate versus prednisolone in treatment of infants with vitamin D intoxication. Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992). 2012,101:e122–5.
[14] Hayman RM, Dalziel SR. Acute vitamin A toxicity: a report of three paediatric cases. Journal of paediatrics and child health. 2012;48: E98–100.
[15] De Wachter E, Malfroot A, De Schutter I, Vanbesien J, De SchepperJ. Inhaled budesonide induced Cushing's syndrome in cystic fibrosis patients, due to drug inhibition of cytochrome P450. Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2003;2:72–5.
[16] Duman AK, Fulco PP Adrenal Insufficiency With Voriconazole and Inhaled/Intranasal Corticosteroids: Case Report and Systematic Review. Journal of pharmacy practice. 2017;30:459–63.
[17] Hoover WC, Britton LJ, Gardner J, Jackson T, Gutierrez H. Rapid onset of iatrogenic adrenal insufficiency in a patient with cystic fibrosis-related liver disease treated with inhaled corticosteroids and a moderate CYP3A4 inhibitor. The Annals of pharmacotherapy. 2011;45:e38.
[18] Moffett BS, Rosenstein BJ, Mogayzel PJ, Jr. Ciprofloxacin-induced renal insufficiency in cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2003;2:152-4.
[19] Hoffmann IM, Rubin BK, Iskandar SS, Schechter MS, Nagaraj SK, Bitzan MM. Acute renal failure in cystic fibrosis: association with inhaled tobramycin therapy. Pediatric pulmonology. 2002;34:375–7.
[20] Drew J, Watson AR, Smyth A. Acute renal failure and cystic fibrosis. Archives of disease in childhood. 2003;88:646.

[21] Bertenshaw C, Watson AR, Lewis S, Smyth A. Survey of acute renal failure in patients with cystic fibrosis in the UK. Thorax. 2007;62:541–5.
[22] Smyth A, Lewis S, Bertenshaw 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.
[23] Southern KW. Acute renal failure in people with cystic fibrosis. Thorax. 2007;62:472–3.
[24] Bockenhauer D, Hug MJ, Kleta R. Cystic fibrosis, aminoglycoside treatment and acute renal failure: the not so gentle micin. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 2009;24:925–8.
[25] Smyth A, Tan KH, Hyman-Taylor R Mulheran M, Lewis S, Stableforth et al. Once versus three-times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis- -the TOPIC study: a randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2005;365:573–8.
[26] Downes KJ, Patil NR, Rao MB, Koralkar R, Harris WT, Clancy JR et al. Risk factors for acute kidney injury during aminoglycoside therapy in patients with cystic fibrosis. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 2015;30:1879–88.
[27] Billard L, Le Berre R, Pilorge L, Payan C, Hery-Arnaud G, Vallet S. Viruses in cystic fibrosis patients' airways. Critical reviews in microbiology. 2017;43:690–708.
[28] Svedin E, Utorova R, Huhn MH, Larsson PG, Stone VM, Garimella M, et al. A Link Between a Common Mutation in CFTR and Impaired Innate and Adaptive Viral Defense. The Journal of infectious diseases. 2017;216:1308–17.
[29] Flight W, Jones A. The diagnosis and management of respiratory viral infections in cystic fibrosis. Expert Rev Respir Med. 2017;11:221–7.
[30] Manzoni R Figueras-Aloy J, Simoes EAF, Checchia PA, Fauroux B, Bont L, et al. Defining the Incidence and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Children with Chronic Diseases. Infectious diseases and therapy. 2017;6:383–411.
[31] Korten I, Kieninger E, Klenja S, Mack I, Schlapfer N, Barbani MT, et al. Respiratory viruses in healthy infants and infants with cystic fibrosis: a prospective cohort study. Thorax. 2018;73:13–20.
[32] Robinson KA, Odelola OA, Saldanha IJ. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2016;7:Cd007743.
[33] Kua KR Lee SWH. Systematic Review of the Safety and Efficacy of Palivizumab among Infants and Young Children with Cystic Fibrosis. Pharmacotherapy. 2017;37:755–69.
[34] Malfroot A, Adam G, Ciofu 0, Doring G, Knoop C, Lang AB, et al. Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients. Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2005;4:77–87.

[35] Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. Pediatrics. 2014;134:e1474–502.
[36] Johansen HK, Hoiby N. Seasonal onset of initial colonization and chronic infection with Pseudomonas aeruginosa in patients with cystic fibrosis in Denmark. Thorax. 1992;47:109–11.
[37] Boikos C, Joseph L, Scheifele D, Lands LC, De Serres G, Papenburg J, et al. Adverse events following live-attenuated intranasal influenza vaccination of children with cystic fibrosis: Results from two influenza seasons. Vaccine. 2017;35:5019–26.
[38] Jagannath VA, Asokan GV, Fedorowicz Z, Lee TW. Neuraminidase inhibitors for the treatment of influenza infection in people with cystic fibrosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2016;2:Cd008139.
[39] MacDonald NE, Morris RF, Beaudry PH. Varicella in children with cystic fibrosis. The Pediatric infectious disease journal. 1987;6:414–6.
[40] Malfroot A, Adam G, Ciofu O, Doring G, Knoop C, Lang AB, et al. Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients. Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2005;4:77–87.
[41] Burgess L, Southern KW. Pneumococcal vaccines for cystic fibrosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2016;9:Cd008865.
[42] Swingler G, Fransman D, Hussey G. Conjugate vaccines for preventing Haemophilus influenzae type B infections. The Cochrane database of systematic reviews. 2007:Cd001729.
[43] Shapiro AJ, Esther CR, Leigh MW, Dellon EP Vaccine induced Hepatitis A and B protection in children at risk for cystic fibrosis associated liver disease. Vaccine. 2013,31:906–11.
[44] Bosch L, Bosch B, De Boeck K, Nawrot T, Meyts I, Vanneste D, et al. Cystic fibrosis carriership and tuberculosis: hints toward an evolutionary selective advantage based on data from the Brazilian territory. BMC infectious diseases. 2017;17:340.
[45] Johansen H K, Gotzsche PC. Vaccines for preventing infection with Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2015:Cd001399.
[46] Masson A, Launay 0, Delaisi B, Bassinet L, Remus N, Lebourgeois M, et al. Vaccine coverage in CF children: A French multicenter study. Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2015;14:615–20.

ГЛАВА 16

Безопасные клинические исследования, соответствующие этическим критериям, у детей дошкольного возраста с муковисцидозом

Авторы

Крис де Бек (Kris De Boeck), Сильке ван Конингсбругген-Ритчел (Silke van Koningsbruggen-Rietschel)

Введение

Между совокупными показателями заболеваемости детей и объемами финансирования клинических исследований (КИ) в педиатрии существует колоссальный разрыв [1].

Качественная медицинская помощь должна опираться на доказательные методы. Однако современные представления о безопасности и эффективности многих лекарственных препаратов для детей недостаточны, так как большая часть данных получена в исследованиях с участием взрослых [2, 3]. Из-за отсутствия надлежащих исследований в этой возрастной группе лекарственные препараты для детей были метко названы «терапевтическими сиротами» [4, 5]. В результате примерно треть лекарственных препаратов, назначаемых детям амбулаторно, не утверждена регуляторными органами или применяется не по утвержденным показаниям [6]. В стационарах лекарственными препаратами не по утвержденным показаниям лечат около 79% детей [7]. Насколько нам известно, для детей, больных муковисцидозом (МВ), такие данные не опубликованы, и, вероятно, ситуация здесь еще хуже. Данных по таким детям очень мало, несмотря на интенсивное применение лекарственных препаратов.

Поэтому вопрос заключается в том, как можно улучшить представления о надлежащем применении терапевтических средств у детей с МВ, подвергая минимальное количество детей наименьшему риску в процессе исследований.

Основной тезис: Для разработки безопасных и эффективных методов лечения детей дошкольного возраста необходимы КИ в этой возрастной группе.

1 Какие регулирующие принципы действуют в ЕС применительно к КИ с участием детей?

Традиционно защита детей в исследованиях обеспечивалась путем их исключения из КИ. Это привело к тому, что на рынке отсутствуют лекарственные препараты для детей, прошедшие надлежащую оценку. Необходимость в КИ лекарственных препаратов с участием детей стала очевидной и, в конечном

счете, привела к изменению парадигмы, в результате чего в Евросоюзе был принят регламент (ЕС №1901/2006), касающийся лекарственных препаратов для педиатрии [8]. Действующее законодательство не только требует обязательных исследований в фармацевтической промышленности, но и содержит гайдлайны по улучшению качества исследований с участием детей [8]. Основная цель регламента — восполнить пробелы доказательной базы за счет обязательных КИ всех находящихся в разработке препаратов в детских возрастных группах. Регламент содержит три основные инициативы: принятие стимулирующих программ в промышленности, реализация обязательной программы исследований в педиатрии (ПИП), охватывающей все возрастные категории и создание педиатрического комитета [9].

Регламент требует, чтобы все фармацевтические компании, исследующие новые лекарственные препараты, новые рецептуры лекарственных препаратов, новые показания к применению или новые способы применения для взрослых, включали в план разработки препарата аналогичные исследования в педиатрии [8]. Исключение составляют лишь те случаи, когда исследуемое состояние не встречается у детей. Кроме того, регламент предусматривает стимулирование исследований безопасности и эффективности лекарственных препаратов, которые уже применяются в педиатрии, для получения дополнительных доказательств. В случае успешного проведения исследований по показаниям к применению и рецептурам для детского возраста в соответствии с ПИП заявитель получает регистрационное удостоверение для применения в педиатрии (Pediatric Use Marketing Authorization, PUMA) с эксклюзивным правом продажи в течение 10 лет [9].

Казалось бы, педиатрический регламент ЕС — это фантастическая инициатива, которая должна дать мощный импульс исследованиям лекарственных препаратов для педиатрии. Однако для реализации этого проекта существует ряд препятствий. Например, возможны исключения из ПИП, если исследуемое показание к применению у взрослых не встречается у детей, даже если действие препарата делает его актуальным для применения в педиатрии в других случаях [10]. Для 50% из 28 новых онкологических препаратов с потенциально актуальным механизмом действия при злокачественных новообразованиях у детей было получено согласие на исключение из ПИП на том основании, что состояния, исследуемые у взрослых, не существуют у детей. Кроме того, вновь и вновь ставятся важные задачи по исследованиям лекарственных препаратов для детей, но в отсутствие финансирования достичь прогресса в этой области невозможно [11]. В настоящее время педиатрические исследования рассматриваются как неотъемлемая часть процесса разработки препарата. Однако планируемое обновление процесса ПИП, вероятно, поможет устранить пробелы в клинических доказательствах эффективности лекарственных препаратов в педиатрии.

Основной тезис: Регуляторная парадигма в педиатрии изменилась — от защиты детей от участия в КИ до защиты детей в ходе КИ.

2 Сети для педиатрических исследований

2.1. Европейская сеть педиатрических исследований при Европейском агентстве по лекарственным средствам (Enpr-EMA)

Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) создало Европейскую сеть педиатрических исследований, задача которой — стимулировать сотрудничество академических и производственных организаций как внутри, так и за пределами ЕС, чтобы обеспечить связь действующих рабочих групп для повышения их научной компетентности и административной эффективности и выработки согласованных и прозрачных стандартов качества и стратегий разрешения основных проблем.

2.2. Организации, созданные для повышения качества КИ с участием детей (RESPECT, WHO, iCAN)

Инициатива ЕС «Участие и расширение прав и возможностей детей в клинических исследованиях: ожидания и потребности» (Relating Expectations and Needs to the Participation and Empowerment of Children in Clinical Trials, RESPECT) призвана привлечь родителей и детей к участию в педиатрических исследованиях. Эта инициатива подчеркивает необходимость учитывать интересы детей на всех этапах разработки препаратов для педиатрии [8].

Развернутая в 2007 году кампания Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «Сделай лекарство с детской дозировкой/Улучши лекарства для детей» — это пример мероприятий международного масштаба, призванных привлечь внимание политических деятелей, фармацевтических компаний, исследователей, медицинских работников и общественности.

Консультативная сеть для детей (Children's Advisory Network, iCAN) — это всемирный консорциум консультативных групп, информирующих детей и их семьи о педиатрических исследованиях посредством интерактивных и сетевых форумов [12].

