ЕВРОПЕЙСКОЕ ОБЩЕСТВО МУКОВИСЦИДОЗА
(EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS SOCIETY)

ДОЛГАЯ ЖИЗНЬ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Острова
Благотворительный фонд

Книга переведена и издана
Благотворительным фондом «Острова»
www.ostrovaru.com

2016

ББК 54.199
УДК 616-008.9
Д64

Научные редакторы:
Орлов А. В., к. м. н., доцент кафедры педиатрии СЗГМУ им. Мечникова, зав.отд. ГБУЗ ДГБ им. святой Ольги, детский центр по лечению муковисцидоза, Санкт-Петербург.
Красовский С. А., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, врач-пульмонолог 2 пульмонологического отделения ГКБ им Д. Д. Плетнева ДЗ г. Москвы, старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр».

Консультанты:
Ашерова И. К., д. м. н.; **Голубцова О. И.**, к. м. н.

Европейское общество муковисцидоза
(European Cystic Fibrosis Society)
Д64 Долгая жизнь с муковисцидозом. — СПб.: Питер, 2016. — 208 с.: ил.

ISBN 978-5-4461-0329-4

«Долгая жизнь с муковисцидозом» — само название книги уже повод для радости. Действительно, в развитых странах число взрослых людей, больных МВ, в настоящее время превышает число детей с МВ.

Большая благодарность Доминику Хаберту и Николасу Симмондсу за сведение всех материалов в одну книгу. Они провели большую работу по определению необходимых глав, затем выявили ключевых авторов и мотивировали их не только представить обзор базы литературных данных, но также поделиться с читателями своим личным опытом. Конечным результатом стала книга, которая представляет большой интерес и легко читается.

Надеемся, что эта книга поможет привлечь внимание большего числа врачей, оказывающих медицинскую помощь взрослым, к проблеме МВ. При постоянно увеличивающемся числе взрослых с МВ во всех странах существует настоятельная необходимость подготовки молодых терапевтов — специалистов по комплексному лечению взрослых, больных муковисцидозом.

Европейское общество муковисцидоза (ECFS) представляет книгу «Долгая жизнь с муковисцидозом» всем членам ECFS, широкому кругу специалистов, наблюдающих пациентов с муковисцидозом, а также самим пациентам и их близким.

Крис Де Бек, д. м. н., профессор,
президент Европейского общества муковисцидоза

16+ (Для детей старше 16 лет. В соответствии с Федеральным законом от 29 декабря 2010 г. № 436-ФЗ.)

Права на издание получены по соглашению с European Cystic Fibrosis Society.
Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.
Данная книга не является учебником по медицине. Все рекомендации должны быть согласованы с лечащим врачом.

Для некоммерческого использования

ISBN 978-3-937480-34-3 англ.
978-5-4461-0329-4

© 2015 European Cystic Fibrosis Society
© Издание на русском языке, оформление
ООО Издательство «Питер», 2016

Оглавление

ГЛАВА 1. Изменения в эпидемиологии: новые проблемы, связанные с МВ 9
Nicholas Simmonds, Barry Plant

ГЛАВА 2. Усложнение проблем, обусловленных МВ: осложнения со стороны легких 35
Christiane Knoop, Carsten Schwarz

ГЛАВА 3. Усложнение проблем, обусловленных МВ: новые инфекции, нетуберкулезные микобактерии и грибковые патогенные микроорганизмы 53
Anne Prévotat, Marianne Skov, Tacjana Pressler

ГЛАВА 4. Усложнение проблем, обусловленных МВ: диабет и заболевание костей, вызванные МВ 77
Benjamin G. Challis, Amanda I. Adler, Maria Luisa Bianchi

ГЛАВА 5. Увеличение распространенности других нарушений здоровья 99
Harry G.M. Heijerman, Scott C. Bell

ГЛАВА 6. Осложнения при лечении 115
Martin Walshaw, Thomas O.F. Wagner

ГЛАВА 7. Помощь пациентам, страдающим МВ, в конце жизни 133
Dorota Sands, Lieven J. Dupont

ГЛАВА 8. Профессиональные и социальные проблемы 153
Hervé Laborde-Castérot, Anneke Vertommen, Geert Hollemans

ГЛАВА 9. Пациенты, становящиеся родителями: репродуктивная функция и беременность 169
Isabelle Durieu, Raphaele Nove-Josserand

ГЛАВА 10. Психологические проблемы: отношение к постепенной инвалидизации 183
Araxie Matossian, Helen Solas

СООБЩЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ 196

Список авторов

Amanda I. Adler, MD, PhD, FRCP
Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK

Scott C. Bell, MD, FRACP
The Prince Charles Hospital, Adult Cystic Fibrosis Centre, Chermside and QIMR Berghofer Medical Research Institute, Brisbane, Australia

Maria Luisa Bianchi, MD, PhD
Experimental Laboratory for Children's Bone Metabolism Research, Istituto Auxologico Italiano IRCCS, Milan, Italy

Benjamin G. Challis, PhD, MRCP
Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK

Lieven J. Dupont, MD, PhD
Department of Respiratory Diseases, University Hospital Leuven, Belgium

Isabelle Durieu, MD, PhD
Université Claude Bernard Lyon 1, Cystic Fibrosis Adult Center, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Pierre Bénite, France

Harry G.M. Heijerman, MD, PhD
Department of Pulmonology, Haga Teaching Hospital, The Hague, The Netherlands

Geert Hollemans, MD
CF Centre University Hospital Leuven, Belgium

Dominique Hubert, MD
Medical Director of the Adult CF Centre, Department of Chest Medicine, Cochin University Hospital, Paris, France

Christiane Knoop, MD, PhD
Medical Director of the Adult CF Centre/Lung Transplant Unit, Department of Chest Medicine, Erasme Uiversity Hospital, Brussels, Belgium

Hervé Laborde-Castérot, MD
Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis, Unité de Pathologies Professionnelles et Environnementales, Bobigny, France

Araxie Matossian
CF centre University Hospital Erasme Brussels, Belgium

Raphaele Nove-Josserand, MD
Cystic Fibrosis Adult Center, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Pierre Bénite, France

Barry Plant, MD, FRCPI
Cork Adult CF Centre, Department of Respiratory Medicine, Cork University Hospital, University College Cork, Cork, Ireland

Tacjana Pressler, MD, PhD
CF Center, Copenhagen, National University Hospital Copenhagen, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

Anne Prévotat, MD
Cystic Fibrosis Adult Center, Hôpital Calmette, CHRU Lille, France

Dorota Sands, MD, PhD
Institute of Mother and Child, CF Centre, Warsaw, Poland

Carsten Schwarz, MD
Head Adult Cystic Fibrosis Centre, Lung Transplantation and Endoscopy Department of Pediatric Pneumology and Immunology Charité — Universitätsmedizin Berlin, Germany

Nicholas J Simmonds, MD, FRCP
Department of Cystic Fibrosis, Royal Brompton Hospital / Imperial College, London, UK

Marianne Skov, MD, PhD
CF Center, Copenhagen, National University Hospital Copenhagen, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

Helen Solas, Psychologist
University Hospital of Akershus, Lorenskog, Norway

Anneke Vertommen
CF Centre University Hospital Leuven, Belgium

Thomas O.F. Wagner, MD
Christiane Herzog CF Centre for Children, Adolescents, and Adults, Department of Respiratory Diseases, Goethe University Hospital Frankfurt am Main, Germany

Martin Walshaw, MD, FRCP
Liverpool Adult CF Centre, Liverpool Heart and Chest Hospital / University of Liverpool, UK

Благодарности

Редакторы хотели бы выразить свою искреннюю благодарность за постоянную помощь, которую Кристин Дюбуа оказывала в течение всего времени создания настоящего руководства, и без которой написание этой книги было бы невозможным. Мы также хотели бы поблагодарить профессора Крис Де Бёк за ее постоянные советы и поддержку. Также благодарим Дэвида Дебисшопа за перевод сообщений пациентов на французский язык. Наконец, мы хотели бы выразить свою признательность группе медицинских писателей и компании K.I.T. Group GmbH за предоставление таких эффективных и полезных услуг.

Предисловие

«Долгая жизнь с муковисцидозом» — уже само это название не может не радовать. Действительно, в развитых странах число взрослых людей, страдающих МВ, в настоящее время превышает число детей с МВ.

Большая благодарность Доминику Хаберту и Николасу Симмондсу за сведение всех материалов воедино в одну книгу. Они провели большую работу по определению необходимых глав книги. Затем они выявили необходимых авторов и мотивировали их не только представить обзор базы литературных данных, но также поделиться с читателями своим личным опытом. Конечным результатом стала книга, которая представляет большой интерес и легко читается.

Надеемся, что эта книга поможет привлечь внимание большего числа врачей, оказывающих медицинскую помощь взрослым, к проблеме МВ. При постоянно увеличивающемся числе взрослых, страдающих муковисцидозом, во всех странах существует острая необходимость подготовки молодых терапевтов — специалистов по комплексному лечению взрослых, страдающих муковисцидозом.

Европейское общество муковисцидоза (ECFS) с радостью представляет книгу «Долгая жизнь с муковисцидозом» всем членам ECFS.

Крис Де Бёк, доктор медицины, профессор,
Президент Европейского общества муковисцидоза

Введение

За последние несколько десятилетий демография муковисцидоза (МВ) значительно изменилась, при этом в наиболее развитых странах медиана продолжительности жизни составляет около 40 лет. Эта патология больше не является болезнью исключительно детского возраста, поскольку во многих регионах число взрослых, живущих с диагнозом «муковисцидоз», превышает число детей с данным диагнозом. Хотя это не может не радовать, важно также признать, что при таком увеличении продолжительности жизни у пациентов и лиц, оказывающих им помощь, возникает ряд новых проблем. Именно поэтому после издания в 2012 г. первой книги «Медицинские вопросы и проблемы подростков, больных муковисцидозом» Европейское общество муковисцидоза приняло решение опубликовать книгу, касающуюся проблем взрослых, — «Долгая жизнь с муковисцидозом».

Наша цель состояла в том, чтобы охватить широкий круг вопросов оказания медицинской помощи, важных для популяции взрослых и пожилых людей, и обеспечить всем членам группы, занимающейся проблемой МВ, справочный ресурс, к которому можно было бы обратиться при рассмотрении некоторых трудных вопросов, возникающих, когда люди, страдающие МВ, становятся старше. Мы также хотели дать некоторое представление о предстоящих проблемах, чтобы службы здравоохранения могли шагать в ногу со временем и предоставить эффективные услуги в будущем.

Мы благодарим авторов из разных стран, которые совместно работали для составления всеобъемлющего обзора основных проблем у взрослых и которые поделились своим опытом. Мы также благодарим взрослых пациентов, которые внесли свой вклад в написание этой книги, предоставив бесценные сведения, позволяющие понять, что значит для взрослого человека жить с диагнозом «муковисцидоз».