2.3. Специализированные сети КИ по МВ

Существует несколько специализированных сетей, в том числе Сеть разработки лекарственных препаратов Фонда муковисцидоза (Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Development Network, CFF-TDN) в США и Сеть клинических исследований Европейского общества по муковисцидозу (European Cystic Fibrosis Society Clinical Trials Network, ECFS-CTN). Насколько нам известно, Австралийская группа по наблюдению ранних респираторных патологий у больных муковисцидозом (Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis, AREST-CF) развернула единственную программу, полностью посвященную детям с МВ. Целевая группа «Программы раннего наблюдения» AREST-CF — дети в возрасте до 7 лет. После того как обсервационные исследования показали, что серьезные повреждения возникают уже в дошкольном возрасте, AREST-CF организовала интервенционное исследование с участием младенцев и дошкольников с МВ для оценки эффективности азитромицина при профилактике структурных изменений легких (ClinicalTrials.gov Identifier NCT0127 0074, исследование продолжается).

Основной тезис: Педиатрические сети играют важную роль в стимулировании исследований с участием детей и информировании о таких исследованиях.

3 Каковы особенности исследований с участием маленьких детей с МВ?

Дети — это уникальная категория пациентов, которые отличаются от взрослых онтогенетическими и физиологическими характеристиками. При участии в КИ дети имеют особые потребности из-за их уязвимости, боязни медицинских манипуляций и особенностей развития. Группы, занятые в исследованиях с участием детей, должны уважать независимость и индивидуальность ребенка и учитывать фундаментальные биологические различия между взрослыми и детьми, касающиеся физиологии, патологии, фармакокинетики и фармакодинамики [13]. Различия в фармакокинетике касаются путей метаболизма, функционирования органов и скорости метаболизма. В фармакодинамике различия заключаются в функциях рецепторов, эффекторных системах и механизмах гомеостаза. Влияние на возможные побочные эффекты лекарственных препаратов оказывают рост и развитие. Дозировка препаратов зависит от массы тела или площади поверхности тела [8]. Эти различия означают, что нельзя просто экстраполировать данные взрослых на популяцию детей [8]. Кроме того, детство — это несколько этапов и возрастных групп. Исследования следует проводить в каждой из возрастных групп — для новорожденных, младенцев, детей от 1 до 3 лет, дошкольников, младших школьников и подростков.

По этим причинам важно исследовать дозировку, безопасность и эффективность лекарственных препаратов для детей. Только тогда юные пациенты могут получить пользу от доступа к новым и существующим терапевтическим средствам.

3.1. Расчет дозировки

Фармакокинетика лекарственных препаратов претерпевает существенные изменения с возрастом. После исследований у взрослых нужно изучить фармакокинетику у подростков, чтобы установить базовые характеристики, а затем в младших возрастных группах, чтобы постепенно уяснить фармакокинетику у детей соответствующего возраста. Кроме того, следует доказательно обосновать выбор дозировки для самых маленьких детей.

Состав тканей организма маленьких детей отличается от взрослых. Поэтому показатели абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации лекарственного препарата у них могут быть совершенно иными. Генетический полиморфизм увеличивает вариабельность реакций и метаболизирования лекарственного препарата. Экспрессия многих генов у маленьких детей повышена по сравнению с взрослыми, а многие пути метаболизма и ферменты наоборот развиты меньше. Подробный обзор по фармакокинетике у детей по сравнению со взрослыми содержится в работах Маталовой (Matalova) [14] и Батчелор (Batchelor) [15].

3.2. Безопасность

Риск побочных эффектов у детей выше, чем у взрослых, поскольку многие, если не все органы у них развиты еще не полностью. Особой осторожности требуют новорожденные, поскольку печеночный и почечный клиренс, а также гематоэнцефалический барьер у них не сформированы в полной мере. Кроме того, следует учитывать последствия лечения для психосоциального развития ребенка. Поэтому показатели безопасности должны быть скорректированы, а период последующего наблюдения — быть более длительным, чем у взрослых.

3.2. Проблемы разработки рецептуры

Как правило, при разработке рецептуры для взрослых возраст не учитывается. При создании лекарственного препарата для детей важны вкусовые качества и удобство приема. Основная проблема при разработке детских пероральных препаратов — создание лекарственных форм, которые позволяют замаскировать неприятный вкус, не содержат токсичных вспомогательных веществ и обеспечивают удобство дозировки с учетом массы тела. Тестирование вкуса пероральных препаратов в идеале должно проводиться в различных условиях, поскольку восприятие вкуса может меняться, например, на фоне инфекции [16]. Разработка методов ингаляционной терапии должна включать тестирование ингаляционных устройств и технических приемов, адаптированных для каждой возрастной группы.

3.3. Минимум инвазивности

Большинство детей боятся врачей, уколов и инвазивных тестов. Нужно постараться ограничить число заборов крови и объем отбираемой крови. Этого можно достичь, используя микропробы крови, исследования концентраций лекарственных препаратов в слюне и редкое взятие образцов, дополняемые методом байесовского прогнозирования [17].

Для периодического отбора образцов может быть показана установка внутривенного катетера. Некоторые процедуры необходимо проводить под седацией, используя закись азота.

Обследования необходимо проводить в темпе ребенка (тише едешь, дальше будешь), поэтому для проведения исследований с участием у детей дошкольного возраста требуется больше времени и персонала, чем для взрослых.

3.4. Набор участников исследования

Набор в исследование — один из самых проблематичных аспектов педиатрических КИ. Отчасти это связано с историческими причинами. Родители плохо осведомлены о недостаточности доказательств для определенных методов лечения детей, поэтому нужно объяснять, как важны такие исследования, в чем их смысл, и как обеспечивается безопасность.

Набрать участников очень сложно, если заданным критериям и требованиям протокола соответствует небольшое количество детей. Изменить эту ситуацию можно, если привлечь к разработке протокола всех возможных партнеров (педиатров, родителей, детей). При этом важно учитывать точку зрения детей и родителей, поскольку они являются главной заинтересованной стороной. Сообщая семье о конкретном исследовании, необходимо подробно рассказать о нем обоим родителям (для подписания информированного согласия) и в доступной форме — ребенку (для получения согласия несовершеннолетнего пациента).

У молодых родителей напряженная жизнь. Чтобы стимулировать участие в исследовании, нужно компенсировать людям затраты времени и потерю дохода в связи с участием в КИ. Расходы родителей не ограничиваются оплатой проезда. Кроме того, дети не должны пропускать школу и общественные мероприятия, или же такие пропуски следует свести к минимуму (см. также раздел 8, посвященный вопросам этики).

На протяжении всего периода исследования принципиально важно эффективное общение — не только с родителями, но и с ребенком — с учетом особенностей различных культур и обычаев.

Основной тезис: Дети — это не маленькие взрослые!

4 Нужны ли доказательства эффективности или лишь доказательства безопасности?

Получение доказательств эффективности лечения у детей предпочтительнее, чем просто подбор корректной дозы препарата в сочетании с доказательствами безопасности. Регистрация лекарственного препарата подразумевает поиск правильного соотношения рисков и пользы.

На Рис. 1 представлена таблица, которая помогает определить, какие исследования необходимо провести у детей, когда доказаны эффективность и безопасность у взрослых или в старшей возрастной группе [18].

Ответы на вопросы в алгоритме могут различаться в зависимости от типа исследуемого препарата, например, модуляторы регулятора трансмембранной проводимости при МВ (CFTR), муколитические препараты, противовоспалительные препараты или антибиотики. При МВ прогрессирование респираторного заболевания зависит от таких факторов, как возраст, генотип и нутритивный статус. Это означает, что относительная польза зависит от течения заболевания. Чтобы оценить пользу или документально подтвердить затихание болезни на фоне лекарственной терапии у маленьких детей, состояние которых, как правило, стабильно, необходим более длительный период наблюдения.

Позволяет ли фармакодинамический показатель прогнозировать клиническую пользу, зависит от исследуемого вмешательства. Так приемлемым биомаркером для прогнозирования клинической пользы модуляторов CFTR является снижение концентрации хлоридов пота. У детей дошкольного возраста с МВ, особенно с редкими мутациями в гене CFTR, в качестве биомаркера можно использовать ответ на препарат ex vivo в органоидах кишечника. Для других видов вмешательства, кроме модуляторов CFTR, простые в использовании, неинвазивные и быстро реагирующие биомаркеры отсутствуют.

Как уже отмечалось выше, для детей дошкольного возраста необходимы отдельные исследования по оценке безопасности, а период последующего наблюдения должен быть более длительным.

Желательно, чтобы КИ представляло собой рандомизированное контролируемое исследование с дополнительным периодом открытого лечения после получения доказательств эффективности. Даже для мониторинга безопасности лучшим вариантом для детей дошкольного возраста с МВ является начальный плацебо-контролируемый период. Этому нас научило КИ ивакафтора (ivacaftor) у детей дошкольного возраста [19]. Из-за открытого дизайна этого исследования в настоящее время непонятно, связано ли периодическое повышение биохимических показателей функции печени с лечением ивакафтором, или оно встречается с той же частотой, что обычно наблюдается у детей дошкольного возраста с МВ и было выявлено только благодаря частому тестированию в ходе исследования KIWI.

5 Как оценивать эффективность у детей дошкольного возраста с МВ?

5.1. Показатели конечного клинического результата

Нутритивный (пищевой) статус — рост, масса тела, индекс массы тела, — легко оценить и интерпретировать. Это важный показатель, но значительная часть детей дошкольного возраста, особенно при постановке диагноза на скрининге новорожденных, изначально имеет нормальный нутритивный статус.

Обострения заболевания легких у детей дошкольного возраста в основном вызваны вирусными инфекциями. Их частота у детей с МВ и у их здоровых сверстников практически одинакова. Поэтому в КИ с участием детей дошкольного возраста этот результат не был полезным [20].

Оценка качества жизни в баллах, например, в родительской версии опросника для пациентов с МВ (CFQ-R), также страдает «эффектом насыщения».

5.2. Косвенные исходы и биомаркеры

Функциональные тесты легких у маленьких детей возможны, но достаточно инвазивны, требуют седации и имеют ограниченную доступность.

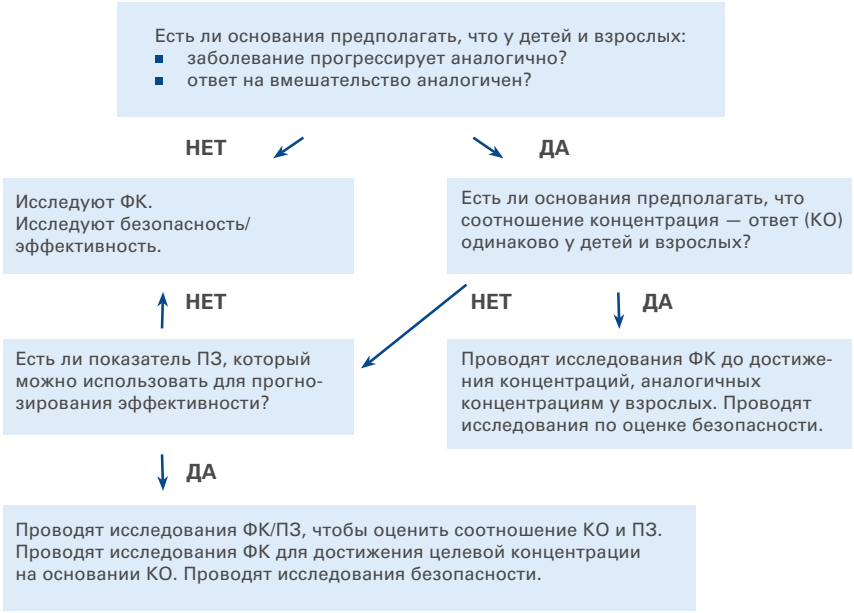


Рис. 1. Алгоритм, позволяющий определить, какие исследования необходимо провести у детей. ФК — фармакокинетика, ПЗ — прогрессирование заболевания.

Индекс очищения легких (ИОЛ) — перспективный биомаркер, который все больше приобретает характер косвенного результата по мере растущего картирования его клиниметрических свойств и систематического отслеживания в КИ [21]. У детей с МВ ИОЛ отклоняется от нормы уже в трехлетнем возрасте и это отклонение продолжает расти в дошкольном возрасте. ИОЛ снижается во время эпизодов кашля, но не меняется при наличии только назальных симптомов. В качестве показателя исхода ИОЛ превосходит $ОФВ_{0,5}$ [22].

Визуализацию легких с помощью КТ или МРТ грудной клетки используют в основном в продолжительных исследованиях.

Если нужно оценить функцию CFTR, удобным и доступным для оценки показателем является концентрация хлоридов пота. Возможны, но менее доступны определение разности кишечных потенциалов и форсколин-индуцированного набухания кишечных органоидов. Последний показатель можно использовать для прогнозирования пользы лечения ex vivo.

Бронхоальвеолярный лаваж является возможным, но инвазивным методом. Такие биомаркеры как эластаза нейтрофилов полезны при изучении противовоспалительных или противоинфекционных средств [23]. Посевы бактерий из дыхательных путей осуществимы, но различия в прогрессировании заболевания и сложное естественное течение заболевания легких при МВ делает такие тесты применимыми лишь по очень специфическим показаниям, например, при эрадикации *Pseudomonas aeruginosa*.

Основные тезисы: Улучшение клинических результатов у детей дошкольного возраста с МВ требует более длительного периода наблюдений для доказательств эффективности нового вида лечения.

Весьма перспективным показателем для оценки результатов лечения в КИ с участием детей дошкольного возраста является индекс очищения легких.

6 Что мотивирует родителей и детей участвовать в КИ?

Представляя мотивацию для участия в исследовании, медицинские работники могут лучше организовать набор участников, чтобы в дальнейшем получить информированное согласие родителей и детей.

Один из систематических обзоров посвящен изучению мотивации детей и родителей участвовать в исследовании лекарственных препаратов [24]. В Таблице 1 представлены чаще всего упоминаемые факторы, которые стимулируют набор в КИ или препятствуют участию.

7 С какого возраста?

Дети уязвимы, их легко использовать в чужих интересах, поэтому в ходе КИ им требуется особая защита. Поскольку КИ у детей — нестандартная задача, особое внимание нужно уделять получению информированного согласия.

В большинстве случаев при участии в КИ детей дошкольного возраста основной акцент делается на информировании родителей и законных представителей, которые дают согласие на участие в исследовании. Однако ребенок, способ-

ный иметь собственное мнение, вправе выражать его по всем вопросам, затрагивающим его лично (Конвенция ООН о правах ребенка). Педиатр должен найти надлежащей баланс между защитой интересов ребенка, который еще не вполне способен отвечать за себя, и уважением его самостоятельности, если он ее проявляет. Однако о способности ребенка принимать осмысленные решения об участии в исследовании известно мало. В исследовании с участием детей в возрасте 6 лет и старше были изучены факторы, определяющие способность к осознанному согласию на КИ. Различия в способности к принятию решений в первую очередь определялись возрастом, а затем интеллектом. Опыт заболевания и такие переменные, как пол, социально-экономический статус, этническая принадлежность или обоснованное мнение родителей, не влияют на способность к принятию решений. Поэтому рассказывать детям о причинах участия в исследовании и о связанных с ним рисках следует в доступной форме с учетом возраста и интеллектуального развития. В этом случае, помимо разрешения родителей, исследователи обязаны получить согласие несовершеннолетнего пациента, которое официально называется «подтверждением согласия на участие в исследовании».

	Мотивирующие факторы	Мотивирующие факторы
Для детей	■ польза для личного здоровья ■ альтруизм ■ повышение комфорта ■ хорошее отношение к исследователю ■ позитивное влияние семьи/друзей ■ возмещение расходов ■ повышение информированности ■ любопытство ■ ощущение «единственной возможности»	■ нагрузка и нарушение привычного образа жизни ■ нежелание быть «подопытным кроликом» ■ боязнь риска
Для родителей	■ польза для здоровья ребенка ■ альтруизм ■ доверие к исследованию ■ хорошее отношение к исследователю	■ боязнь риска ■ недоверие к исследованию ■ проблемы логистики ■ нарушение привычного образа жизни

Таблица 1. Какие факторы влияют на решение участвовать в КИ

В каких случаях и с какого возраста требуется такое согласие, определяет комиссия по этике конкретной страны. EnprEMA собрал данные об установленном законом возрасте для получения информированного согласия и обязательном или предлагаемом возрастном диапазоне для получения согласия несовершеннолетних пациентов в европейских странах [2]. Законодательство следующих стран помимо согласия родителей требует получения информированного согласия у пациентов в возрасте до 18 лет: Ирландия и Нидерланды (с 16 лет), Финляндия (с 15 лет). Наиболее ранний возраст получения информированного согласия у детей при проведении клинических испытаний установлен в Бельгии и Франции (с 4 лет). Почти во всех странах используются разные формы для получения согласия детей разного возраста.

Процедура получения согласия должна соответствовать возрасту и уровню развития. Ребенок должен чувствовать, что к нему относятся с доверием и уважением. Интересуясь его желанием участвовать в исследовании, нужно рассказать ему о его состоянии, о том, что может случиться и чего можно ожидать. Хотя для получения согласия несовершеннолетнего письменная форма или подпись не требуется, некоторые исследователи и комиссии по этике предпочитают документальное оформление. Процедура получения согласия несовершеннолетнего регламентируется комиссией по этике, поэтому на практике она может выглядеть по-разному [26].

Основной тезис: В большинстве случаев при участии в КИ детей дошкольного возраста основной акцент делается на информировании родителей и законных представителей, которые дают согласие на участие в исследовании. Однако в доступной форме рассказать ребенку об исследовании следует, как только он сможет иметь собственное мнение.

8 Этика в КИ, и как может помочь ECFS-CTN?

В систематическом обзоре исследований по детской онкологии Дюпонта (Dupont) и соавторов [27] предложена базовая схема из 46 вопросов, касающихся этики КИ у детей. Аналогичную схему, учитывающую этические аспекты исследования, соответствие правовым и нравственным нормам, профессионализм и информированное согласие, можно использовать и при проведении КИ с участием детей дошкольного возраста с МВ. Звездочкой (*) в Таблице 2 отмечены вопросы, особенно актуальные для МВ, которые еще не рассматривались в этой главе.

Оптимальный дизайн КИ, надлежащее планирование и управление, призванные предотвратить бесполезную работу, — это тоже часть этики исследования. Сеть клинических исследований Европейского общества по муковисцидозу (ECFS-CTN) стремится улучшить протоколы КИ, чтобы по максимуму обеспечить соблюдение этических норм, перечисленных в этом разделе. Несомненно, для коммерческих исследований следует учитывать мнение таких регуляторных органов, как Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA), которое может повлиять на окончательный вариант протокола. Кроме того, ECFS-CTN вправе озвучить опасения по поводу бесполезности или невыполнимости исследования, предложенного в рамках ПИП.

Поскольку новые лекарственные препараты для лечения МВ, как правило, стоят

дорого, еще одна этическая проблема состоит в том, что по окончании КИ использование выгод, окупаемость результатов и получение препарата возможны не для всех категорий населения. Позволить участникам успешного КИ продолжать лечение до тех пор, пока препарат не появится на рынке, важно, но это не покрывает все существующие потребности. Поэтому мы, представители научно-исследовательского сообщества, должны постоянно спрашивать себя, как бороться с этой несправедливостью, когда лечение доступно не для всех. Увы, в настоящее время, мы уверены лишь в одном, — по окончании срока действия патента стоимость препарата упадет.

Чтобы адекватно ответить на поставленные вопросы, для многих КИ требуется большое количество пациентов. Поэтому для большинства исследований необходим многоцентровой или международный дизайн. В прошлом многие исследования, особенно инициируемые исследователем (ИИИ), имели малый объем выборки, поэтому их результаты были неубедительными [28]. Эту ситуацию необходимо исправить. Поскольку исследования с участием больных МВ часто финансируются национальными организациями пациентов, этическое управление исследованием должно включать аудит, чтобы проверить, позволило ли спонсируемое исследование получить убедительные данные, и опубликованы ли отчеты об исследовании.

Учебные дни для научных сотрудников в центрах ECFS-CTN, способствуют развитию навыков в сфере научной этики. Сертификация персонала по отдельным показателям результатов КИ, позволяет повысить качество проведения исследований. Процент пациентов, включаемых в когорты КИ, варьируется в широком диапазоне в различных центрах ECFS-CTN. Это объясняется рядом причин, в том числе доступом к КИ, наличием персонала, расстояниями, временем, характером распространения информации и структурой исследовательских групп. Свою роль играет и мотивация врачебной бригады при информировании пациентов и их семей о КИ. Так, в некоторых центрах каждое КИ обсуждается со всеми лицами, соответствующими критериям включения в исследование, тогда как в других исследователь принимает решение за пациентов и вступает в контакт лишь с некоторыми из них. Нет и единых рекомендаций, касающихся размера компенсации, которая делает участие в КИ более привлекательным [29].

Экспертные советы организаций утверждают очень разные финансовые компенсации для III фазы КИ — от возмещения транспортных расходов до оплаты питания, транспортных расходов компенсации неудобств и потерянного времени. Важно не забывать и о детях. Авторы предлагают компенсировать родителям дорожные расходы, стоимость парковки, питания, проживания и потери времени и аналогичным образом компенсировать потерянное время и неудобства ребенку. Предлагаемый размер вознаграждения соответствует минимальной почасовой оплате за опросы, с увеличением сумм в 1,5 раза и в 2 раза за неинвазивные и инвазивные исследования соответственно [29].

Основные тезисы: КИ с участием детей проводится ВМЕСТЕ С детьми и ДЛЯ детей, а не на детях!

Исследование с соблюдением этики — это научно обоснованное исследование с надлежащим управлением.

ГЛАВА 16 **Безопасные клинические исследования, соответствующие этическим критериям, у детей дошкольного возраста с муковисцидозом**

Этические вопросы КИ с участием детей

- Каковы цели исследования и его научная целесообразность (веские или недостаточно веские основания)?*
- Участвуют ли представители пациента в разработке концепции исследования?
- Необходимо ли участие несовершеннолетних?
- Какие варианты, альтернативные участию в исследовании, существуют в стандартах медицинской помощи? Каковы перспективы получения непосредственной пользы?
- Какие меры принимаются для минимизации рисков и нагрузки, связанной с участием в исследовании (оптимизация дизайна)?
- Являются ли критерии невключения научно обоснованными?*
- Рассматриваются ли другие условия (например, альтернативный дизайн, поэтапное информированное согласие, получение препарата без участия в исследовании и т. д.)?*
- Рассматривается ли получение препарата после окончания исследования или совместное использование выгод? Окупаются ли результаты исследования?*

Соответствие правовым и нравственным нормам

- Адекватно ли международное или многоцентровое сотрудничество (оптимальное исследование и определение объема выборки)?*
- Соблюдается ли государственное или региональное (например, европейское) законодательство?
- Противоречат ли условия исследования интересам ребенка или родителей?
- Соблюдаются ли сопутствующие правовые аспекты (например, защита персональных данных, патентование и т. д.)?
- Общее этическое обоснование (соблюдение общих принципов, например, защиты чести и достоинства)?
- Специальное этическое обоснование (например, соразмерность переносимых ребенком медицинских процедур)?
- Адекватно ли управление исследованием и его мониторинг?*
- Имеют ли исследователи надлежащую подготовку по вопросам этики и обмена информацией?*

Профессионализм
■ Надлежащие научные аспекты проведения исследования и предотвращение конфликта интересов или функций (лица, оказывающего медицинскую помощь, и исследователя)?
■ Проводятся ли встречи многопрофильной бригады, и достигнут ли консенсус о соразмерности и эквиполентности между участием в исследовании и альтернативными вариантами для конкретного ребенка?
■ Не противоречит ли участие в КИ интересам конкретного ребенка?
■ Есть ли возможность предложить семье участвовать в исследовании (например, языковые или психологические факторы)?
■ Можно ли получить лекарственный препарат вне участия в исследовании (при его наличии)?
■ Предотвращение непрофессионализма и ангажированности (поощрение, чрезмерная или недостаточная мотивация и т.д.)?
■ Адекватно ли понимание потребностей и ценностей семьи?
■ Оценка представлений и ожиданий семьи (оптимизм или пессимизм)?
Информированное согласие
■ Каковы приемлемые сроки и условия получения информированного согласия (например, когда протокол лечения предусматривает различные временные точки для получения информированного согласия на рандомизацию)?
■ Каково качество информирования (содержание, средства и учет потребностей семьи)?
■ Достаточно ли времени для обучения и обсуждений с родителями и ребенком?
■ Участвует ли ребенок в принятии решений (в соответствии с возрастом, уровнем развития и потребностями)?
■ Рассмотрела ли семья все альтернативные варианты?
■ Согласен ли ребенок участвовать в исследовании?
■ Приняты ли меры, чтобы обеспечить согласие всех членов семьи (предотвращение и разрешение споров)?