Доминик Юбер и Николас Симмондс
(Dominique Hubert, Nicholas Simmonds)

ГЛАВА 1

Изменения в эпидемиологии: новые проблемы, связанные с МВ

Nicholas Simmonds,
Barry Plant

Введение

За семь десятилетий, прошедших с того времени, когда был впервые описан муковисцидоз (МВ), произошли значительные изменения как в течении болезни, так и в выживаемости пациентов. Улучшение нашего понимания естественного развития МВ, а также прогресс в диагностике и лечении привели к тому, что большинство пациентов в настоящее время достигают взрослого возраста и пользуются многими возможностями трудоустройства, имеют социальные и личные достижения, которые их здоровые сверстники воспринимают как само собой разумеющиеся. Хотя такие изменения не могут не радовать, мы также должны знать проблемы взрослеющей популяции пациентов и представлять себе вопросы, связанные с увеличением нагрузки на систему здравоохранения, с осложнением

болезни сопутствующими заболеваниями, с увеличением возраста, а также с назначением антибиотиков и развитием инфекций. В настоящей главе обсуждаются эти новые проблемы и предлагаются подходы для управления течением заболевания в популяции взрослых пациентов с МВ в будущем.

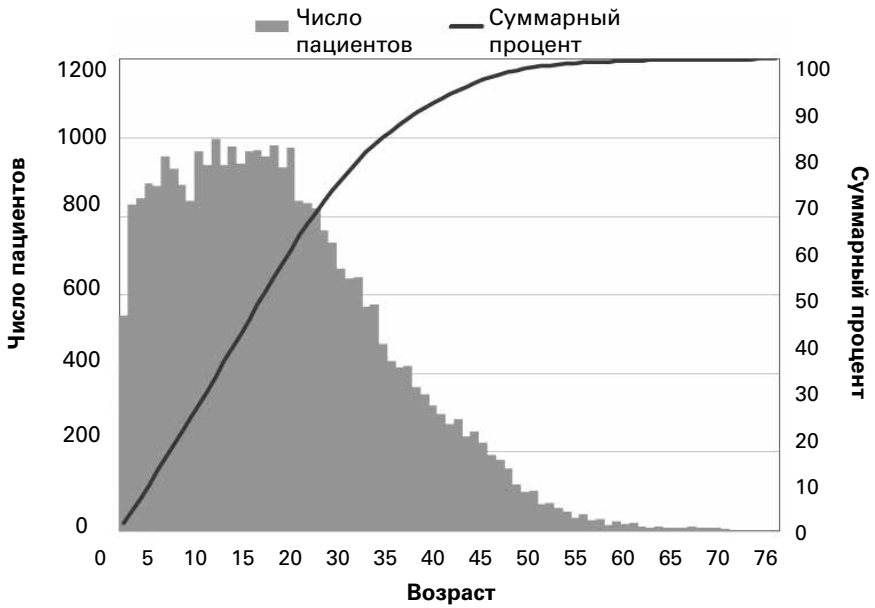
1 Изменение демографических показателей

Со времени первого описания МВ как отдельной нозологической формы патологоанатомом Дороти Андерсен в 1938 г. демографические показатели популяции пациентов изменились до неузнаваемости [1]. В то время диагноз был страшным, и более 70 % детей умирали в течение первого года жизни, обычно от мекониевой непроходимости кишечника, тяжелого нарушения питания и/или дыхательной недостаточности. Болезнь первоначально называли «кистозным фиброзом поджелудочной железы», поскольку деструкция поджелудочной железы считалась основным нарушением, а проявления со стороны дыхательной системы рассматривались как вторичное осложнение нарушения всасывания. С тех пор наше понимание патофизиологии и механизмов, лежащих в основе заболевания, значительно улучшилось, однако конечную цель лечения еще предстоит осознать. К счастью, смерть в детском возрасте теперь является редкой и ожидаемая продолжительность жизни постоянно увеличивается (рис. 1) [2].

В США медиана выживаемости увеличилась с 14 лет в 1968 г. до 20 лет в середине 1970-х гг. [4]. Среднее значение прогнозируемой продолжительности жизни во многих развитых странах в настоящее время составляет более 40 лет, но только в последние 30 лет достижение взрослого возраста стало реальной перспективой для большинства пациентов. Сейчас мы переживаем период, когда число взрослых с МВ скоро превысит количество детей [2]. Это уже фиксируется в регистрах, где взрослым считается человек достигший 16, а не 18 лет; например, в ежегодном отчете за 2012 г. в Великобритании 57,6 % всех пациентов с МВ были классифицированы как взрослые [5]. Появление национальных и многонациональных регистров, в которых собираются большие объемы клинических данных, стало инструментом для улучшения нашего понимания МВ и изменений демографических показателей. Регистр пациентов Фонда муковисцидоза США (CFFPR) содержит данные о почти 30 000 пациентах и ведется в течение нескольких десятилетий.

Рис. 1. Пациенты с муковисцидозом, наблюдавшиеся в центрах медицинской помощи, аккредитованных Фондом МВ в Соединенных Штатах, которые согласились на включение своих данных в регистр в 2012 г. — медиана прогнозируемой продолжительности жизни в 1986–2012 гг. с использованием 5-летних периодов по оси *x* для уменьшения вариабельности при сравнении данных разных лет (воспроизведено с разрешения Фонда муковисцидоза [3])

Касательно 2012 г. в регистре США сообщалось, что 49,1 % популяции составляли взрослые (18 лет и старше) при диапазоне возраста от рождения до 82 лет и медиане возраста, равной 17,7 лет (средняя — 19,8 лет) [3]. Регистр пациентов Европейского общества муковисцидоза (ECFSPR) является более новым, но в настоящее время содержит данные о более чем 32 000 пациентов из 22 европейских стран и охватывает широкий спектр социально-демографических и культурных характеристик [6]. В целом европейские данные очень сходны с данными из США: 49,3 % пациентов были классифицированы как взрослые (18 лет и старше) при широком диапазоне возраста от рождения до 80,1 лет и медиане возраста, равной 17,8 (средняя — 19,5) лет (рис. 2).



Каждый вертикальный столбик представляет число пациентов этого возраста в 2010 г. Суммарный процент (черная линия, правая вертикальная ось) показывает, сколько было пациентов (в процентах) младше определенного возраста (например, 50 % пациентов были младше 18 лет).

Рис. 2. Кросс-секционные данные о возрасте пациентов в Европе в 2010 г. (воспроизведено с разрешения Европейского общества муковисцидоза [6])

В некоторых европейских странах доля взрослых пациентов особенно высока — как в Дании, где минимум 56 % больных МВ являются взрослыми (18 лет и старше). Примерно 20 % популяции Европейского регистра составляют люди в возрасте старше 30 лет и 6 % — люди старше 40 лет.

Однако существуют значимые вариации между регионами по социально-демографическим показателям, предположительно отражающие такие проблемы, как доступность медицинской помощи, поздняя диагностика, наличие средств и политика в области здравоохранения. Кросс-секционный

анализ данных ECFSPR подчеркнул это, показав некоторые важные демографические различия между европейскими странами [7]. Медиана возраста пациентов из стран Европейского союза (ЕС) оказалась на 4,9 лет больше, чем в странах, не входящих в ЕС, и доля пациентов в возрасте 40 лет и старше также была более высокой в странах ЕС (5 % против 2 %). Важно то, что когда демографические показатели стран ЕС применили в моделях к странам, не являющимся членами ЕС, оказалось, что популяция пациентов с МВ в этих странах может увеличиться на 84 %, что показывает поразительное потенциальное влияние, которое социально-демографические факторы могут оказывать на выживаемость. В Великобритании, согласно оценке, популяция взрослых пациентов с МВ будет увеличиваться примерно на 145 пациентов в год [8]. Поскольку это соответствует числу больных в клинике для взрослых среднего размера, то имеет важные последствия не только для пациентов, но также и для обеспечения медицинской помощи и обучения персонала в будущем.

2 Почему пациенты, страдающие МВ, теперь живут дольше?

Причиной стабильного роста медианы продолжительности жизни с увеличением популяции взрослых является сочетание множества факторов. Они могут быть грубо классифицированы как генетические и негенетические факторы, которые включают условия окружающей среды (например, патогенные микроорганизмы, пол, воздействие табачного дыма и климат), факторы, связанные с системой оказания медицинской помощи (например, доступ к специализированным клиникам, меры по контролю инфекций и соблюдение пациентами рекомендаций врача), и социально-экономические факторы. Вследствие этого некоторые определяющие факторы выживаемости в большей мере поддаются модификации, чем другие; например, факторы, связанные с лечением, легче контролировать, чем факторы, связанные с климатом. С 1938 г. ключевые научные достижения, в том числе выявление повышенного содержания хлоридов в потовой жидкости в 1950 г. и открытие гена МВ (регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (*CFTR*)) в 1989 г., являлись инструментами для улучшения нашего понимания патофизиологии МВ [9–11]. Однако даже до этих событий имело место значительное улучшение оказания помощи в результате тщательного клинического наблюдения и системного подхода к лечению осложнений болезни (например, инфекции и недостаточности

питания). Недостаточное питание, инфицирование патогенными микроорганизмами, такими как *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cenocepacia*, отсутствие лечения диабета, связанного с МВ, и женский пол являются точно установленными факторами, коррелирующими с более неблагоприятными исходами при МВ [12–15].

Краеугольными камнями лечения в течение многих лет были внедрение интенсивных схем антибиотикотерапии, применение ферментов поджелудочной железы и оптимизация питания, эффективное очищение дыхательных путей, трансплантация легких, противовоспалительные препараты, препараты, усиливающие удаление мокроты (например, дорназа альфа), и, позже, внедрение специфических препаратов, воздействующих на *CFTR* при разных типах мутаций [16–19]. Эти факторы в сочетании с многоуровневым подходом к помощи при МВ, обеспечиваемым мультидисциплинарной группой специалистов (MDT), играли главную роль в увеличении продолжительность жизни пациентов и послужили моделью для лечения других хронических заболеваний [20].

Когда был открыт ген *CFTR*, предположили, что некоторую вариабельность выживаемости при МВ можно объяснить различиями мутаций; однако неоднократно было показано, что корреляция генотипа с фенотипом является слабой, за исключением состояния поджелудочной железы (например, достаточная функция или нарушенная) [21]. Мутации *CFTR* можно разделить на шесть классов в соответствии с их влиянием на функцию *CFTR*. Классы I–III обычно связаны с более тяжелым течением заболевания. В типичном случае у пациента, являющегося носителем одной из этих мутаций на каждой аллеле, МВ диагностируется рано (т. е. в возрасте младше 1 года), и у него имеет место недостаточность поджелудочной железы [22, 23]. Заболевание у пациентов с по меньшей мере одной мутацией классов IV–VI часто диагностируется позже, функция поджелудочной железы у них нередко сохранена и поэтому состояние питания лучше [24, 25]. Некоторые мутации, связанные с сохранением функции *CFTR*, проявляются как нетяжелое поражение легких, но для огромного количества других мутаций это не так, и могут иметься различия между двумя субъектами с одним и тем же генотипом [22]. Предполагаемые механизмы для объяснения этого факта включают многочисленные влияния инфекций, питания и окружающей среды, хотя, вероятно, ни один из этих механизмов полностью не объясняет различия [26]. Мутации других генов (не *CFTR*) или полиморфизмы — обозначаемые термином «модификаторы генов» — по-видимому, вносят свой вклад в ситуацию, но до настоящего времени идентифицировано лишь ограниченное число модификаторов [27–29].