Таблица 2. Какие факторы принимаются во внимание в ходе КИ с участием детей дошкольного возраста с МВ

**Вопросы, особенно актуальные для МВ, которые освещаются в разделе 8.*

9 Заключение

КИ с участием детей дошкольного возраста — единственный способ разработки безопасных и эффективных методов лечения для этой возрастной группы. Дети уязвимы, и поэтому исследования с участием детей требуют особой осторожности и адаптированных условий.

Сети КИ позволяют повысить квалификацию персонала в области методологии и этики исследований и помогают инициировать дискуссии с участием групп пациентов/родителей, органов здравоохранения и фармацевтических компаний.

Дети — это не маленькие взрослые. Для проведения КИ с участием детей дошкольного возраста необходимы знания фармакокинетики (что делает организм с лекарственным препаратом) и фармакодинамики (что делает препарат с организмом) в данной возрастной группе. Информированное согласие родителей и согласие несовершеннолетнего пациента (в как можно более раннем возрасте) — принципиально важный аспект этики исследования. С детьми следует обращаться терпеливо и уважительно. Дизайн КИ должен соответствовать их возрасту. Для оценки безопасности и эффективности могут потребоваться более длительные сроки, чем при КИ с участием взрослых. Инвазивные процедуры необходимо свести к минимуму. Даже у маленьких детей слепая фаза исследования важнее фазы исследования открытым методом, которая позволяет оценить только безопасность.

Чтобы родители и дети были заинтересованы в участии в КИ, исследовательская группа должна быть достаточно квалифицированной и ответственной и располагать достаточным количеством времени.

Литература

[1] Bourgeois FT, Murthy S, Pinto C, Olson KL, Ioannidis JR Mandi KD. Pediatric versus adult drug trials for conditions with high pediatric disease burden. Pediatrics. 2012;130:285–92.
[2] Smyth RL, Weindling AM. Research in children: ethical and scientific aspects. Lancet (London, England). 1999;354 Suppl 2:SI 121–4.
[3] National Institutes of Health. NIH Policy and Guidelines on the Inclusion of Children as Participants in Research Involving Human Subjects. 1998.
[4] Chambers TL, Kurz R. Ethical overview of paediatric research and practice in Europe from the Ethical Working Group of the Confederation of European Specialists in Paediatrics (CESP). European journal of pediatrics. 1999;158:537–40.
[5] Cote CJ, Kauffman RE, Troendle GJ, Lambert GH. Is the «therapeutic orphan» about to be adopted? Pediatrics. 1996;98:118–23.
[6] Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. European journal of pediatrics. 2005;164:552–8.
[7] Waller DG. Off-label and unlicensed prescribing for children: have we made any progress? British journal of clinical pharmacology. 2007;64:1–2.
[8] Chin WW, Joos A. Moving toward a paradigm shift in the regulatory requirements for pediatric medicines. European journal of pediatrics. 2016,175:1881–91.
[9] Tsukamoto K, Carroll KA, Onishi T, Matsumaru N, Brasseur D, Nakamura H. Improvement of Pediatric Drug Development: Regulatory and Practical Frameworks. Clinical therapeutics. 2016;38:574–81.
[10] Vassal G, Geoerger B, Morland B. Is the European pediatric medicine regulation working for children and adolescents with cancer? Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. 2013;19:1315–25.
[11] Smyth AR, Barbato A, Beydon N, Bisgaard H, de Boeck K, Brand P et al. Respiratory medicines for children: current evidence, unlicensed use and research priorities. The European respiratory journal. 2010;35:247–65.
[12] Thompson H, Frederico N, Smith S, Chowdhury M, Dicks R Preston J, et al. iCAN: Providing a Voice for Children and Families in Pediatric Research. Therapeutic Innovation & Regulatory Science. 2015;49:673–9.
[13] Kurz R, Gill D. Therapeutic Innovation & Regulatory Science. Therapeutic Innovation & Regulatory Science. 2002;July.
[14] Matalova P Urbanek K, Anzenbacher P Specific features of pharmacokinetics in children. Drug metabolism reviews. 2016;48:70–9.
[15] Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. British journal of clinical pharmacology. 2015;79:395–404.
[16] Matsui D. Assessing palatability of medicines in children. Paediatr Perinat Drug Ther. 2007;8:55–60.

[17] Al-Metwali B, Mulla H. Personalised dosing of medicines for children. The Journal of pharmacy and pharmacology. 2017;69:514–24.
[18] Yeung V. Clinical trials in children. Pediatric Drug Handling. 2007.
[19] Davies JC, Cunningham S, Harris WT, Lapey A, Regelmann WE, Sawicki GS, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2-5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. The Lancet Respiratory medicine. 2016;4:107–15.
[20] De Boeck K, Fajac I, Ratjen F. End-points and biomarkers for clinical trials in cystic fibrosis. European Respiratory Monograph. 64:104–15.
[21] Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L, Daniel S, Rowbotham R, McNamara S, etal. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial. Jama. 2012;307:2269–77.
[22] Kent L, Reix R Innes JA, Zielen S, Le Bourgeois M, Braggion C, et al. Lung clearance index: evidence for use in clinical trials in cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis. 2014;13:123–38.
[23] Stanojevic S, Davis SD, Retsch-Bogart G, Webster H, Davis M, Johnson RC, et al. Progression of Lung Disease in Pre-school Patients with Cystic Fibrosis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2017;195:1216–25.
[24] Tromp K, Zwaan CM, van de Vathorst S. Motivations of children and their parents to participate in drug research: a systematic review. European journal of pediatrics. 2016;175:599–612.
[25] Hein IM, Troost PW, Lindeboom R, Benninga MA, Zwaan CM, van Goudoever JB, et al. Key factors in children's competence to consent to clinical research. BMC medical ethics. 2015,16:74.
[26] Kimberly MB, Hoehn KS, Feudtner C, Nelson RM, Schreiner M. Variation in standards of research compensation and child assent practices: a comparison of 69 institutional review board-approved informed permission and assent forms for 3 multicenter pediatric clinical trials. Pediatrics. 2006;117:1706–11.
[27] Dupont JC, Pritchard-Jones K, Doz F. Ethical issues of clinical trials in paediatric oncology from 2003 to 2013: a systematic review. The Lancet Oncology. 2016; 17:e187–97.
[28] Briggs TA, Bryant M, Smyth RL. Controlled clinical trials in cystic fibrosis — are we doing better? Journal of cystic fibrosis. 2006;5:3–8.
[29] Tishler CL, Reiss NS. Pediatric drug-trial recruitment: enticement without coercion. Pediatrics. 2011;127:949–54.

ГЛАВА 17

Специфическая терапия для разных типов мутаций у детей дошкольного возраста с муковисцидозом

Авторы

Ребекка Добра (Rebecca Dobra), Ивонна Пранке (Iwona Pranke), Джейн Дэвис (Jane Davies) и Изабель Серме-Гауделус (Isabelle Sermet-Gaudelus)

Введение

В настоящее время в гене регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) идентифицировано более 2000 различных мутаций. Лучшее понимание их последствий позволило разработать новые стратегии, нацеленные на определенные мутации, для коррекции нарушения, являющегося причиной заболевания [1]. Эти стратегии резко отличаются от симптоматического лечения, которое применялось десятки лет. Хотя в настоящее время исследуются многие молекулярно-прицельные методы терапии, по большей части изучено их применение только для детей старшего возраста и взрослых. В популяции детей дошкольного возраста с МВ проведено мало интервенционных исследований, а данные о результатах лечения в первый год жизни отсутствуют. Эта глава описывает состояние дел в сфере модуляторной терапии для пациентов старшего возраста, текущие клинические исследования с участием детей дошкольного возраста и потенциальные разработки для младенцев. Мы кратко расскажем о потенциальных преимуществах ранней модуляторной терапии для младенцев и детей дошкольного возраста.

1 Классификация мутаций CFTR

Белок CFTR — это регулируемый циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ) ионный канал, который находится в апикальной мембране эпителиальных клеток всего организма (Рис. 1). В норме CFTR секретирует ионы хлорида и бикарбоната в эпителии дыхательных путей, кишечника, поджелудочной и слюнной железы и оказывает регулирующее действие на другие белки, такие как эпителиальный натриевый канал (ENaC). Утрата функции CFTR в клетках, где он обычно экспрессируется, влияет на множество процессов в клетках. Прежде всего, поверхность эпителия дыхательных путей обезвоживается, из-за чего нарушается мукоцилиарный клиренс вдыхаемых патогенов [2]. Кроме того, поскольку pH отклоняется от нормы, это напрямую влияет на лизис бактерий [3]. Эти процессы в совокупности приводят к раннему инфицированию, воспалению, накоплению слизи и, со временем, к бронхоэктазам и фиброзу.

Расширение знаний о биологии белка CFTR и действии специфических CFTR-мутаций позволило выявить потенциальные мишени для терапии, направленной на конкретные мутации. Новая

парадигма лечения заключается в том, чтобы переключиться с устранения последствий дисфункции CFTR на коррекцию исходного нарушения [1].

Мутации в гене CFTR традиционно сгруппированы в пять классов (см. Таблицу 1), но недавно был описан и шестой класс. При мутациях I класса нонсенс-мутация или преждевременный стоп-кодон приводит к образованию нестабильной мРНК и отсутствию синтеза белка CFTR. Идеальная модель модуляторной терапии для этого класса мутаций заключается в стимуляции сквозного прочитывания последовательности, нацеленной на дефект, что обеспечивает нормальный процесс трансляции. Мутации II класса вызывают нарушения фолдинга белка, а это означает, что белок CFTR не достигает мембраны клетки, и распад синтезированного белка ускоряется. Наиболее распространенная аллель, вызывающая МВ, — p.[phe508del]/c.[1521_1523delCTT] (прежнее название F508del) — относится к мутациям II класса. Модуляторная терапия в этой группе нацелена на восстановление фолдинга белка и противодействие его деструкции так, чтобы увеличить количество белка CFTR, которое достигает мембраны клетки. К III классу относятся мутации гейтинга (регуляция открытия ионных каналов), из-за которых сборка и локализация белка CFTR на поверхности клеточной мембраны происходит правильно, но патологически измененный канал не открывается в ответ на внутриклеточные сигналы.

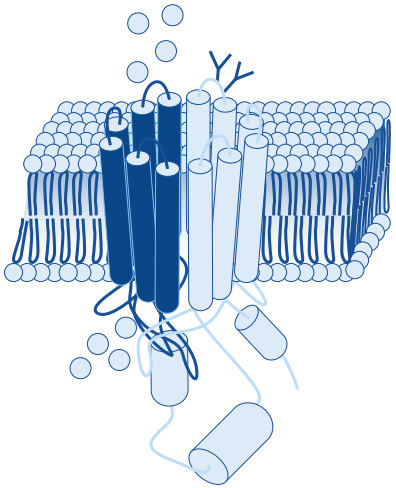


Рис. 1. Схематическая структура регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе.

При мутациях III класса можно достичь улучшения с помощью препаратов, воздействующих на воротный механизм ионных каналов. При применении модуляторной терапии у пациентов с мутациями гейтинга были получены первые доказательства клинической эффективности модулирования CFTR. При мутациях IV класса снижается ионная проводимость, а к V классу относятся мутации сплайсинга, которые снижают продуцирование белка CFTR. Как и при мутациях III класса, для мутаций IV и V класса могут применяться препараты, потенцирующие открытие ионных каналов. Мутации VI класса связаны с нестабильностью белка CFTR, который имеет сокращенный период полужизни. Мутации I, II и III классов обуславливают типичное тяжелое полиорганное заболевание. Однако при мутациях IV и V класса белок CFTR может синтезироваться в достаточном количестве или нормально функционировать в мембране клеток, и таким образом они могут обеспечивать определенную остаточную активность CFTR. Поэтому

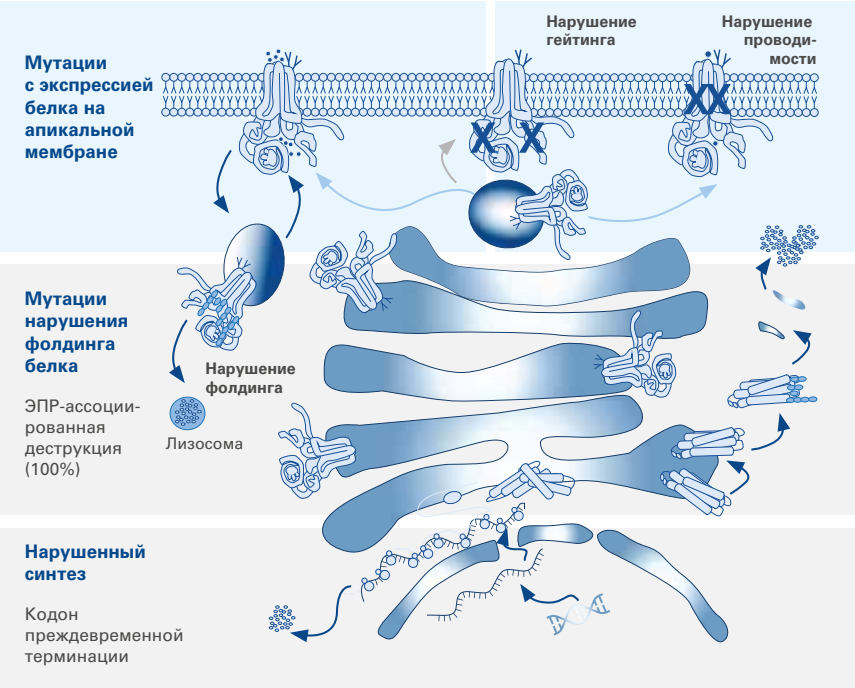


Рис. 2. Биогенез CFTR в соответствии с классами мутаций (I–VI).

такие мутации можно определить как мутации с остаточной функцией, которые обусловливают фенотип заболевания более легкой степени. К ним, к примеру, относится мутация IV класса p.Arg117His/c.350G>A (прежнее название R117H).

Следует отметить, что эти классы не являются взаимоисключающими, и мутация может объединять два дефекта, например, распространенная мутация F508del одновременно имеет свойства II и III класса. Сейчас специалисты склоняются к использованию упрощенной классификации. Ее примером является «тератипический» подход, при котором мутации систематизируют по ответу на конкретные виды модуляторной терапии [4].

Основной тезис: Поскольку биология CFTR стала более понятной, были разработаны специфические виды терапии, направленные на конкретные мутации.

Класс	Тип	Пример	Функциональные последствия для белка CFTR	Потенциальная возможность терапии
I	Нонсенс	p.Trp1282X/ c.3846G>A (прежнее название W1282X)	Функциональный белок синтезируется в малых количествах или не синтезируется	Агенты, способствующие сквозному прочитыванию последовательности
II	Нарушение фолдинга белка	p.phe508del/ c.1521.1523delCTT (прежнее название F508del)	Распад белка, который в результате не достигает мембраны клетки	Корректирующие средства
III	Гейтинг	p.Gly551Asp/ c.1652G>A, (прежнее название G551D)	Нарушение открытия ионного канала	Потенцирующие средства
IV	Проводимость	p.Arg117His/ c.350G>A (прежнее название R117H)	Снижение ионной проводимости канала	Потенцирующие средства
V	Сплайсинг	2789+5G ->A	Продуцируется недостаточно нормального белка	Потенцирующие средства

Таблица 1. Краткое описание классов мутаций CFTR

2 Каково на сегодняшний день состояние здоровья детей дошкольного возраста с МВ?

Во многих странах существуют программы скрининга новорожденных (СН), но даже там, где СН отсутствует, диагноз чаще всего ставят в первый год жизни. Различные виды симптоматической терапии и профилактики, такие как кинезитерапия, диетотерапия и антибиотики, улучшают результаты лечения пациентов. Значительную часть времени у детей дошкольного возраста симптомы отсутствуют или выражены слабо. Тем не менее, исследования с участием новорожденных, детей от 1 до 3 лет и детей дошкольного возраста показывают, что при использовании достаточно чувствительных инструментов можно обнаружить обусловленное МВ заболевание легких уже на раннем этапе жизни. Два наиболее значимых мониторинговых исследования респираторных патологий проведены Австралийской группой по наблюдению за ранними проявлениями респираторных заболеваний при муковисцидозе (AREST-CF, Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis) и Лондонским совместным проектом в области муковисцидоза (LCFC, London Cystic Fibrosis Collaboration). Исследование AREST-CF показало, что у младенцев с МВ объем форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) снижен по сравнению

со здоровыми младенцами. Бронхиальная обструкция, расширение легких и неоднородность вентиляции отмечаются уже в 3 месяца. В когортах LCFC было обнаружено, что недостаточность функции легких в возрасте 1 года значимо меньше, чем наблюдалось ранее, но при этом оказалось, что у младенцев с ранней патологией функции легких эти отклонения чаще усугубляются к возрасту 1 года [5]. Кроме того, в исследовании AREST-CF отмечаются очаги бронхоэктазов, закупорка дыхательных путей слизью и воздушные ловушки на сканах КТ у детей без каких-либо респираторных симптомов. Бронхоальвеолярный лаваж показал, что прогрессирование структурного повреждения легких и ухудшение функции легких сопровождаются нейтрофильным воспалением и легочными инфекциями *Staphylococcus aureus* или *Pseudomonas aeruginosa* в нижних дыхательных путях [6].

Таким образом, если применять с рождения терапию, направленную на мутации CFTR, это может модифицировать течение заболевания в критический период и предотвратить развитие заболевания легких. Это радикально отличается от парадигмы лечения пациентов старшего возраста, у которых такие виды терапии могут замедлить прогрессирование заболевания. Как рассказывается в этой главе далее, этот же период дает возможность предотвратить внелегочные осложнения. Разумеется, необходимо сбалансировать такое стремление к ранней профилактике и безопасность маленького ребенка в долгосрочном аспекте, которую не могут гарантировать успешные исследования популяции старшего возраста из-за возрастных различий абсорбции лекарственных средств.

Основной тезис: хотя маленькие дети с МВ могут хорошо себя чувствовать и на традиционных видах терапии, существует острая потребность в терапии, которая радикально меняет течение заболевания, позволяя предотвратить трудно обнаруживаемые проблемы, связанные с развитием легочных и внелегочных заболеваний на раннем этапе.

3 Модуляторы CFTR

3.1. Ивакафтор (ivacaftor), торговое название Калидеко (Kalydeco)*

Ивакафтор — потенцирующий препарат, который выпускается под названием Калидеко®. Первые доказательства клинической эффективности модулирования CFTR были получены в двух опорных клинических исследованиях этого препарата у пациентов с мутациями гейтинга III класса G551D: STRIVE и ENVISION. Ивакафтор обеспечивал значимое снижение уровня хлоридов пота, который является биомаркером активности CFTR, в некоторых случаях — до нормального диапазона, характерного для отсутствия МВ. У детей старшего возраста и взрослых этот препарат существенно улучшал функцию легких и массу тела, снижал частоту обострений заболевания легких и повышал качество жизни (оценка по шкале CFQ-R) [7–9]. Побочные эффекты включают ухудшение биохимических показателей функции печени (БПФП, трансаминазы), которое в редких случаях вынуждало прекратить терапию. Это явление чаще наблюдалось у маленьких детей [10], хотя естественная динамика колебаний БПФП в этой возрастной группе изучена плохо. Данные доклинических исследований дают основания предположить, что у плодов животных, которым вводят ивакафтор, развивается катаракта. Детальное офтальмологическое обследование в ходе клинических

исследований с участием человека позволило выявить спорадическое помутнение хрусталика, но его этиология осталась неясной. Ниже описаны исследования, по результатам которых ивакафтор получил регистрационное удостоверение и был включен в программу страхового возмещения для взрослых, а затем и для детей.

3.1.1. Исследования STRIVE и ENVISION — ивакафтор при G551D

В исследовании STRIVE оценивали безопасность и эффективность ивакафтора для пациентов старше 12 лет [7], а в исследовании ENVISION [8] — для детей в возрасте 6–11 лет. И в том, и в другом исследовании пациенты с мутацией G551D и второй причинной аллелью MB в течение 48 недель получали ивакафтор или плацебо. В обоих исследованиях были достигнуты первичные и вторичные конечные точки. У пациентов в исследовании STRIVE отмечено улучшение абсолютного прогнозируемого процентного значения $ОФВ_1$ ($ппОФВ_1$) на 10,8% по сравнению с исходным уровнем. Исследование ENVISION продемонстрировало улучшение $ппОФВ_1$ на 12,8% даже у маленьких детей с более высоким исходным уровнем $ОФВ_1$. Улучшение наступало быстро и сохранялось до 48-й недели. Кроме того, пациенты в группе, получавшей препарат, лучше набирали вес при значимом снижении уровня хлоридов пота. В группе старшего возраста улучшились балльные оценки симптомов по шкале CFQ-R и снизился риск обострений легочного заболевания. Тот факт, что все наблюдаемые у детей изменения респираторных симптомов были статистически незначимыми, может объясняться недооценкой относительного улучшения состояния здоровья и, возможно, недостаточной чувствительностью шкалы CFQ-R для пациентов младшего возраста.

3.1.2. KONNECTION — исследование ивакафтора для мутаций гейтинга, отличающихся от G551D

В 2014 году, после исследования KONNECTION [9], регистрация ивакафтора была продлена с включением 8 дополнительных мутаций гейтинга III класса, в том числе c.1646G>A/p.Ser549Asn (прежнее название S549N) и c.1651G>A/p.Gly551Ser (прежнее название G551S). Исследование KONNECTION продемонстрировало улучшение функции легких, ИМТ, уровня хлоридов пота и повышение качества жизни по шкале CFQ-R и не выявило новых проблем, связанных с безопасностью. Субанализ группы показал, что в случае предполагаемой мутации гейтинга c.2908G>C/p.Gly970Arg (прежнее название G970R) снижение уровня хлоридов пота минимально, а клинические показатели меняются незначительно. Поэтому новое регистрационное удостоверение препарата не включает мутацию G970R. Теперь нам известно, что мутация G970R не относится к мутациям гейтинга, а приводит к альтернативному сплайсингу.

3.1.3. Ивакафтор при мутациях, не относящихся к мутациям гейтинга: исследование KONDUCT — ивакафтор при R117H

Тестирование in vitro клеток щитовидной железы крыс линии Fisher (FRT), трансфицированных различными мутациями CFTR, показало значимую активность ивакафтора при различных мутантных формах белка CFTR, приводящую к образованию функционального CFTR на наружной клеточной мембране [11]. Такой результат был получен при мута-

ции IV класса R117H. Его подтвердило клиническое исследование KONDUCT, в котором оценивали эффективность и безопасность ивакафтора для пациентов старше 6 лет с мутацией R117H и другой причинной аллелью MB [12]. Эти результаты сложно интерпретировать, отчасти в связи с изменчивой клинической картиной, связанной с мутацией R117H [13]. Во всех возрастных группах ивакафтор приводил к значимому улучшению уровня хлоридов пота и оценок по шкале CFQ-R. Улучшения $ОФВ_1$ были менее выраженными, чем у пациентов с мутациями III класса, и были статистически значимыми лишь у взрослых, вероятно, в связи с тем, что у этих пациентов заболевание имело более стабильный характер. Новые проблемы, связанные с безопасностью, в этом исследовании не обнаружены. В результате этот препарат был зарегистрирован в Европе только для взрослых старше 18 лет, а страховое возмещение различается в разных регионах.

3.1.4. Исследования KIWI и KLIMB — ивакафтор для детей дошкольного возраста

KIWI — это опорное исследование эффективности ивакафтора для детей дошкольного возраста, одобренное регуляторными органами. В этом открытом исследовании участвовали 34 ребенка с мутацией гейтинга в одной аллели (преимущественно G551 D) для оценки безопасности, фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) ивакафтора у детей 2–5 лет с массой тела более 8 кг [10]. Исследование подтвердило надлежащий режим дозирования и выявило ФК воздействия, сходные с наблюдаемыми у взрослых. На 24-й неделе уровень хлоридов пота изменился по сравнению с исходным в среднем на -46,9 ммоль/л ($p<0,0001$). Z-показатель массы тела изменился на 0,2 ($p<0,0001$), а Z-показатель ИМТ — на 0,4 ($p<0,0001$), что говорит об улучшении нутритивного статуса.