Совершенствование диагностики МВ также повлияло на увеличение выживаемости. Даже у пациентов с атипичными признаками лучшее понимание механизмов, лежащих в основе заболевания, и разработка более чувствительных методов исследования, таких как секвенирование генов, привели к улучшению диагностики. В большинстве случаев диагностика является простой и подтверждается, если у субъекта имеется по крайней мере один фенотипический признак (например, распространенные бронхоэктазы), данные о нарушении функции CFTR (например, по результатам потовой пробы) и/или две распознанные мутации CFTR [30, 31]. Однако, поскольку проявления болезни при МВ очень вариабельны, постановка диагноза не всегда проста, и это особенно верно в отношении взрослых, впервые обратившихся за медицинской помощью. Такие пациенты иногда представляют проблему при диагностике, поскольку у них может наблюдаться сомнительный (или нормальный) уровень хлоридов в поте и только одна идентифицируемая мутация *CFTR* (или даже ее отсутствие) при генотипировании первой линии [25]. В таких случаях обычно имеет место достаточная функция поджелудочной железы, и болезнь при этом часто называют «неклассическим» или «атипичным» МВ. У подобных пациентов болезнь может впервые проявиться симптомами, не связанными с легкими, и вследствие этого они иногда впервые попадают в поле зрения врачей в клиниках непульмонологического профиля, как, например, мужчины с азооспермией в клинических центрах репродуктивного здоровья. По этой причине диагноз иногда ставится с промедлением (зачастую на многие годы), что может вызывать чувство неудовлетворенности и тревогу. Поскольку во многих странах в настоящее время стандартно проводится скрининг новорожденных, частота запоздалой диагностики в будущем значимо снизится. Однако вместо этого появится ряд новых проблем, связанных с выявлением пациентов, у которых симптоматика отсутствует и болезнь может оставаться бессимптомной в течение многих лет. Результаты этого у пациентов с неклассическим МВ, у которых может иметь место более низкий риск развития болезни с развернутыми проявлениями, очень разнообразны и включают нагрузку на систему здравоохранения вследствие проведения исследований, посеще-

ния клиник и лечения, а также психологическую нагрузку на пациентов и их семьи. Однако если в итоге состояние здоровья пациентов улучшается и их выживаемость растет, как показывают исследования классического МВ [32], то скрининг новорожденных будет оправданным. Следующие 40 лет дадут решающие данные в этой дискуссии.

Результатом роста выживаемости является увеличивающееся старение популяции пациентов с МВ. Сообщения пациентов в возрасте старше 40 лет позволяют выявить их характеристики и потенциальные причины долголетия [33–35]. Несмотря на то что у более высокой доли пациентов, чем в общей популяции больных с МВ, заболевание классифицировано как неклассический МВ, исследования показывают, что многие пациенты с классическим заболеванием также достигают возраста 40 лет и более [35, 36]. Международное исследование 366 пациентов в возрасте старше 40 лет выявило, что 68 % пациентов имели недостаточность функции поджелудочной железы и 33 % являлись гомозиготными по мутации *F508del* [33]. Подгруппа пациентов из США и Великобритании включала более высокую долю пациентов с классическим заболеванием, при этом у 81 % отмечалась недостаточность функции поджелудочной железы и 44 % имели гомозиготный генотип по мутации *F508del* [33]. В целом факторы, обеспечивающие общее увеличение выживаемости, как обсуждалось выше (например, улучшение питания и отсроченное инфицирование *P. aeruginosa*) [34], вероятно, являются наиболее важными детерминантами долголетия, но могут быть значимыми и другие факторы, которые трудно оценить количественно, такие как физическая нагрузка и образование. По мере того как пациенты становятся старше, их потребности, по-видимому, растут, и системе обслуживания будет необходимо адаптироваться для их удовлетворения. Эти вопросы и некоторые проблемы, связанные с удовлетворением таких меняющихся потребностей, обсуждаются ниже.

3 Проблемы, связанные с большей ожидаемой продолжительностью жизни

3.1. Нагрузка, связанная с лечением

Повышение выживаемости увеличивает нагрузку, связанную с лечением, что представляет собой новую растущую проблему для пациентов, персонала, оказывающего им медицинскую помощь, и системы финансирования

здравоохранения. При постоянно увеличивающемся числе назначаемых лекарств вопросы приверженности к лечению, по-видимому, остаются постоянной и важной проблемой. Например, в течение многих лет ингаляционные препараты являлись неотъемлемой частью контроля состояния дыхательных путей при МВ [37–39], и в настоящее время имеется множество различных лекарств, которые доставляются этим путем (например, антибиотики и муколитики). Однако их польза вне рамок клинических испытаний основана на допущении должной приверженности к лечению в «реальном мире». Группа исследователей из Великобритании сравнивала уровни приверженности к лечению согласно собственной оценке пациентов и по сообщениям врачей, а также фактическую приверженность при использовании электронного мониторинга с помощью небулайзерной системы I-Neb [40] и показала, что медиана фактической приверженности по результатам загрузок I-Neb составила всего 36 % по сравнению с 80 % по оценке приверженности самими пациентами. Недавние данные по повторному заполнению небулайзеров, полученные в ходе другого исследования, показали, что у пациентов с высокой приверженностью к лечению антибиотиками с помощью небулайзера наблюдалось значимое сокращение числа госпитализаций по сравнению с субъектами с более низкой приверженностью, что демонстрирует пользу в реальных условиях [41]. Однако существенными являются затраты времени, связанные с достаточной приверженностью к лечению: в недавнем исследовании в США среднее время, затраченное на выполнение процедур в день (исключая очистку), составляло 108 минут, если пациенты выполняли все назначения [42].

Для пациента является проблемой соблюдение всех лечебных назначений с целью максимально увеличить шансы благоприятного исхода заболевания. Специалисты, предоставляющие медицинские услуги, и практикующие врачи должны поддерживать эти усилия и, при наличии возможности, переходить к системам доставки и лекарственным формам (например, сухим порошкам), которые сводят к минимуму время, необходимое на лечение, и, следовательно, нагрузку на пациента. Системы быстрой доставки [39, 43, 44] являются многообещающими, и данные, полученные из реальной практики, подтверждают связь между устойчивой приверженностью к лечению и его эффективностью [45]. Новой проблемой для пациентов с МВ и медицинского персонала, оказывающего помощь, является поддержка этих усилий в условиях, когда у неко-

торых пациентов может наблюдаться относительно меньше симптомов.

3.2. Восстановление функции CFTR

Восстановление функции *CFTR* нацелено скорее на причину, лежащую в основе МВ, чем на последствия, и остается «святым Граалем» терапии МВ. До недавнего времени это являлось основной целью исследований [46, 47]. Однако появление персонализированных фармакологических потенциаторов и корректоров *CFTR* [16, 48, 49], основанных на генотипе *CFTR*, открывает замечательные новые возможности для всех пациентов с МВ.

Ивакафтор представляет собой новый класс лекарственных препаратов (модуляторов *CFTR*), который недавно был лицензирован во многих регионах для лечения пациентов с МВ, возраст которых составляет 6 лет и старше и у которых имеется по крайней мере одна копия «gating» («воротной») мутации *G551D* [16, 48] или одна из восьми других мутаций (не-*G551D-gating*-мутаций) [50]. В крупном 48-недельном рандомизированном контролируемом испытании, проведенном среди пациентов с МВ в возрасте 12 лет и старше с по крайней мере одной копией мутации *G551D*, наблюдалось увеличение среднего абсолютного значения объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV_1) на 10,6 % от прогнозируемого [16]. Аналогичные результаты были получены позже в других когортах [48, 50]. Во всем мире это принесет пользу примерно 5 % от всех пациентов с МВ, при этом согласно оценке это справедливо для 2000 пациентов в возрасте 6 лет и старше, являющихся носителями по меньшей мере одной копии мутации *G551D*, и для 400 пациентов в возрасте 6 лет и старше с по меньшей мере одной не-*G551D-gating*-мутацией. В данной когорте ключевой является проблема поддержания устойчивой клинической эффективности, безопасности и результативности. Данные недавно проведенного клинического испытания показали устойчивый эффект, сохраняющийся до 144 недель [51]; сведения из реальной практики многих центров также продемонстрировали устойчивые положительные эффекты [52–54].

Несмотря на продвижение вперед, проблемы остаются. Например, концепция «ненаращивания» других видов лечения была бы очень хорошо воспринята пациентами, а также медицинскими работниками, но в настоящее время эффективность этого неизвестна. Межлекарственное взаимодействие является важной развивающейся областью, поскольку одновременное назначение ивакафтора с сильными ингибиторами или индукторами *CYP3A* (ферменты, участвующие в метаболизме ксенобиотиков) соответственно значительно повышает или снижает уровни системного воздействия ивакафтора [55]. К пациентам без gating-мутаций еще предстоит разработать персонализированный подход, а противоречивые результаты порождают важные вопросы [49, 56], ключевым из которых является то, как специалисты, оказывающие медицинские услуги, оценивают и регулируют ожидания пациентов в отношении этих лечебных средств.

3.3. Устойчивость к лекарствам и возникающие инфекции

В популяциях взрослых людей возрастает частота случаев устойчивости к антибиотикам [33, 35], и связанные с этим токсичность, непереносимость и/или аллергия представляют собой проблемы, приобретающие все большее значение для медицинских работников [57, 58]. Кроме того, многие средства для длительной терапии ранее изучались таким образом или в то время, когда эффект добавления этих препаратов к существующим лекарствам не оценивался, а также еще недостаточно изучены потенциальные межлекарственные взаимодействия [17, 59]. Предполагается, что дополнительные препараты могут оказать дополнительные положительные эффекты. Однако недавнее ретроспективное исследование, в котором изучалось возможное взаимодействие между ингаляционным тобрамицином и оральным азитромицином, показало снижение эффективности и поставило важные вопросы на будущее [60]. В этой области необходима дальнейшая работа.

При МВ изменяется степень сложности заболевания. В результате задержки прогрессирования многих клинических проявлений МВ пациенты сталкиваются с проблемами в разные или поздние периоды своей жизни. Агрессивные стратегии эрадикации *P. aeruginosa* отсрочили время развития хронической инфекции, и все большее число молодых людей переходят из педиатрических медицинских учреждений во взрослые без инфекции, вызванной *P. aeruginosa*. Важно, чтобы взрослые пациенты и специалисты, оказывающие им медицинскую помощь, продолжали контролировать инфицирование новыми патогенными микроорганизмами и своевременно начинали протоколы эрадикации [61]. Однако самостоятельный работающий взрослый с МВ — это не то же, что зависимый ребенок, их потребности в поддержке, цели и обязанности потенциально разнятся. Приоритетной

задачей на будущее является дальнейшая работа по определению наилучших или наиболее подходящих подходов к эрадикации, мониторингу и лечению в отношении данной увеличивающейся популяции взрослых пациентов. Хотя появление этой когорты, «свободной от *Pseudomonas*», является большим достижением, важными проблемами остаются устойчивость к антибиотикам [33, 35] и инфицирование другими патогенными микроорганизмами, включая увеличение распространенности инфекции, вызванной нетуберкулезными микобактериями и, в частности, *Mycobacterium abscessus* [62, 63]. Последствия современной практики применения антибиотиков необходимо постоянно контролировать [64]. Недавно полученные данные позволяют предполагать возможную передачу некоторых штаммов *M. abscessus* от одного человека к другому, что показывает важность непрерывной оценки и повторной оценки практик сегрегации специалистов, оказывающих медицинскую помощь [65, 66].

3.4. Экстрапульмональные осложнения

Экстрапульмональные проявления МВ представляют собой проблему, приобретающую все большее значение (рис. 3), поскольку заболевания, связанные с взрослением, накладываются на «традиционные» осложнения МВ, дополнительно усложняя потребности в лечении [67]. Эти вопросы более подробно обсуждаются в последующих главах, но ниже представлен обзор связанных с ними проблем. Распространенность многих экстрапульмональных осложнений увеличивается с возрастом. Например, диабет в комплексе с МВ (ДМВ) развивается у 27–52 % взрослых в возрасте старше 40 лет [33, 35, 69]. ДМВ ассоциирован с более неблагоприятными исходами [70–73] и по сути является независимым предиктором смертности [74–76]. Могут развиваться микрососудистые осложнения, например, нефропатия и нейропатия (обычно через 10 лет после начала ДМВ), и хотя они являются редкими, появляется все больше сообщений о макрососудистых осложнениях, которые потенциально могут становиться все более частыми в популяции стареющих пациентов с МВ [77].

Заболевание печени, обусловленное МВ (ЗПМВ), представляет собой трудную тему. Хотя существуют данные, указывающие на то, что ЗПМВ не развивается *de novo* у взрослых без предварительного проявления болезни [78], имеется все больше свидетельств, подтверждающих корреляцию между ЗПМВ и повышенным риском смертности [79–81].

Частота хронической болезни почек (ХБП) увеличивается с возрастом, заболевание наблюдается преимущественно у взрослых [82, 83]. Риск ХБП удваивается с каждым последующим десятилетием жизни. У пациентов с ХБП обычно также отмечается худшая функция легких [84].

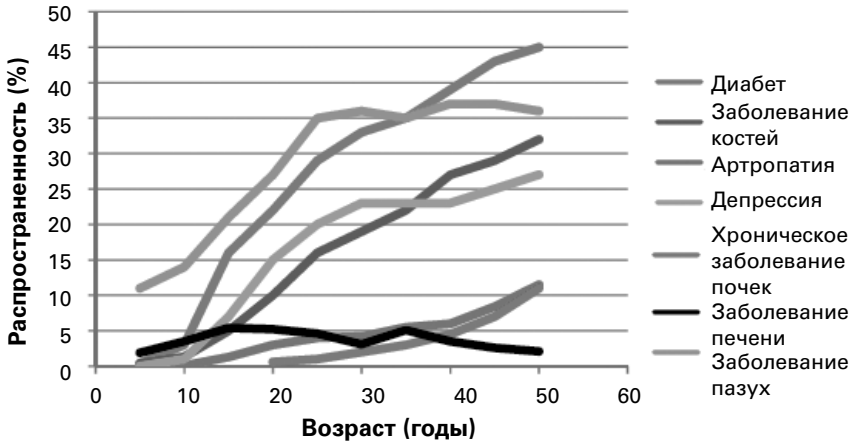


Рис. 3. Распространенность экстрапульмональных осложнений в зависимости от возраста, данные из Регистра пациентов Фонда муковисцидоза (CFFPR) с некоторыми изменениями (данные по США; воспроизведено с разрешения издательства Elsevier [68])

Распространенность остеопороза при МВ увеличивается с возрастом (рис. 3), хотя интересно то, что, по-видимому, выявляемость его снижается со временем во всей популяции пациентов с МВ. Поскольку у пациентов с МВ по сравнению со здоровыми контрольными субъектами наблюдается также более высокая частота переломов, связанных с остеопорозом, важное значение имеют скрининг и ранее лечение остеопороза [85].

Риск появления злокачественных новообразований в популяциях «здоровых» людей с возрастом увеличивается [86]. В исследованиях МВ использовалось стандартизованное отношение заболеваемости (SIR), которое является отношением наблюдаемой частоты онкологических

заболеваний к ожидаемой частоте в когорте, с экстраполяцией данных из генеральной популяции. Современные данные показывают значимое повышение риска злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта при МВ (SIR 3,5) [87]. Наше понимание корреляции с возрастом постепенно углубляется. Первоначальные данные за 10-летний период указывали на повышение риска развития злокачественных опухолей пищеварительного тракта с возрастом, однако объединенные результаты наблюдения в течение 20 лет продемонстрировали, что SIR значимо не различается в разных возрастных группах взрослых (хотя более 60 % всех наблюдавшихся злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта были описаны у пациентов в возрасте старше 40 лет).

Как следствие, решение о том, когда и как исследовать возможную патологию кишечника, представляет собой сложную клиническую дилемму [88]. В настоящее время имеются противоречивые данные о том, создает ли МВ повышенный риск злокачественных опухолей в локализациях, отличных от желудочно-кишечного тракта [89–91]. У 9–30 % пациентов с МВ наблюдаются тревожность и депрессия, которые чаще возникают у взрослых, чем у детей с этой болезнью [92, 93]. У субъектов с тревожностью и/или депрессией более вероятны наличие остро ощущаемого тяжелого бремени из-за болезни, слабая приверженность к лечению и частое пользование медицинскими услугами [94]. Кроме того, показано, что тревожность и депрессия коррелируют с функцией легких и частотой обострений легочного заболевания [92, 93]. Соответственно, это подчеркивает необходимость совершенствования стратегий раннего выявления и лечения психологической патологии.

3.5. Другие проблемы

Существует ряд других важных и разнообразных проблем, с которыми могут столкнуться пациенты, если продолжительность их жизни увеличивается, и диапазон которых простирается от сложностей, связанных с трансплантацией, до социальных вопросов. Эти проблемы будут обсуждаться более подробно в последующих главах, но их краткий обзор представлен здесь.

Момент, когда пациента следует направить на трансплантацию легкого, необходимо регулярно анализировать и пересматривать с учетом расширяющихся возможностей терапии, прежде чем эта стадия будет достигнута. Хотя прогностическое моделирование выживаемости является полезным, оно должно быть динамическим [95, 96]. На традиционное мышление значительно повлияла критическая статья, написанная более 20 лет назад, в которой сообщалось о медиане продолжительности жизни, равной 2 годам у пациентов с FEV_1, составлявшей менее 30 % от должного значения [97]. После этого, в эпоху современного лечения, другое одноцентровое исследование показало радикальное увеличение продолжительности жизни с 13 месяцев до 5,3 лет [98] в данной когорте. Равным образом в этот период имели место увеличение распространенности устойчивости к антибиотикам [33, 35], заболевания почек [82] и инфицирование новыми патогенными микроорганизмами [62] в конечной стадии болезни, создающие отдельные проблемы при проведении трансплантации. Таким образом, в настоящее время необходимо дальнейшее моделирование выживаемости для установления оптимального промежутка времени для направления на трансплантацию [67].

Возможность стать родителями при соответствующем тщательном междисциплинарном планировании, помощи и тесной совместной работе акушеров, репродуктологов и врачей, занимающихся лечением МВ, не является редкой или нереальной для многих взрослых с МВ — как для женщин, так и для мужчин [99]. Похоже, что беременность не оказывает неблагоприятного влияния на среднесрочные исходы у женщин, основанные на прогрессировании болезни [100]. Однако недавно проведенное исследование выявило большее число посещений врачей, связанных с болезнью, случаев обострения легочной патологии и снижение некоторых параметров качества жизни, что предположительно отражает влияние физических и эмоциональных проблем в ранний период материнства на самоконтроль [101]. Новыми проблемами для пациентов и медицинских работников могут стать желание иметь второго или третьего ребенка и беременность после трансплантации легкого [102].

Увеличение доли работающих пациентов является важным результатом большей длительности их жизни, и хотя положительные эффекты занятости трудно оценить количественно, она, вероятно, вносит свой вклад в благополучие многих пациентов. Отрицательные влияния невозможности работать на исход болезни, включающие социальную изоляцию и бедность, хорошо известны при других хронических заболеваниях [103–105]. Данные регистра за 2011 г. показывают, что примерно одна треть взрослых пациентов работает полный рабочий день и у многих других имеет место частичная занятость [99, 106].

При моделировании системы здравоохранения необходимо учитывать то, что в будущем клиники будут обслуживать все большее число взрослых пациентов, в связи с чем могут возникнуть более определенные когорты пациентов, страдающих этой болезнью. Например, в эпоху применения специфических препаратов при различных мутациях они могут включать не только классические и неклассические фенотипы, но и форму МВ, которая имеет сходные клинические проявления с бронхоэктатической болезнью, не связанной с МВ. Модели оказания медицинской помощи, наилучший контроль осложнений болезни и ожидания пациентов и медицинских работников могут различаться. По мере увеличения числа пациентов потребуются важные обсуждения, посвященные поддержанию стандартов. Оптимальный размер клиники неизвестен, но необходим баланс между клиническим опытом и непрерывностью оказания помощи отдельному пациенту междисциплинарной группой врачей. Применение сравнительных моделей [107, 108] и непрерывная разработка и использование согласованных международных стандартов медицинской помощи необходимы для обеспечения оптимальной помощи пациентам [109–111].

Наконец, у организаций, осуществляющих финансирование, возникает все большая потребность в регулировании соотношения затрат и эффективности при лечении МВ. Такой анализ должен включать комплексные подходы к оценке технологий оказания медицинской помощи, в том числе сопоставление эффективности лечения (новыми и стандартными средствами). При расчете суммарных расходов необходимо учитывать не только прямые затраты на оказание медицинской помощи, но также компенсацию производительности труда, утраченной пациентами и родственниками, осуществляющими за ними уход [112].

Заключение

Лечение и медицинская помощь пациентам с МВ быстро улучшаются, что уже привело к увеличению продолжительности жизни пациентов. Возрастают нагрузка на систему здравоохранения и сложность болезни, и новые методы лечения могут увеличить или потенциально косвенно повлиять на эту нагрузку. Для продвижения вперед необходим динамичный и объективный подход. В последующих главах эти вопросы освещены более подробно.

Литература

[1] Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathologic study. Am J Dis Child 1938; 56: 344–9.