Уровень фекальной эластазы повысился в среднем на 99,8 мкг/г ($p=0,0009$), что отражает улучшение функции поджелудочной железы. Этот маркер экзокринной функции поджелудочной железы был впервые включен в протокол клинического исследования. Такие результаты заставляют усомниться в утверждении, что повреждение поджелудочной железы на раннем этапе является стойким и необратимым. Измерить воздействие на функцию легких не представлялось возможным, поскольку в этой возрастной группе обнаружимые изменения показателей спирометрии до начала применения препарата минимальны, а провести спирометрию затруднительно. Большинство побочных эффектов и проблем, связанных с безопасностью, было сопоставимо с имеющими место у пациентов старшего возраста. У 15% детей 2–5-летнего возраста выявлено повышение уровня трансаминаз — до восьмикратного превышения нормы. У всех этих детей незначительное повышение показателей наблюдалось изначально, и БПФП нормализовались при продолжении или прекращении применения ивакафтора. Тем не менее влияние ивакафтора на не сформировавшуюся печень может быть более выраженным, чем у пациентов старшего возраста. Исследование KLIMB представляло собой 84-недельную фазу продолжения исследования KIWI. Оно показало, что улучшения нутритивного статуса и уровня хлоридов пота сохраняются на протяжении всего периода лечения, и не выявило дополнительных проблем, связанных с безо-

пасностью, хотя также продемонстрировало отклонения БПФП, из-за которых три пациента вышли из исследования досрочно [14].

Основной тезис: В начале лечения ивакафтором необходимо тщательно отслеживать уровень БПФП, что особенно важно у детей дошкольного возраста.

3.1.5. Исследования 123, ARRIVAL и ARRIVAL–EXT в популяции детей дошкольного возраста

В мае 2016 года было начато открытое исследование для оценки безопасности и эффективности ивакафтора для детей в возрасте 3–5 лет с мутациями гейтинга, а также для изучения влияния длительного лечения на прогрессирование заболевания МВ. В этом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании IIIb фазы из двух частей с долгосрочным открытым продолжением должны были участвовать 50 детей. Однако вскоре после начала исследования благодаря решениям местных органов о страховом возмещении ивакафтор стал доступен в клиниках во многих регионах, и продолжать набор в исследование посчитали неразумным с практической и этической точки зрения. Поэтому исследование было прекращено досрочно в августе 2017 года. На момент написания этой книги анализ результатов, в частности раннего перехода к фазе, на которой регистрировали индекс очищения легких (ИОЛ), еще ожидается.

ARRIVAL представляет собой текущее открытое исследование III фазы, состоящее из двух частей, в котором оценивается безопасность, ФК и ФД ивакафтора у пациентов в возрасте младше 24 месяцев с мутациями гейтинга. Детей включают в когорты, начиная со старшего возраста, и после получения промежуточных данных о безопасности, снижают возраст участников. В настоящее время в исследование включают детей в возрасте трех месяцев.

ARRIVAL–EXT — это открытое исследование по оценке долгосрочных эффектов и безопасности ивакакфтора у детей с двумя нарушениями гейтинга. Набор участников в него только начат на момент написания книги.

В настоящее время собранные данные проходят проверку регуляторными органами для принятия решения о регистрации препарата в этой возрастной группе.

3.1.6. Ивакафтор — долгосрочные данные

Большая часть долгосрочных данных по изучению эффектов ивакафтора была получена в PERSIST, 96-недельном открытом исследовании, продолжающем STRIVE и ENVISION (то есть пациентов с мутацией G551D старше 6 лет). В течение этого периода времени участники хорошо переносили ивакафтор, и лечение из-за побочных эффектов или нежелательных явлений прекратили менее 1% пациентов. Улучшение функции легких, массы тела, балльной оценки респираторной функции и уменьшение числа обострений заболевания легких, наблюдаемые в первоначальных исследованиях, сохранялись до окончания заключительного исследования [15].

Проведение дополнительных рандомизированных исследований ивакафтора в этой категории пациентов маловероятно, поскольку в настоящее время этот препарат считается стандартом лечения пациентов с названными мутациями. Поэтому

для ответа на новые вопросы и выявления новых тенденций необходимо собрать данные обсервационных исследований и регистров. У пациентов, получающих ивакафтор, функция легких в долгосрочном аспекте ухудшается медленнее по сравнению с ожидаемыми темпами, а показатели улучшения нутритивного статуса сохраняются, что свидетельствует о модификации заболевания [16]. Следовательно, сбор регистровых данных важен для понимания заболевания и его лечения.

3.1.7. Ивакафтор — регистрация и страховое возмещение

На момент написания книги ивакафтор был зарегистрирован в Америке, Европе, Канаде и Австралии для пациентов в возрасте 2 лет и старше с одной из девяти мутаций гейтинга III класса. Кроме того, он зарегистрирован в ЕС для пациентов в возрасте 18 лет и старше с мутацией R117H. Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США одобрило его применение для пациентов старше 2 лет с мутацией R117H и рядом других мутаций с остаточной функцией, таких как c.200C>T/p.Pro67Leu (прежнее название P67L), отчасти на основании данных исследований in vitro [17]. Объединения пациентов оказали серьезное влияние на решение вопросов регистрации и страхового возмещения этого препарата. Впрочем, несмотря на регистрацию, в

Исследование	Мутация	Возраст	Дизайн	Продолжительность (недели)	Достигнуты ли конечные точки?
STRIVE	G551D	12+	Плацебо-контролируемое	48	Да
ENVISION2	G551D	6–11	Плацебо-контролируемое	48	Да
PERSIST	G551D	6+	Открытое продолжение исследования	96	Да
KONNECTION	Гейтинг	6+	Плацебо-контролируемое, перекрестное	24	Да
KONDUCT	R117H	6+	Плацебо-контролируемое	24	Некоторые
KIWI	Гейтинг	2–5	Открытое исследование	24	Да
KLIMB	Гейтинг	2–5	Открытое исследование	84	Да

Таблица 2. Программа клинических исследований ивакафтора

некоторых регионах страховое возмещение пока недоступно. Это говорит о том, что в глобальном масштабе доступность лечения МВ неоднородна. Решения о регистрации и последующем страховом возмещении ивакафтора при лечении детей дошкольного возраста опирались на рандомизированные клинические исследования (РКИ), которые продемонстрировали его эффективность для детей старшего возраста, и данные о безопасности, полученные в открытых исследованиях с участием детей в возрасте 2–5 лет. Эти данные в сочетании с согласованным мнением о том, что раннее вмешательство улучшает результаты лечения, позволили подать первоначальную заявку на регистрацию препарата без проведения РКИ в этой возрастной группе.

3.2. Комбинированная терапия ивакафтор — лумакафтор (торговое название: Оркамби (Orkambi))

Мутация F508del нарушения фолдинга белка II класса имеет высокий приоритет при разработке терапии, направленной на конкретные мутации, поскольку до настоящего времени она является самой распространенной и составляет около 70% всех аллелей МВ. Лумакафтор представляет собой молекулу-корректор, которая способствует транспорту белка к клеточной мембране. На ранних фазах клинических исследований монотерапии лумакафтором не было выявлено никаких проблем, связанных с безопасностью, и отмечалось умеренное дозозависимое изменение уровня хлоридов пота. Однако такая терапия не приводила к клинически значимым изменениям функции легких или других показателей [18]. Важный факт, состоящий в том, что мутированный белок F508del-CFTR можно потенцировать при достижении им корректного положения на плазматической мембране [1], говорит в пользу двухкомпонентной терапии с применением лумакафтора и ивакафтора (лум/ива). Это комбинированное терапевтическое средство представлено на рынке под названием «Оркамби» (Orkambi®).

3.2.1. TRAFFIC и TRANSPORT — лум/ива для больных МВ, гомозиготных по мутации F508del

Исследования TRAFFIC и TRANSPORT представляли собой исследования III фазы по оценке безопасности и эффективности лум/ива для пациентов старше 12 лет, гомозиготных по мутации F508del [19]. В обоих исследованиях участники получали терапию лум/ива или плацебо в течение 24 недель. Оба исследования продемонстрировали значимое улучшение по основным критериям эффективности, при этом среднее абсолютное улучшение $ОФВ_1$ в группе, получающей препарат, по сравнению с группой плацебо колебалось в диапазоне от 2,6 до 4,0 процентных пунктов ($p<0,001$). В группе лум/ива отмечен статистически значимый прирост массы тела и уменьшение числа обострений легочного заболевания, а также меньшее количество случаев госпитализации. В группе, получавшей исследуемый препарат, не выявлено значимых проблем безопасности и повышения частоты серьезных нежелательных явлений, хотя пациенты в этой группе чаще прекращали прием препарата. Применение лум/ива сопровождалось повышением артериального давления и ощущения стеснения в груди/бронхоспазма.

3.3. Лум/ива для детей 6–11 лет, гомозиготных по мутации F508del

В данной возрастной группе было проведено открытое исследование III фазы

по оценке безопасности, переносимости, фармакодинамики и эффективности комбинированной терапии лум/ива. В исследование было набрано 58 пациентов в возрасте 6–11 лет с МВ, гомозиготных по мутации F508del. Исследование показало статистически значимое улучшение показателя функции дыхательных путей ИОЛ, но улучшения стандартных показателей спирометрии было не обнаружено. Отмечалось также улучшение уровня хлоридов пота (p<0,0001), индекса массы тела (Z-показатель + 0,15 p< 0,0001) и балльной оценки качества жизни (по шкале CFQ-R; +5,4 p<0,01). Исследование не выявило новых проблем безопасности в данной возрастной группе [20]. Последующее плацебо-контролируемое исследование подтвердило эти результаты, на основании которых была подана заявка на регистрацию препаратов в Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) [21].

3.3.1. Лум/ива для детей дошкольного возраста, гомозиготных по мутации F508del

Недавно завершено исследование с участием детей в возрасте 2–5 лет, гомозиготных по мутации F508del, результаты которого ожидаются (clinicaltrials.gov NCT02797132).

3.3.2. Лум/ива для больных МВ, являющихся сложными гетерозиготами по F508del

Исследования лум/ива II фазы у пациентов с одной копией F508del и одной мутацией I класса не выявили значимого улучшения уровня хлоридов пота или функции легких [18], и исследования с участием пациентов этой группы были прекращены. В настоящее время наиболее перспективными для этой группы пациентов являются молекулы следующего поколения, о которых пойдет речь далее.

3.3.3. Лум/ива: долгосрочные данные

В исследовании PROGRESS оценивалась безопасность и эффективность лум/ива в долгосрочном аспекте для пациентов в возрасте 12 лет и старше. Участники исследований TRAFFIC и TRANSPORT получали лум/ива в открытом исследовании в течение 96 недель. За этот период не выявлено новых проблем, связанных с безопасностью. Исследование показало, что у пациентов, получавших лум/ива, функция легких на фоне терапии ухудшалась медленнее по сравнению со скоростью, известной по регистровым данным пациентов, не получавших лум/ива [22]. У пациентов, не получавших лум/ива, ухудшение функции легких в среднем составляло 2,29% (от -2,56 до -2,03) ежегодно, а у пациентов, получавших лум/ива, ухудшение в среднем составляло 1,33% (от -1,80 до -0,85) ежегодно. Однако эти выводы должны рассматриваться с оговорками по поводу сравнения с такой контрольной группой. В настоящее время продолжается открытое 96-недельное исследование с участием детей в возрасте 6–11 лет.

Поскольку комбинация лум/ива стала доступной для пациентов всего мира, регистровые данные обеспечивают более глубокое понимание ее долгосрочных эффектов и, возможно, повлияют на решения местных органов о страховом возмещении.

3.4. Лумакафтор/ивакафтор — регистрация и страховое возмещение

Улучшения на фоне терапии комбинацией лум/ива у гомозигот по F508del, были

не столь выраженными, как в случае мутаций, отвечающих на лечение ивакафтором, поэтому страховое возмещение лум/ива по-прежнему ограничено. В 2015 году FDA и EMA утвердили применение этой комбинации у пациентов в возрасте 12 лет и старше, гомозиготных по F508del, однако решение о страховом возмещении было принято только в США, Канаде, Франции и Германии. В 2016 году FDA расширила регистрацию этой комбинации, включив в число пациентов детей в возрасте 6–11 лет, а EMA пока не приняла решения по этому вопросу. Вероятно, страховое возмещение для детей дошкольного возраста, гомозиготных по F508del, будет варьироваться.

4 Уроки, извлеченные из программы клинических исследований аталурена

Аталурен — это лекарственный препарат производства компании PTC Therapeutics, который продемонстрировал стимуляцию сквозного прочитывания на уровне рибосом, способствующую нормальному синтезу белка, в исследованиях in vitro [23].

В нескольких исследованиях II фазы у пациентов с МВ с мутациями I класса было выдвинуто предположение, что аталурен улучшает зависимый от CFTR транспорт хлоридов, измеряемый на основании разности назальных потенциалов (РНП), и приводит к определяемому количеству белка CFTR в назальном эпителии [24–26]. Исследование III фазы было проведено с 2009 по 2011 год. В это крупномасштабное рандомизированное

Исследование	Мутация	Возраст	Дизайн	Продолжительность (недели)	Достигнуты ли конечные точки?
TRAFFIC	Гомозиготы F508del	12+	Плацебо-контролируемое	24 недели	Да
TRANSPORT	Гомозиготы F508del	12+	Плацебо-контролируемое	24 недели	Да
PROGRESS	Гомозиготы F508del	12+	Открытое продолжение исследования	96 недель	Да
	Гомозиготы F508del	6–11	Открытое исследование	24 недели	Да
Vx15-809-109	Гомозиготы F508del	6–11	Плацебо-контролируемое	24 недели	Да

Таблица 3. Основные исследования по изучению комбинации лумакафтор/ивакафтор для больных МВ

плацебо-контролируемое исследование набирали пациентов в возрасте старше 6 лет по крайней мере с одной мутацией I класса. Первичной конечной точкой было изменение $ОФВ_1$ на 48-й неделе. Это исследование не выявило статистически значимого улучшения первичной и большинства вторичных конечных точек. Однако ретроспективный анализ показал, что пациенты, которые не получали на постоянной основе ингаляционные аминогликозидные антибиотики, такие как тобрамицин, продемонстрировали улучшение $ОФВ_1$ примерно на 5% и уменьшение частоты обострений легочного заболевания [27]. Возможно, это явление объясняется конкурентным ингибированием, поскольку и аминогликозидные антибиотики, и аталурен действуют на рибосому. PTC Therapeutics инициировала дополнительное плацебо-контролируемое исследование у пациентов, не получающих ингаляционные антибиотики, и подала заявку на регистрацию препарата.

К сожалению, в этом исследовании не удалось достичь первичных или вторичных конечных показателей, после чего PTC приостановила программу исследований МВ. Этот опыт позволил исследователям извлечь ряд важных уроков. Они включают необходимость соблюдать осторожность при ретроспективном подгрупповом анализе и обеспечить продуманный дизайн исследований III фазы. В частности, исследования должны иметь достаточную мощность для выявления клинически значимого различия конечных показателей, существенных для пациентов с МВ.

Поскольку около 15% пациентов с МВ имеют по меньшей мере одну нонсенс-мутацию, существует острая необходимость в разработке новых соединений, индуцирующих сквозное прочитывание последовательности. В настоящее время их изучением занимается несколько других компаний и академических групп.

5 Другие виды терапии, направленной на конкретные мутации

Хотя появление модуляторов CFTR для ряда мутаций улучшило медицинскую помощь при МВ, во многих регионах их применение все еще ограничено возможностью страхового возмещения, а модуляторы для остальных мутаций пока отсутствуют. В доклинических и клинических исследованиях изучается несколько дополнительных соединений. Подробные сведения об этих исследованиях можно найти на таких вебсайтах, как http://www.cftr.info/clinical-trials/. Ниже описаны некоторые виды разрабатываемой в настоящее время терапии, направленной на конкретные мутации. Пока эти исследования проводятся с участием взрослых пациентов.

Новые возможности для пациентов в ближайшем будущем может открыть молекула-корректор тезакафтор в комбинации с ивакафтором (тез/ива). Оценка эффективности этой комбинации была проведена у пациентов в возрасте 12 лет и старше, гомозиготных по F508del (исследование EVOLVE) и у пациентов с мутациями остаточной функции (исследование EXPAND). В исследовании EVOLVE обнаружено повышение $ОФВ_1$ на 4,0%, а в исследовании EXPAND — на 6,8%; при этом отмечены улучшения в нескольких вторичных конечных точках [28, 29]. Исследования с участием пациентов с мутациями I класса были завершены досрочно из-за недостаточной эффективности. В четвертом исследовании с участием

пациентов с мутациями гейтинга по данным недавнего пресс-релиза компании Vertex достичь первичного конечного показателя не удалось. В настоящее время продолжается 96-недельное открытое исследование гомозиготных пациентов и пациентов с мутациями остаточной функции. В скором времени начнутся исследования с участием детей дошкольного возраста.

Vertex также начинает обширную программу нового поколения по разработке трехкомпонентной комбинированной терапии. Эксперименты in vitro показали, что комбинация второго корректора с тез/ива обеспечивает аддитивные эффекты для процессинга и транспорта белка. Эти данные были заявлены официально [30] и представлены в виде тезисов конференции, хотя их независимая экспертиза и публикация еще не завершены. Такие результаты дают надежду даже пациентам только с одной копией F508del и ранее не подлежащей коррекции мутацией (например, нонсенс-мутацией). Такие комбинированные стратегии могут стать важным шагом вперед для пациентов с мутацией I класса, для которых в настоящее время модуляторная терапия недоступна. Сейчас эти исследования находятся на ранней стадии (II фаза) и ограничены пациентами старшего возраста.

Данные последней конференции позволяют предположить, что потенцирующее средство GLPG1837 компании Galapagos хорошо переносится [31] и может оказывать аналогичное ивакафтору действие на $ОФВ_1$ у пациентов с мутациями гейтинга [32]. Другое потенцирующее средство, GLPG2451, тоже находится на раннем этапе оценки [33]. В исследовании ALBATROSS с участием взрослых с мутацией гейтинга, уже получающих терапию ивакафтором, оценивалась молекула-корректор GLPG2222, чтобы выяснить, обеспечивает ли эта комбинация преимущество по сравнению с монотерапией ивакафтором, и определить дозировку GLPG2222. Его результаты ожидаются, и, возможно, лягут в основу исследования III фазы и программы по разработке трехкомпонентной комбинированной терапии.

FDL169 производства компании Flatley Discovery Lab's — это молекула-корректор для пациентов, гомозиготных по мутации F508del. Только что начато рандомизированное плацебо-контролируемое исследование Ib фазы для оценки его безопасности, ФК и ФД у пациентов с МВ, гомозиготных по мутации F508del.

QR-010 (ProQR) представляет собой олигонуклеотид РНК, предназначенный для специфичного связывания с дефектной РНК CFTR и восстановления функции белка CFTR. Завершено предварительное исследование его клинической эффективности для гомозиготных пациентов и пациентов, являющихся сложными гетерозиготами, и исследование Ib фазы QR-010 с участием гомозиготных пациентов. Предварительные данные говорят о том, что этот препарат безопасен и хорошо переносится в однократных дозах, доставляемых с помощью небулайзера. Местное применение у гомозиготных пациентов оказывало статистически значимое влияние на разность назальных потенциалов [34]. Для мутаций сплайсинга различные академические группы проводят исследования других видов терапии на базе редактирования РНК, таких как антисмысловые (антисенс) олигонуклеотиды.

Одним из ожидаемых препятствий для набора в исследования новых корректирующих/модулирующих соединений ста-

ла неготовность прекратить применение действующих модуляторов на период отмывки или рандомизации. В действительности набор участников в эти исследования происходит очень быстро, однако в будущем эта проблема станет еще более острой при планировании и практическом осуществлении исследований.

6 Генотерапия и лечение стволовыми клетками при МВ

В связи с моногенным типом наследования МВ генотерапия представляется весьма перспективным направлением. Недавно Консорциум по генотерапии МВ Великобритании (GTC, CF Gene Therapy Consortium) завершил клиническое исследование липосомных векторов IIb фазы у детей старшего возраста и взрослых, которое продемонстрировало стабилизацию $ОФВ_1$ в течение года [35]. Сейчас GTC продолжает разрабатывать, возможно, еще более эффективную технологию с использованием псевдотипированного лентивируса, а методы редактирования генома исследуются многими группами во всем мире. Стволовые клетки взрослого организма представляют собой мультипотентные долгоживущие линии клеток, которые дают начало окончательно дифференцированным дочерним клеткам. Исследования in vitro показали, что стволовые клетки костного мозга взрослого организма, называемые мезенхимальными или стромальными клетками костного мозга (МСК), способны дифференцироваться в эпителий дыхательных путей. МСК, содержащие скорректированный ген CFTR, способны секретировать хлориды в ответ на стимуляцию агонистом цАМФ [36]. В будущем эти и подобные результаты лягут в основу новых методов лечения.

7 Скрининг новорожденных и специфическая терапия, направленная на конкретные мутации

При скрининге новорожденных МВ обычно диагностируют у младенцев уже в возрасте нескольких недель и выявляют мутации, поддающиеся лечению модулирующими методами. В настоящее время ни одна из молекул-корректоров не проверена на безопасность применения в этом возрасте и не получила регистрационное удостоверение для таких маленьких детей. Однако поскольку ранний старт стандартных методов терапии при МВ улучшает исходы в первые годы и в последующий период жизни, резонно предположить, что раннее назначение модуляторной терапии в этот критический период может повлиять на состояние здоровья новорожденных. В текущее открытое исследование ивакафтора ARRIVAL планируется включить группу маленьких детей, начиная с возраста трех месяцев. Разработка, регистрация и страховое возмещение для новых видов модуляторной терапии в этой возрастной группе представляет особый интерес, поскольку здесь существует ряд проблем, касающихся этики и дизайна исследований.

8 Каковы преимущества ранней модуляторной терапии младенцев и детей дошкольного возраста?

8.1. Профилактика респираторного заболевания

Патофизиология заболевания легких на раннем этапе МВ заключается в неэффективном мукоцилиарном клиренсе и нарушении врожденной защиты от бакте-

риальных инфекций, которые принимают хронический характер, колонизируя вязкий бронхиальный секрет несмотря на интенсивную антибиотикотерапию [37]. Это вызывает патологически усиленную воспалительную реакцию в легких больного. Таков основной фактор прогрессирования заболевания, который ведет к необратимому повреждению легких [38]. Раннее инфицирование патогенами и последующая хроническая инфекция сопровождаются частыми осложнениями и повышенной смертностью [39].

Таким образом, можно предположить, что таргетная терапия CFTR, начатая как можно раньше, до начала этого патогенного каскада и развития структурного, функционального или воспалительного заболевания, может оказаться эффективнее, чем лечение ребенка, уже затянутого в этот порочный круг. Основная цель лечения состоит в эрадикации первоначальной бактериальной инфекции и подавлении провоспалительных путей. Известно, что модулирование CFTR сопровождается восстановлением мукоцилиарного клиренса, главным образом, за счет гидратации жидкости на поверхности дыхательных путей благодаря восстановленной секреции хлоридов, опосредованной CFTR. Таким образом, подавление обезвоживания дыхательных путей нацелено на главную причину возникновения заболевания. Разумеется, максимально эффективным будет лечение, начатое при первой возможности, до существенного накопления слизи в дыхательных путях.

8.2. Функция поджелудочной железы

У большинства пациентов с МВ присутствует выраженная недостаточность поджелудочной железы (НПЖ) из-за пониженной секреции бикарбоната и жидкости, обструкции протоков поджелудочной железы и последующего аутолиза поджелудочной железы, что, в конечном счете, приводит к выраженному снижению секреции ферментов поджелудочной железы [40]. Долгое время считалось, что это повреждение является необратимым уже с рождения. Однако, как отмечалось выше, исследования с участием маленьких детей, получавших ивакафтор, показывают, что уровень фекальной эластазы повышается уже через месяц после начала лечения [10]. У пациентов с мутацией G551D CFTR применение ивакафтора улучшает профиль pH проксимального отдела тонкого кишечника и одновременно стимулирует набор веса. Эти данные свидетельствуют о том, что у детей с не слишком обширным повреждением поджелудочной железы можно улучшить ее экзокринную функцию даже до нормальных значений [41].

Что касается обусловленного МВ сахарного диабета (МВСД), нарушение регуляции секреции инсулина было выявлено у детей дошкольного возраста и в процессе исследования на животных — у новорожденных хорьков, а значит, можно предположить, что дефект CFTR напрямую влияет на секрецию инсулина бета-клетками [42]. Следовательно, препараты, корректирующие функцию CFTR, могут улучшать толерантность к глюкозе при МВ. В детстве нарушение регуляции секреции инсулина может быть субклиническим, при этом большая часть бета-клеток остается незатронутой. Со временем, по мере утраты островков Лангерганса из-за экзокринного фиброза и постоянного воспаления поджелудочной железы, влияние нарушенной функции CFTR начинает приближаться к критической точке. Поэтому сохранение «биологического банка» неповрежденных бета-клеток за счет модулирования CFTR может

замедлить развитие или даже предотвратить сахарный диабет у пациентов с МВ. Недавно этот полезный эффект подтвердило небольшое предварительное исследование с участием шестилетнего ребенка [43].