[2] Cystic Fibrosis Trust. Annual data report 2010. Bromley: Cystic Fibrosis Trust; 2011. Available from: https://www.cysticfibrosis.org.uk/ media/108230/CR_Annual_Data_ Report_20_Dec_11.pdf

[3] Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2012 Annual Data Report. Bethesda, Maryland; 2013. Available from: www.cff.org/UploadedFiles/research/Clinical Research/PatientRegistryReport/2012-CFF-Patient-Registry.pdf

[4] Warwick WJ, Pogue RE, Gerber HU, et al. Survival patterns in cystic fibrosis. J Chronic Dis 1975; 28: 609–22.

[5] Cystic Fibrosis Trust. Annual data report 2012. Bromley: Cystic Fibrosis Trust; 2013. Available from: https://www.cysticfibrosis.org.uk/media/316760/Scientific%20 Registry%20Review%20 2012.pdf

[6] Zolin A, McKone EF, Van Rens J, et al. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry Annual Data Report 2010. Karup: ECFS; 2014. Available from: https://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/ecfs_registry/ECFSPR_Report10_v12014_final_020617.pdf

[7] McCormick J, Mehta G, Olesen HV, et al. Comparative demographics of the European cystic fibrosis population: a cross-sectional database analysis. Lancet 2010; 375: 1007–13.

[8] Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, et al. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003. Eur Respir J 2007; 29: 522–6.

[9] di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA, et al. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease. Pediatrics 1953; 12: 549–63.

[10] Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science 1989; 245: 1066–73.

[11] Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome

walking and jumping. Science 1989; 245: 1059–65.

[12] Corey M, Farewell V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970–1989. Am J Epidemiol 1996; 143: 1007–17.

[13] Isles A, Maclusky I, Corey M, et al. *Pseudomonas cepacia* infection in cystic fibrosis: an emerging problem. J Pediatr 1984; 104: 206–10.

[14] Milla CE, Billings J, Moran A. Diabetes is associated with dramatically decreased survival in female but not male subjects with cystic fibrosis. Diabetes Care 2005; 28: 2141–4.

[15] Chotirmall SH, Smith SG, Gunaratnam C, et al. Effect of estrogen on pseudomonas mucoidy and exacerbations in cystic fibrosis. N Engl J Med 2012; 366: 1978–86.

[16] Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. A *CFTR* potentiator in patients with cystic fibrosis and the *G551D* mutation. N Engl J Med 2011; 365: 1663–72.

[17] Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290: 1749–56.

[18] Fuchs FIJ, Borowitz DS, Christiansen DH, 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. N Engl J Med 1994; 331: 637–42.

[19] Pryor J, Tannenbaum E, Scott S, et al. Beyond postural drainage and percussion: airway clearance in people with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2010; 9: 187–92.

[20] Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, et al. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. BMJ 1998; 316: 1771–5.

[21] Hamosh A, Rosenstein B, Nash E, et al. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1993; 329: 1308–13.

[22] McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, et al. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. Lancet 2003; 361: 1671–6.

[23] McCloskey M, Redmond A, Hill A, et al. Clinical features associated with a delayed diagnosis of cystic fibrosis. Respiration 2000; 67: 402–7.

[24] Nick JA, Rodman DM. Manifestations of cystic fibrosis diagnosed in adulthood. Curr Opin Pulm Med 2005; 11: 513–18.

[25] Augarten A, Yahav Y, Szeinberg A, et al. Mild cystic fibrosis and normal or borderline sweat test in patients with the *3849+ 10 kb* C→T mutation. Lancet 1993; 342: 25–6.

[26] Schechter MS. Non-genetic influences on cystic fibrosis lung disease: the role of sociodemographic characteristics, environmental exposures, and healthcare interventions. Semin Respir Crit Care Med 2003; 24: 639-52.

[27] Blackman S, Hsu S, Ritter S, et al. A susceptibility gene for type 2 diabetes confers substantial risk for diabetes complicating cystic fibrosis. Diabetologia 2009; 52: 1858–65.

[28] Bartlett JR, Friedman KJ, Ling SC, et al. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. JAMA 2009; 302: 1076–83.

[29] Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD, et al. Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. N Engl J Med 2005; 353: 1443–53.

[30] Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. J Pediatr 2008; 153: S4–S14.

[31] De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax 2006; 61: 627–35.

[32] Farrell PM, Kosorok MR, Laxova A, et al. Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. N Engl J Med 1997; 337: 963–9.

[33] Hodson ME, Simmonds NJ, Warwick WJ, et al. An international/multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years. J Cyst Fibros 2008; 7: 537–42.

[34] Simmonds NJ, MacNeill SJ, Cullinan P, et al. Cystic fibrosis and survival to 40 years: a case-control study. Eur Respir J 2010; 36: 1277–83.

[35] Simmonds NJ, Cullinan R Hodson ME. Growing old with cys-

tic fibrosis — the characteristics of long-term survivors of cystic fibrosis. Respir Med 2009; 103: 629–35.

[36] Rodman DM, Polls JM, Heltshe SL, et al. Late diagnosis defines a unique population of long-term survivors of cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 621–6.

[37] Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. N Engl J Med 1999; 340: 23–30.

[38] Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 2006; 354: 229–40.

[39] Oermann CM, Retsch Bogart GZ, Quittner AL, et al. An 18 month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2010; 45: 1121–34.

[42] Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. J Cyst Fibros 2009; 8: 91–6.

[40] Daniels T, Goodacre L, Sutton C, et al. Accurate assessment of adherence: self-report and clinician report vs electronic monitoring of nebulizers. Chest 2011; 140: 425–32.

[41] Briesacher BA, Quittner AL, Saiman L, et al. Adherence with tobramycin inhaled solution and health care utilization. BMC Pulm Med 2011; 11: 5.

[43] Schuster A, Haliburn C, Döring G, et al. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. Thorax 2013; 68: 344–50.

[44] Konstan MW, Flume PA, Kappler M, et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. J Cyst Fibros 2011: 10: 54–61.

[45] Harrison M, McCarthy M, Fleming C, et al. Inhaled versus nebulised tobramycin: a real world comparison in adult cystic fibrosis (CF). J Cyst Fibros 2014; 13: 692–8.

[46] Davies JC, Geddes DM, Alton EW. Gene therapy for cystic fibrosis. J Gene Med 2001; 3: 409–17

[47] Ferrari S, Geddes DM, Alton EW. Barriers to and new approaches for gene therapy and gene delivery in cystic fibrosis. Adv Drug Deliv Rev 2002; 54: 1373–93.

[48] Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a *G551D* mutation. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 1219–25.

[49] Boyle MP, Bell SC, Konstan MW, et al. A *CFTR* corrector (lumacaftor) and a *CFTR* potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a 508del *CFTR* mutation: a phase 2 randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2014; 2: 527–38.

[50] De Boeck K, Munck A, Walker S, et al. The effect of ivacaftor, a *CFTR* potentiator, in patients with cystic fibrosis and a *non-G551D-CFTR* gating mutation, the KONNECTION study. J Cyst Fibros 2014; 13: S1.

[51] McKone E, Borowitz D, Drevinek R 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). Lancet Respir Med 2014; 2: 902–10.

[52] Rowe SM, Heltshe SL, Gonska X et al. Clinical mechanism of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator ivacaftor in G557D-mediated cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2014; 190: 175–84.

[53] Barry PJ, Plant BJ, Nair A, et al. Effects of ivacaftor in cystic fibrosis patients who carry the *G551D* mutation and have severe lung disease. Chest 2014; 146: 152–8.

[54] Harrison MJ, Murphy DM, Plant BJ. Ivacaftor in a *G551D* homozygote with cystic fibrosis. N Engl J Med 2013; 369: 1280–2.

[55] EMA. Kalydeco (Ivacaftor) assessment report. Secondary Kalydeco (Ivacaftor) assessment report, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002494/WC500130766.pdf — 28 July 2014.

[56] Moss RB, Flume PA, Eiborn JS, et al. WS23.6 Ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis who have an *R117H-CFTR* mutation, the KONDUCT study. J Cyst Fibros 2014; 13: S44.

[57] Burrows JA, Nissen LM, Kirkpatrick CM, et al. Beta-lactam allergy in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2007; 6: 297–303.

[58] Whitaker P, Naisbitt D, Peckham D. Nonimmediate beta-lactam reactions in patients with cystic fibrosis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012;12: 369–75.

[59] Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1999; 340: 23–30.

[60] Nick JA, Moskowitz SM, Chmiel JF et al. Azithromycin may antagonize inhaled tobramycin when targeting *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. Ann Am Thorac Soc 2014; 11: 342–50.

[61] Döring G, Flume P, Heijerman H, et al. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. J Cyst Fibros 2012; 11: 461–79.

[62] Catherinot E, Roux A-L, Vibet M-A, et al. *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium abscessus* complex target distinct cystic fibrosis patient subpopulations. J Cyst Fibros 2013; 12: 74–80.

[63] Janice M. Leung, Kenneth N. Olivier. Nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis. Semin Respir Crit Care Med 2013; 34:124–134.

[64] Renna M, Schaffner C, Brown K, et al. Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fibrosis patients to mycobacterial infection. J Clin Invest 2011; 121: 3554–63.

[65] Aitken ML, Limaye A, Pottinger P, et al. Respiratory outbreak of *Mycobacterium abscessus* subspecies *massiliense* in a lung transplant and cystic fibrosis center. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185: 231–2.

[66] Bryant JM, Grogono DM, Greaves D, et al. Whole-genome sequencing to identify transmission of *Mycobacterium abscessus* between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. Lancet 2013; 381: 1551–60.

[67] Plant BJ, Goss CH, Plant WD, et al. Management of comorbidities in older patients with cystic fibrosis. Lancet Resp Med 2013; 1: 164–74.

[68] Quon BS, Aitken ML. Cystic fibrosis: what to expect now in the early adult years. Paediatr Respir Rev 2012; 13: 206–14.

[69] Moran A, Becker D, Casella SJ, et al. Epidemiology, pathophysiology, and prognostic implications of cystic fibrosis-related diabetes: a technical review. Diabetes Care 2010; 33: 2677–83.

[70] Onady GM, Stolfi A. Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes. Cochrane Database Syst Rev 2013; 7: CD004730.

[71] Morales MM, Falkenstein D, Lopes AG. The cystic fibrosis transmembrane regulator (*CFTR*) in the kidney. An Acad Bras Cienc 2000; 72: 399–406.

[72] Jouret F, Devuyst O. *CFTR* and defective endocytosis: new insights in the renal phenotype of cystic fibrosis. Pflugers Arch 2009; 457: 1227–36.

[73] Chamnan P, Shine BS, Haworth CS, et al. Diabetes as a determinant of mortality in cystic fibrosis. Diabetes Care 2010; 33: 311–16.

[74] Koch C, Rainisio M, Madessani U, et al. Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Pediatr Pulmonol 2001: 32: 343–50.

[75] Rosenecker J, Hofler R, Steinkamp G, et al. Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis: the impact of diabetes mellitus on pulmonary function and clinical outcome. Eur J Med Res 2001: 6: 345–50.

[76] Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, et al. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. J Pediatr 2005:146: 681-7.

[77] Schwarzenberg SJ, Thomas W, Olsen TW, et al. Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes. Diabetes Care 2007: 30: 1056–61.

[78] Wilschanski M, Durie PR. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the *CFTR* gene. Gut 2007; 56:1153-63.

[79] Rowland M, Gallagher CG, O'Laoide R, et al. Outcome in cystic fibrosis liver disease. Am J Gastroenterol 2011;106:104–9.

[80] Chryssostalis A, Hubert D, Coste J, et al. Liver disease in adult patients with cystic fibrosis: a frequent and independent prognostic factor associated with death or lung transplantation. J Hepatol 2011; 55: 1377–82.

[81] Nash EF, Volling C, Gutierrez CA, et al. Outcomes of patients with

cystic fibrosis undergoing lung transplantation with and without cystic fibrosis-associated liver cirrhosis. Clin Transplant 2012; 26: 34–41.

[82] Andrieux A, Harambat J, Bui S, et al. Renal impairment in children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2010; 9: 263–8.

[83] O'Connell OJ, Harrison MJ, Murphy DM, et al. Peri-lung transplant renal issues in patients with cystic fibrosis. Chest 2013; 143: 271.

[84] Quon BS, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, et al. Risk factors for chronic kidney disease in adults with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184: 1147–52.

[85] Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, et al. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. Calcif Tissue Int 2010; 86: 1–7.

[86] Bray F, Moller B. Predicting the future burden of cancer. Nat Rev Cancer 2006; 6: 63–74.

[87] Maisonneuve R Marshall BC, Knapp EA, et al. Cancer risk in cystic fibrosis: a 20-year nationwide study from the United States. J Natl Cancer Inst 2013; 105: 122–9.

[88] Smith DJ, Anderson GJ, Lamont IL, et al. Accurate assessment of systemic iron status in cystic fibrosis will avoid the hazards of inappropriate iron supplementation. J Cyst Fibros 2013; 12: 303–4.

[89] Neglia JP, FitzSimmons SC, Maisonneuve P, et al. The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis and Cancer Study Group. N Engl J Med 1995; 332: 494–9.

[90] Maisonneuve P, FitzSimmons SC, Neglia JP, et al. Cancer risk in nontransplanted and transplanted cystic fibrosis patients: a 10-year study. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 381–7

[91] Johannesson M, Askling J, Montgomery SM, et al. Cancer risk among patients with cystic fibrosis and their first-degree relatives. Int J Cancer 2009; 125: 2953–6.

[92] Ploessl C, Pettit RS, Donaldson J. Prevalence of depression and antidepressant therapy use in a pediatric cystic fibrosis population. Ann Pharmacother 2014; 48: 488–93.

[93] Riekert KA, Bartlett SJ, Boyle MP, et al. The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. Chest 2007; 132: 231–7.

[94] DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. Arch Intern Med 2000; 160: 2101–7.

[95] Liou TG, Adler FR, Huang D. Use of lung transplantation survival models to refine patient selection in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 1053–9.

[96] Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, et al. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1550–5.

[97] Kerem E, Reisman J, Corey M, et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1992; 326: 1187–91.

[98] George PM, Banya W, Pareek N, et al. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007 BMJ 2011; 342: d1008

[99] Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry annual data report 2011. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 2011. http://www.cff.org/UploadedFiles/research/ClinicalResearch/2011-Patient-Registry.pdf

[100] Tonelli MR, Aitken ML. Pregnancy in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2007; 13: 537–40.

[101] Schechter MS, Quittner AL, Konstan MW, et al. Long-term effects of pregnancy and motherhood on disease outcomes of women with cystic fibrosis. Ann Am Thorac Soc 2013; 10: 213–19.

[102] Gyi KM, Hodson ME, Yacoub MY. Pregnancy in cystic fibrosis lung transplant recipients: case series and review. J Cyst Fibros 2006; 5: 171–5.

[103] Bullough B. Poverty, ethnic identity and preventive health care. J Health Soc Behav 1972: 347–59.

[104] Duncan GJ, Brooks-Gunn J. Family poverty, welfare reform, and child development. Child Dev 2000; 71: 188–96.

[105] Wagstaff A. Poverty and health sector inequalities. Bull World Health Organ 2002; 80: 97–105.

[106] Targett K, Bourke S, Nash E, et al. Employment in adults with

cystic fibrosis. Occup Med 2014; 64: 87–94.

[107] Boyle MP, Sabadosa KA, Quinton HB, et al. Key findings of the US Cystic Fibrosis Foundation's clinical practice benchmarking project. BMJ Qual Saf 2014; 23 (Suppl 1): i15–i22.

[108] Boyce MB, Browne JP, Greenhalgh J. The experiences of professionals with using information from patient-reported outcome measures to improve the quality of healthcare: a systematic review of qualitative research. BMJ Qual Saf 2014; 23: 508–18.

[109] Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: best practice guidelines. J Cyst Fibros 2014; 13: S23–S42.

[110] Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: framework for the cystic fibrosis centre. J Cyst Fibros 2014; 13: S3–S22.

[111] Stern M, Bertrand DP, Bignamini E, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: quality management in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2014; 13: S43–S59.

[112] Klimes Ji, Dolezal T, Kubáckova K, et al. Health-economic aspects of cystic fibrosis screening and therapy. In: Mall MA, Elborn JS, eds. Cystic fibrosis. Eur Resp Monogr 2014; 64: 304–319.

ГЛАВА 2

Усложнение проблем, обусловленных МВ: осложнения со стороны легких

Christiane Knoop,
Carsten Schwarz

Введение

Большие достижения в оказании помощи при муковисцидозе (МВ) за последние десятилетия стабильно увеличили выживаемость. Однако естественное развитие патологии легких при МВ по-прежнему характеризуется прогрессированием до конечной стадии болезни, и дыхательная недостаточность является первой причиной смерти, тогда как следующими по значимости причинами являются поражение печени и осложнения после трансплантации легких [1]. В настоящей главе представлены различные осложнения поражения легких при МВ и описаны возможности лечения при прогрессирующей дыхательной недостаточности.

1 Пневмоторакс

Примерно у 3,4 % людей с МВ в какой-либо момент жизни возникает пневмоторакс, при этом ежегодная заболеваемость составляет 0,64 %, или 1/167 пациентов в год [2]. У пациентов, у которых ранее наблюдался первый эпизод, риск рецидива является очень высоким (50–90 %), и в этих случаях часто выявляется пневмоторакс на противоположной стороне (46 %). Большинство случаев имеют место у взрослых (72,4 %), что, вероятно, отражает более тяжелое поражение легких [2]. Возможными факторами риска считаются хронические инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia* или *Aspergillus*, объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV_1) менее 30 % от прогнозируемого, кормление через зонд, недостаточность поджелудочной железы, аллергический бронхопульмональный аспергиллез (АБПА), массивное кровохарканье, ингаляция дорназы альфа или тобрамицина и отягощенный социальный статус [2].

1.1. Диагностика

Пневмоторакс следует рассматривать как возможный диагноз у пациентов, у которых наблюдается вновь возникшая боль в грудной клетке и/или усиление одышки. Первым этапом диагностики является проведение рентгенологического исследования грудной клетки в задне-передней проекции. Однако в некоторых случаях точный диагноз позволяет поставить только компьютерная томография (КТ) грудной клетки [3].

1.2. Лечение

Тактика лечения различается в соответствии с распространенностью (ограниченный или обширный) и частотой (первый эпизод или рецидив) пневмоторакса [4]. За пациентами с ограниченным пневмотораксом, находящимися в клинически стабильном состоянии, можно внимательно наблюдать в амбулаторных условиях с проведением контрольного рентгенологического исследования грудной клетки через 24 часа [4]. Пациент с обширным пневмотораксом обязательно должен быть госпитализирован. В случаях обширного пневмоторакса пациентам в клинически нестабильном состоянии или пациентам с нарастающим пневмотораксом по данным контрольного рентгенологического исследования грудной клетки необходимо поставить дренаж плевральной полости.

Рандомизированные контролируемые испытания, в которых бы систематически оценивались данные по правильной тактике лечения при рецидивирующем или персистирующем пневмотораксе, отсутствуют [5]. Возможным вариантом является плевродез (плевральное выскабливание для образования сращений) с целью обеспечения спаек между париетальной и висцеральной плеврой. Торакоскопический плевродез (вдувание сухого порошка талька, плевральная абразия, частичная плеврэктомия) обычно является более предпочтительным по сравнению с инстилляцией склерозирующего препарата через плевральную дренажную трубку [4]. Кроме того, можно провести хирургические процедуры, включая торакоскопическую операцию с видеоподдержкой и/или торакотомию, для устранения пузырей и булл путем наложения скобок и механической абразии париетальной плевры [4]. Следует принимать во внимание необходимость трансплантации легких в будущем, поскольку плевродез считается относительным противопоказанием для трансплантации легких [6, 7].

Дальнейшие поддерживающие мероприятия включают контроль оптимальности методик очищения дыхательных путей и применения аэрозольных препаратов, дополнительное назначение антибиотиков внутрь или внутривенно и, при необходимости, проведение неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) [4]. У пациентов с пневмотораксом следует отказаться от методик очищения дыхательных путей, которые создают положительное экспираторное давление, и от интрапульмональной перкуссии; другие мероприятия по очищению дыхательных путей необходимо продолжать. Следует продолжать применять аэрозольные лекарственные препараты, если нет значимого усиления кашля с риском ухудшения состояния. Кашель остается очень важным инструментом для дренажа мокроты, особенно у пациентов, иммобилизованных при установке плеврального дренажа. У отдельных пациентов применение некоторых аэрозольных лекарственных препаратов может быть приостановлено. При ограниченном пневмотораксе обычно нет необходимости дополнять лечение антибиотиками системного действия. При обширном пневмотораксе со свищом необходимо назначить антибиотики системного действия с целью свести к минимуму риск плевральной инфекции. При обширном пневмотораксе по причине увеличения задержки углекислоты у тяжелобольных пациентов с глубоким поражением легких может появиться необходимость проведения НВЛ; с другой стороны, НВЛ способна отрицательно повлиять на заживление

свища. Поэтому при таких обстоятельствах обязательным является очень тщательный мониторинг состояния пациента, иногда в отделении интенсивной терапии (ОИТ) [4].

Если пневмоторакс вызывает осложнение, угрожающее жизни, решения по тактике лечения всегда должны приниматься группой специалистов (торакальные хирурги и пульмонологи). Согласно оценкам, смертность при первом эпизоде пневмоторакса составляет 6–14 % [2].

В первые две недели после разрешения пневмоторакса не рекомендуется летать на самолете, поднимать тяжести и выполнять спирометрию [4].

2 Кровохарканье

Кровохарканье является частым осложнением, возникающим в какой-либо момент жизни примерно у 9 % людей, страдающих МВ. О небольшом кровохарканье сообщают до 60 % взрослых с МВ. К счастью, массивное кровохарканье (более 240 мл за 24 часа) или рецидивирующее кровотечение (более 100 мл/сут в течение нескольких дней) встречаются реже и возникают у менее 1 % всех пациентов с МВ. Однако такое состояние мгновенно может стать угрожающим жизни в результате асфиксии и/или коллаптоидного состояния.