Основной тезис: Вопреки прежним представлениям исследования терапии ивакафтором с участием детей дошкольного возраста позволяют предположить, что функция поджелудочной железы в этой возрастной группе может быть восстановлена.

8.3. Другие органы

Хотя пока таких данных нет, можно предположить, что терапия, модулирующая CFTR, будет полезна для лечения других осложнений, которые имеют место на раннем этапе МВ, — обструкции кишечника и желчевыводящих путей (вторая является предпосылкой цирроза печени), осложнений со стороны верхних дыхательных путей, таких как синусит и полипы носа, и заболеваний костей.

9 Заключение

Прогресс в разработке новых видов модуляторной терапии в последние годы позволяет надеяться на немыслимые ранее результаты лечения МВ. При этом чрезвычайно важно, чтобы терапия, модулирующая CFTR, начиналась до необратимых повреждений. Однако смена парадигмы лечения МВ на первичное предупреждение заболевания требует более глубокого представления о соответствующих биомаркерах и конечных показателях клинических исследований. В частности, необходимо тщательное наблюдение и регистрация результатов оценки безопасности. Это требует тесного взаимодействия клинических центров, организаций пациентов и родителей, регистров и сетей клинических исследований.

Литература

[1] Pranke IM, Sermet-Gaudelus I. Biosynthesis of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2014;52:26–38. [8]

[2] Matsui H, Grubb BR, Tarran R, Randell SH, Gatzy JT, Davis CW, et al. Evidence for Periciliary Liquid Layer Depletion, Not Abnormal Ion Composition, in the Pathogenesis of Cystic Fibrosis Airways Disease. Cell. 1998;95:1005–15.

[3] Pezzulo AA, Tang XX, Hoegger MJ, [9] Abou Alaiwa MH, Ramachandran S, Moninger TO, et al. Reduced airway surface pH impairs bacterial killing in the porcine cystic fibrosis lung. Nature. 2012;487:109–13.

[4] Sosnay R Cutting G, Rowe S, Nick J. NT-CFTR. Treating Every Patient: Theratype Approaches to CF Intervention. North American Cystic Fibrosis Conference 2014. Available from: https://arc.nacfconference.org/cff/sessions/29/view

[5] Nguyen TT-D, Thia LR Hoo A-F, Bush A, Aurora R Wade A, et al. Evolution of lung function during the first year of life in newborn screened cystic fibrosis infants. Thorax. 2013;69:910–7.

[6] Foong RE, Rosenow T, Garratt LW, Hall GL. Early lung surveillance of cystic fibrosis: what have we learnt? Expert Rev Respir Med. 2017,11:1–3.
[7] Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek R et al. A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and theG551 DMutation. New England Journal of Medicine. 2011;365:1663-72.
[8] Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, MunckA, et al. Efficacy and Safety of Ivacaftor in Patients Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis with aG551 D Mutation. American journal of respiratory and critical care medicine. 2013;187:1219–25.
[9] De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt R Gilmartin G, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. Journal of Cystic Fibrosis. 2014;13:674–80.
[10] Davies JC, Cunningham S, Harris WT, Lapey A, Regelmann WE, Sawicki GS, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2-5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. The Lancet Respiratory medicine. 2016;4:107–15.
[11] Van Goor F, Yu H, Burton B, Hoffman BJ. Effect of ivacaftor on CFTR forms with missense mutations associated with defects in protein processing or function. Journal of Cystic Fibrosis. 2014;13:29–36.
[12] Moss RB, Flume PA, Elborn JS, Cooke J, Rowe SM, McColley SA, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg 117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. The Lancet Respiratory Medicine. 2015;3:524–33.
[13] Thauvin-Robinet C, Munck A, Huet F, Genin E, Bellis G, Gautier E, et al. The very low penetrance of cystic fibrosis for the R117H mutation: a reappraisal for genetic counselling and newborn screening. Journal of Medical Genetics. 2009;46:752–8.
[14] Davies JC, Cunningham S, Southern KW, Robertson S, Green Y, Cooke J, et al. S18 Ivacaftor treatment in pre-school children with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation: extended evaluation: Abstract S18 Table 1. Thorax. 2015;70:A14–A5.
[15] McKone EF, Borowitz D, Drevinek R Griese M, Konstan MW, Wainwright C, et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp- CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). The Lancet Respiratory Medicine. 2014;2:902–10.
[16] Sawicki GS, McKone EF, Pasta DJ, Millar SJ, Wagener JS, Johnson CA, et al. Sustained Benefit from Ivacaftor Demonstrated by Combining Clinical Trial and Cystic Fibrosis Patient Registry Data. American journal of respiratory and critical care medicine. 2015;192:836–42.

[17] DurmowiczAG, Lim R, Rogers H, Rosebraugh CJ, Chowdhury BA. The U.S. Food and Drug Administration's Experience with Ivacaftor in Cystic Fibrosis. Establishing Efficacy Using In Vitro Data in Lieu of a Clinical Trial. Annals of the American Thoracic Society. 2018;15:1–2.

[18] Clancy JR Rowe SM, Accurso FJ, Aitken ML, Amin RS, Ashlock MA, et al. Results of a phase IIa study of VX-809, an investigational CFTR corrector compound, in subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation. Thorax. 2012;67:12–8.

[19] Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. New England Journal of Medicine. 2015;373:220–31.

[20] Milla CE, Ratjen F, Marigowda G, Liu F, Waltz D, Rosenfeld M. Lumacaftor/Ivacaftor in Patients Aged 6-11 Years with Cystic Fibrosis and Homozygous for F508del-CFTR. American journal of respiratory and critical care medicine. 2017;195:912–20.

[21] Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, etal. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR'. a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. The Lancet Respiratory medicine. 2017;5:557–67.

[22] Konstan MW, McKone EF, Moss RB, Marigowda G, Tian S, Waltz D, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. The Lancet Respiratory Medicine. 2017;5:107–18.

[23] Roy B, Friesen WJ, Tomizawa Y, Leszyk JD, Zhuo J, Johnson B, et al. Ataluren stimulates ribosomal selection of near-cognate tRNAs to promote nonsense suppression. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2016;113:12508–13.

[24] Sermet-Gaudelus I, Boeck KD, Casimir GJ, Vermeulen F, Leal T, Mogenet A, et al. Ataluren (PTC124) Induces Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Protein Expression and Activity in Children with Nonsense Mutation Cystic Fibrosis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2010;182:1262–72.

[25] Kerem E, Hirawat S, Armoni S, Yaakov Y, Shoseyov D, Cohen M, et al. Effectiveness of PTC 124 treatment of cystic fibrosis caused by nonsense mutations: a prospective phase II trial. The Lancet. 2008;372:719–27.

[26] Wilschanski M, Miller L, Shoseyov D, Blau H, Rivlin J, Aviram M, et al. Chronic ataluren (PTC124) treatment of nonsense mutation cystic fibrosis. European Respiratory Journal. 2011 ;38:996–.

[27] Kerem E, Konstan MW, De Boeck K, Accurso FJ, Sermet-Gaudelus I, Wilschanski M, et al. Ataluren for the treatment of nonsense-mutation cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. The Lancet Respiratory Medicine. 2014;2:539–47.

[28] Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. New England Journal of Medicine. 2017;377:2013–23.

[29] Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. New England Journal of Medicine. 2017;377:2024–35.

[30] Incorporated VR Vertex Announces Positive Phase 1 and Phase 2 Data from Three Different Triple Combination Regimens in People with Cystic Fibrosis Who Have One F508del Mutation and One Minimal Function Mutation (F508del/Min) http://investors.vrtx.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=1033559August 2015.

[31] De Boeck K, Van Braeckel E, van der Ent C, Verhulst S, Weersink E, Conrath K, et al. GLPG1837 in Subjects with Cystic Fibrosis and S1251S Mutation: Results from a Phase IIa Study. North American Cystic Fibrosis conference 2016. Available from: http://www.glpg.com/docs/view/5811945ce919c-en

[32] Davies J. GLPG1837 in Subjects with Cystic Fibrosis (CF) and the G551 D Mutation: results from a Phase II study (SAPHIRA1). European Cystic Fibrosis Society 2017. Seville, Spain June 2017. Available from: http://www.glpg. com/docs/view/593e66d0a49a4-en

[33] Galapagos. Galapagos starts Phase 1 study with potentiator GLPG2451 for CF. http://www.glpg.com/docs/view/5730e5216ff1a-en2016.

[34] Beumer W, Swildens J, Henig N, Anthonijsz H, Biasutto P Leal T. QR-010, an RNA therapy, restores CFTR function using in vitro and in vivo models of AF508 CFTR. Journal of Cystic Fibrosis. 2015;Jun:S1.

[35] Alton EWFW, Boyd AC, Porteous DJ, Davies G, Davies JC, Griesenbach U, et al. A Phase I/ IIa Safety and Efficacy Study of Nebulized Liposome-mediated Gene Therapy for Cystic Fibrosis Supports a Multidose Trial. American journal of respiratory and critical care medicine. 2015;192:1389–92.

[36] Wang G, Bunnell BA, Painter RG, Quiniones BC, Tom S, Lanson NA, et al. Adult stem cells from bone marrow stroma differentiate into airway epithelial cells: Potential therapy for cystic fibrosis. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2004;102:186–91.

[37] Knowles MR, Boucher RC. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways. Journal of Clinical Investigation. 2002; 109:571–7.

[38] Belessis Y, Dixon B, Hawkins G, Pereira J, Peat J, MacDonald R, et al. Early Cystic Fibrosis Lung Disease Detected by Bronchoalveolar Lavage and Lung Clearance Index. American journal of respiratory and critical care medicine. 2012;185:862–73.
[39] Pillarisetti N, Williamson E, Linnane B, Skoric B, Robertson CF, Robinson R et al. Infection, Inflammation, and Lung Function Decline in Infants with Cystic Fibrosis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2011;184:75–81.
[40] Quinton PM. Cystic fibrosis: impaired bicarbonate secretion and mucoviscidosis. The Lancet. 2008;372:415–7.
[41] Gelfond D, Heltshe S, Ma C, Rowe SM, Frederick C, Uluer A, et al. Impact of CFTR Modulation on Intestinal pH, Motility and Clinical Outcomes in Patients With Cystic Fibrosis and the G551 D Mutation. Clinical and Translational Gastroenterology. 2017;8:e81e.
[42] Olivier AK, Yi Y, Sun X, Sui H, Liang B, Hu S, et al. Abnormal endocrine pancreas function at birth in cystic fibrosis ferrets. Journal of Clinical Investigation. 2012;122:3755–68.
[43] Bellin MD, Laguna T, Leschyshyn J, Regelmann W, Dunitz J, Billings J, et al. Insulin secretion improves in cystic fibrosis following ivacaftor correction of CFTR. a small pilot study. Pediatric Diabetes. 2013;14:417–21.

Европейское общество муковисцидоза (European Cystic Fibrosis Society, ECFS) считает своим долгом разработку справочных ресурсов. Уже были успешно опубликованы две книги, в которых освещены клинические вопросы: «Вопросы и проблемы оказания медицинской помощи подросткам, больным муковисцидозом» в 2012 году и «Долгая жизнь с муковисцидозом» в 2015 году.

Мы рады продолжить эту традицию и решили посвятить эту книгу первым годам жизни с муковисцидозом (МВ), так как этот период определяет всю дальнейшую жизнь больного. Давно известно, что ранняя диагностика и лечение МВ определяет дальнейший исход для здоровья. Это особенно верно в связи с появлением новых возможностей лечения, нацеленных на коррекцию основного дефекта белка CFTR, которая стала доступной для самых маленьких пациентов.

Европейское общество муковисцидоза поздравляет Крис де Бек и Кевина Саузерна, которые провели огромную работу по привлечению профильных специалистов со всего мира для совместного создания настоящего руководства. Мы надеемся, что оно будет полезным для тех, кто ухаживает за такими пациентами не только в первые годы жизни, но и в более старшем возрасте, и поможет улучшить медицинскую помощь больным МВ.

Европейское общество муковисцидоза с радостью представляет книгу «Муковисцидоз в первые годы жизни» всем членам ECFS.

Изабель Фаджак,
президент Европейского общества муковисцидоза

Книга переведена и издана Благотворительным фондом «Острова»

ecfs European Cystic Fibrosis Society

Острова
Благотворительный фонд

ISBN 978-5-6042518-6-7