2.1. Лечение

Небольшое кровохарканье очень часто не требует специфического лечения. Однако персистирующее небольшое кровохарканье может указывать на обострение заболевания легких. Мероприятия по очищению дыхательных путей и лечение аэрозольными препаратами, которые могут раздражать бронхиальное дерево, следует адаптировать к клинической ситуации, и в схему лечения следует добавить транексамовую кислоту и антибиотики внутрь или внутривенно [4]. Имеющиеся данные указывают на то, что транексамовая кислота может уменьшить как длительность, так и объем кровотечения при низком риске тромбоэмболических осложнений, возникающих в короткие сроки [8]. У пациентов с рецидивирующим небольшим кровохарканьем, которые резистентны к консервативной терапии, может быть рассмотрен вопрос о бета-блокаторах при отсутствии явного неблагоприятного эффекта, оказываемого на функцию легких, и при приемлемом профиле безопасности [9]. Необходимо осуществить мероприятия по обнаружению нарушений свертывания крови для обеспечения возможности своевременной их коррекции.

Массивное кровохарканье чаще наблюдается у пациентов старшего возраста и у лиц с более тяжелым заболеванием, но оно также может возникнуть у пациентов с незначительным нарушением функции легких, у которых, однако, уже имеет место патология бронхиальных сосудов [10]. Поддерживающие мероприятия для пациентов с МВ с возникшим массивным кровохарканьем включают госпитализацию, подачу кислорода, инфузионную терапию, коррекцию тромбоцитопении и коагулопатии (свежезамороженной плазмой). Непосредственно после массивного кровохарканья приостанавливают очищение дыхательных путей и применение аэрозольных препаратов. Пациентам, не реагирующим на первичное терапевтическое лечение, необходимо выполнить эмболизацию бронхиальных артерий (ЭБА) [4]. Для контроля кровотечения во время ожидания ЭБА можно рассмотреть вопрос о выполнении эндобронхиальной тампонады и селективной интубации или интубации двухпросветной трубкой. Интубации следует избегать и оставлять ее в резерве для пациентов в нестабильном состоянии с нарушением проходимости дыхательных путей [11].

В некоторых центрах для определения места кровотечения и подготовки к ЭБА применяют КТ [12] или бронхоскопию. Однако, согласно общему мнению, данных о том, что эти исследования эффективны, недостаточно, и их проведение может задержать лечение [4]. ЭБА устранит кровотечение в подавляющем большинстве случаев [13]. Вмешательство должен проводить опытный сосудистый хирург, поскольку система кровообращения в бронхах имеет много вариантов строения, место кровотечения могут снабжать кровью небронхиальные системные артерии и часто встречаются спинальные артерии, отходящие от бронхиальных сосудов. Незначительные осложнения являются частыми и включают боль в грудной клетке. Тяжелые осложнения редки, но могут стать катастрофическими, будучи результатом эмболизации системной артерии [14]. Частота рецидивов довольно высока в связи с появлением новых путей кровоснабжения или реканализацией окклюдированных артерий (20–40 %), у некоторых пациентов наблюдаются многократные рецидивы; к счастью, ЭБА может быть проведена повторно [15]. В случаях, не поддающихся лечению, описано успешное применение рекомбинантного активированного фактора VII [16]; операция является последним средством [17].

Несмотря на высокую смертность пациентов с пневмотораксом или массивным кровохарканьем, таких больных следует быстро госпитали-

зировать в ОИТ и выполнить интубацию, если это необходимо, поскольку примерно 60 % доживают до момента выписки из больницы [18].

3 Аллергический бронхопульмональный аспергиллез

Аллергический бронхопульмональный аспергиллез (АБПА) представляет собой иммуно-аллергическое заболевание, инициируемое вдыханием спор *Aspergillus* у чувствительных и генетически предрасположенных лиц, таких как люди с бронхиальной астмой или МВ [19, 20]. Оно характеризуется выраженным клеточным ответом Т-хелперов 2 типа и интенсивным гуморальным ответом, что приводит к выработке поликлональных антител IgE, а также *Aspergillus*-специфических антител IgE, IgG и IgA [20].

Ретроспективные данные старых эпидемиологических исследований показывают распространенность АБПА при МВ, составляющую 2–14 % [21, 22]. Однако истинную распространенность трудно оценить по причине значительного частичного совпадения картины с классическим заболеванием органов дыхания при МВ. Отсутствие общепринятых единообразных диагностических критериев и программ скрининга, оценки во время бессимптомных периодов, вариабельность лабораторных методик и экспертной оценки, а также недостаточное распознавание болезни клиницистами делают картину еще более нечеткой. Очень вероятно, что даже в настоящее время значительное число случаев АБПА среди людей с МВ остается нераспознанным.

3.1. Диагностика

Диагностика АБПА основывается на сочетании результатов клинического обследования и подтверждения иммунологической реактивности в отношении *Aspergillus* spp. [20]. Врачи, занимающиеся диагностикой и лечением МВ, по-прежнему преимущественно полагаются на согласованные критерии, опубликованные Фондом муковисцидоза в 2003 г. [23]. Классический АБПА при МВ характеризуется следующими признаками:

- (под)острое клиническое ухудшение состояния, не объяснимое другой этиологией;
- общий уровень IgE в сыворотке более 1000 МЕ/мл у пациентов, не получающих стероиды;
- положительная гиперчувствительность кожи немедленного типа к антигенам *Aspergillus* или повышенные уровни *A. fumigatus*-специфических IgE;

- преципитирующие антитела или антитела IgG против *A. fumigatus* в сыворотке;
- новые патологические изменения, выявленные при рентгенологическом исследовании, которые не разрешились после проведения кинезитерапии и лечения антибиотиками.

Клинически АБПА неотличим от классического поражения органов дыхания при МВ. Подозрение может вызвать отхаркивание слизистых пробок. Лихорадка, недомогание и снижение веса могут быть неспецифическими симптомами. АБПА следует подозревать у пациентов с МВ, у которых возникают обострения заболевания легких, слабо реагирующие на внутривенное введение антибиотиков. Клинические стадии острой фазы, ремиссия, обострение, астма, зависимая от кортикостероидов, и фиброзная болезнь легких, описанные у пациентов, не страдающих МВ, не являются непосредственно применимыми к пациентам с МВ, однако важно знать, что постепенное уменьшение дозы кортикостероидов, назначаемых внутрь, после острой фазы может создать трудности у некоторых пациентов, что существуют вспышки и что у некоторых пациентов заболевание будет прогрессировать до стадии, зависимой от кортикостероидов.

Методики визуализационных исследований играют основную роль в диагностике и наблюдении за развитием АБПА. Центральные бронхоэктазы с нормальным постепенным сужением дистальных бронхов являются основным признаком болезни у пациентов, не страдающих МВ [24]. У пациентов с МВ также могут наблюдаться временные инфильтраты, лобарный/сегментарный коллапс в различных областях легкого, вызванный закупоркой слизью, и слизь, дающая выраженное затемнение на КТ грудной клетки высокого разрешения, что является патогномоничным признаком.

Посев мокроты не является ни чувствительным, ни специфичным для диагностики АБПА.

Иммунологическая реактивность против антигенов *Aspergillus* устанавливается по различным показателям, из которых наиболее дискриминативными являются уровень общего IgE в сыворотке, уровень общего *A. fumigatus*-специфического IgE в сыворотке и кожная инъекционная проба с рекомбинантными антигенами *A. fumigatus* (rAspf). У пациентов с активным заболеванием наблюдаются повышенные уровни общего IgE в сыворотке. При МВ уровень общего IgE в сыворотке более 500 МЕ/мл может считаться диагностическим, но описаны случаи с более низким уровнем

общего IgE [23]. Отличить пациентов с ассоциированным АБПА от пациентов без ассоциированного АБПА могут помочь уровни *A. fumigatus*-специфического IgE [25]. При проведении кожной инъекционной пробы пациенты, страдающие МВ в сочетании с АБПА, реагировали по крайней мере на один из двух антигенов rAspf, в отличие от пациентов без АБПА [26]. Серийные определения уровня общего IgE и общего *A. fumigatus*-специфического IgE в сыворотке также очень полезны для мониторинга «вспышек АБПА» [25]. Биологическая диагностика АБПА может быть улучшена за счет комбинирования различных маркеров [27].

3.2. Лечение

Основными целями лечения являются выявление потенциальных источников заражения в окружающей среде, контроль астматических явлений, быстрое обнаружение, лечение обострений и профилактика дальнейшего поражения легких. Фармакологические вмешательства включают назначение кортикостероидов системного действия, противогрибковых препаратов и антител к IgE.

К сожалению, оральные кортикостероиды остаются краеугольным камнем терапии по причине их мощных противовоспалительных свойств. У пациентов с бронхиальной астмой наиболее широко используемая схема лечения включает назначение преднизолона в дозе 0,5 мг/кг/сут в течение 2 недель с последующим переходом на введение препарата через день и медленным снижением дозы в течение 3–6 месяцев. Для пациентов с МВ унифицированный протокол лечения отсутствует; в некоторых сообщениях описано назначение более высокой начальной дозы преднизона, составляющей 1–2 мг/кг/сут [23]. Проводится наблюдение за клиническими и биологическими реакциями; снижение уровня общего IgE в сыворотке более чем на 35 % указывает на ремиссию. После отмены оральных стероидов наблюдают за состоянием пациентов на предмет клинической и биологической ремиссии. Ежемесячную внутривенную пульс-терапию применяли с целью ограничения побочных эффектов [28, 29], для лечения рецидивов [28] или в случае обострений, угрожающих жизни [28, 30]. Представляется, что пациентам, страдающим МВ со стероидзависимым АБПА, показано назначение препаратов через день для уменьшения побочных эффектов.

По мнению специалистов, ингаляционные кортикостероиды в качестве монотерапии позволяют лишь обеспечить контроль бронхиальной

астмы, но не являются средством для лечения АБПА [31].

Роль противогрибковых препаратов в лечении АБПА остается спорной. Их часто комбинируют с оральными кортикостероидами. Полагают, что они уменьшают грибковую нагрузку, ограничивают воспалительную реакцию и таким образом обеспечивают стероидсберегающий эффект; однако до настоящего времени не проведено рандомизированных контролируемых исследований [32]. На практике противогрибковые препараты (в частности, итраконазол) часто назначают в дозе 5 мг/кг/сут в течение 3–6 месяцев [23].

Итраконазол имеет ограниченную биодоступность при назначении внутрь, и только примерно у 50 % пациентов с МВ достигаются терапевтические уровни в крови [33]. Субтерапевтические уровни создают как отсутствие терапевтического эффекта, так и развитие резистентности. Итраконазол может вызывать выраженные побочные эффекты (например, фоточувствительность, токсическое воздействие на печень), а также обусловливает значимые межлекарственные взаимодействия [34]. Как сильный ингибитор CYP3A4 (ферменты, участвующие в метаболизме ксенобиотиков), препарат может значимо снизить метаболический клиренс оральных и ингаляционных кортикостероидов. В действительности «стероид-сберегающий» эффект может быть обусловлен ингибированием метаболизма кортикостероидов [34]. Имеются сообщения о ятрогенном синдроме Кушинга и/или недостаточности надпочечников у пациентов с МВ, получавших лечение азолами и ингаляционными кортикостероидами одновременно и в течение длительных периодов. Для лечения пациентов, страдающих МВ с АБПА, также применяли азолы второго поколения — вориконазол и позаконазол. Фармакокинетика, межлекарственное взаимодействие и профиль побочных эффектов были сходными с наблюдавшимися при применении итраконазола. У пациентов с МВ, страдающих АБПА, омализумаб — моноклональное антитело против IgE — применяли дополнительно или в качестве альтернативы пероральным кортикостероидам и противогрибковым препаратам. Результаты оказались в целом обнадеживающими: отмечено уменьшение симптоматики, улучшение функции легких, снижение частоты госпитализаций и обострений и, что самое важное, уменьшение дозы или даже отмена оральных кортикостероидов. Однако анти-IgE антитела не являются эффективными у всех пациентов, кроме того, имеется тенденция к занижению числа случаев неэффективности в исследованиях [35]. Ожидаются

результаты эксплоративного рандомизированного исследования с целью оценки эффективности омализумаба у больных, страдающих МВ с АБПА; до получения таких результатов стандартное применение омализумаба не рекомендовано [36].

Другие терапевтические подходы включают небулизацию амфотерицина В для лечения острого АБПА или поддержания ремиссии. Многообещающими являются также лекарственные формы итраконазола в виде сухого порошка.

4 Прогрессирующая дыхательная недостаточность

Дыхательная недостаточность является большой проблемой и частым осложнением у пациентов с МВ. Острые и хронические легочные инфекции и воспаление приводят к прогрессирующему повреждению легких, бронхоэктазам и фиброзу [37]. В результате этих изменений возникает гипоксемия. Гипоксемию определяют как снижение парциального давления кислорода в крови человека, дышащего комнатным воздухом, менее 60 мм рт. ст., или как снижение измеренной чрескожным методом сатурации кислородом, менее 90 %. Развитие гипоксемии может приводить к легочной гипертензии, что коррелирует с менее благоприятным исходом [38, 39]. За последние десятилетия разработано несколько лечебных ресурсов, многие из которых общеприняты для лечения пациентов с МВ, страдающих легочной или вентиляционной недостаточностью. Лечение начинают с кислородной дотации с последующей НВЛ (неинвазивной вентиляцией легких). Новыми возможностями являются экстракорпоральная поддержка легких (ECLA) и экстракорпоральная мембранная оксигенация (ECMO), которые обычно используют как переходный этап к трансплантации легких.

4.1. Лечение

У большинства пациентов с МВ кратковременная кислородотерапия впервые становится необходимой ночью, во время обострения или физической нагрузки. Кратковременную терапию заменяют длительной терапией, когда кислород становится необходимым в покое. В Кокрановском обзоре был оценен исход кратковременной и длительной кислородотерапии у пациентов с МВ [40]. Интересно, что длительная дотация кислорода не оказала значимого эффекта на продолжительность жизни, смертность, вызванную патологией легких или сердца, но улучшила регулярную посещаемость школы и работы. Дополнительная оксигенотерапия во время сна вызывала повышение сатурации кислородом, но с отрицательным эффектом в виде слабой гиперкапнии [40]. У этих пациентов качественные показатели сна значимо не изменялись. Во время физической нагрузки кислородотерапия значимо повышала сатурацию кислородом и увеличивала длительность физической нагрузки. К сожалению, дополнительная кислородотерапия во время физической нагрузки приводила к небольшому повышению уровня углекислоты в крови [40].

В то время как гипоксемия при МВ является следствием поражения легких и снижения потребления кислорода, длительная гиперкапния дополнительно к гипоксемии является признаком дыхательной недостаточности и указывает на следующую стадию в направлении к конечной стадии заболевания. В это время специалисты группы, оказывающей медицинскую помощь при МВ, должны обсудить возможность НВЛ [41]. Рекомендуемым и предпочтительным способом НВЛ у пациентов с МВ является метод вентиляции с поддержкой давлением при двухуровневом положительном давлении в дыхательных путях [41, 42], но для некоторых больных и в некоторых клинических ситуациях может быть подходящей вентиляция с контролем по давлению и постоянным положительным давлением в дыхательных путях [41, 43]. Вентиляция с поддержкой давлением отличается от других режимов аппарата ИВЛ возможностью варьировать время вдоха при каждом дыхательном цикле, что позволяет обеспечить хорошее соответствие паттернам спонтанного дыхания пациента. Кроме того, на длительность вдоха может влиять чувствительный инициируемый пациентом триггер, сигнализирующий о реализации поддержки давлением на вдохе, и снижение инспираторного потока, заставляющее аппарат ИВЛ перейти к выдоху [42].

Для обеспечения комфорта пациента у лиц с МВ большинство клиницистов используют для НВЛ назальные интерфейсы. При применении назальных масок пациент может кашлять и отхаркивать мокроту без перерывов в вентиляции, что является одним из самых важных преимуществ. К начальному применению НВЛ существуют два возможных подхода: начать с низкого инспираторного давления (8–10 см вод. ст.) и постепенно повышать его с учетом переносимости пациентом или начать с более высокого инспираторного давления (20 см вод. ст.) и регулировать в его сторону понижения [44].

В острых ситуациях может быть показана инвазивная механическая

вентиляция, но прогноз в этом случае является очень неблагоприятным. В исследовании, проведенном Эфрати и соавт. (Efrati et al.), у пациентов, поступивших в ОИТ и получавших лечение путем механической вентиляции по поводу острой дыхательной недостаточности или в период ожидания трансплантации легких, была установлена смертность, равная 94 %, по сравнению с 30 % в группе пациентов, получавших НВЛ [45]. Но существуют различия между больными, переводимыми в ОИТ. При переводе по поводу обратимых легочных и внелегочных осложнений в условиях ОИТ может быть оказана соответствующая помощь. Например, при эндотрахеальной интубации по причине кровохарканья и пневмоторакса прогноз благоприятен [18]. Поскольку многие пациенты с МВ получают НВЛ в качестве переходного этапа перед трансплантацией легких, клиницистам следует подумать о перспективе больного, если НВЛ окажется неэффективной. С пациентом и его семьей, а также с коллегами в ОИТ следует обсудить разные процедуры, от доступности которых зависят перспективы. В центрах, где проводится трансплантация легких, стандартно имеются средства для инвазивной механической вентиляции, ECLA и ECMO, но это должно быть резервным показанием, поскольку вентиляцию экстракорпоральными аппаратами можно проводить лишь в течение ограниченного времени. В настоящее время ECMO в состоянии бодрствования со спонтанным дыханием является новой и перспективной стратегией для переходного периода [46, 47]. Пациенты способны кашлять и отхаркивать самостоятельно или с помощью физиотерапевтов и выполнять активные движения ногами и руками для стабилизации функции и силы мышц. Поскольку это является резервной терапией и доступно только в специализированных центрах, следует разработать новую систему назначения трансплантации легких, чтобы пациенты с МВ получали орган до достижения ими стадии терминальной дыхательной недостаточности и необходимости ECLA. В заключение следует отметить, что для оказания помощи при прогрессирующей дыхательной недостаточности у пациентов с МВ существует широкий спектр возможностей, включающий кислородотерапию, НВЛ, механическую вентиляцию, ECLA и ECMO. Обязательным условием для применения этих аппаратов является «стандартная рабочая процедура», принятая в группе специалистов, оказывающих помощь пациентам с МВ, и подключение ОИТ и центра трансплантации к лечению конечной стадии заболевания легких при МВ.

Литература

[1] Buzzetti R, Salvatore D, Baldo E, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries: 1. Mortality and survival studies in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2009; 8: 229–37.

[2] Flume PA, Strange C, Ye X, et al. Pneumothorax in cystic fibrosis. Chest 2005; 128: 720–8.

[3] Phillips GD, Trotman-Dickenson B, Hodson ME, et al. Role of CT in the management of pneumothorax in patients with complex cystic lung disease. Chest 1997; 112: 275–8.

[4] Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 298–306.

[5] Amin R, Noone PG, Ratjen F. Chemical pleurodesis versus surgical intervention for persistent and recurrent pneumothoraces in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2012; 12: CD007481.

[6] Curtis HJ, Bourke SJ, Dark JH, et al. Lung transplantation outcome in cystic fibrosis patients with previous pneumothorax. J Heart Lung Transplant 2005; 24: 865–9.

[7] Rolla M, Anile M, Venuta F, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis after thoracic surgical procedures. Transplant Proc 2011; 43: 1162–3.

[8] Moen CA, Burrell A, Dunning J. Does tranexamic acid stop haemoptysis? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2013; 17: 991–4.

[9] Moua J, Nussbaum E, Liao E, et al. Beta-blocker management of refractory hemoptysis in cystic fibrosis: a novel treatment approach. Ther Adv Respir Dis 2013; 7: 217–23.

[10] Flume PA, Yankaskas JR, Ebeling M, et al. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. Chest 2005; 128: 729–38.

[11] Barben JU, Ditchfield M, Carlin JB, et al. Major haemoptysis in children with cystic fibrosis: a 20-year retrospective study. J Cyst Fibros 2003; 2: 105–11.

[12] Girón Moreno RM, Caballero R Friera A. Multidetector computed tomography angiography for pre-embolization assessment in cystic fibrosis patients with mas-

sive haemoptysis. Respir Med 2014; 108: 816–7.

[13] Cornalba GP, Vella A, Barbosa F, et al. [Bronchial and nonbronchial systemic artery embolization in managing haemoptysis: 31 years of experience], Radiol Med 2013; 118: 1171–83.

[14] Pestana Knight EM, Novelli PM, Joshi SM. Cerebral and systemic infarcts after bronchial artery embolization. Pediatr Neurol 2011; 45: 324–7.

[15] Daliri A, Probst NH, Jobst B et al. Bronchial artery embolization in patients with hemoptysis including follow-up. Acta Radiol 2011; 52: 143–7.

[16] Lau EM, Yozghatlian V, Kosky C, et al. Recombinant activated factor VII for massive hemoptysis in patients with cystic fibrosis. Chest 2009; 136: 277–81.

[17] Rolla M, D'Andrilli A, Rendina EA, et al. Cystic fibrosis and the thoracic surgeon. Eur J Cardiothorac Surg 2011; 39: 716–25.

[18] Jones A, Bilton D, Evans TW, et al. Predictors of outcome in patients with cystic fibrosis requiring endotracheal intubation. Respirology 2013; 18: 630–6.

[19] Middleton PG, Chen SC, Meyer W. Fungal infections and treatment in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2013; 19: 670–5.

[20] Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, et al. ABPA complicating asthma ISHAM working group. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. Clin Exp Allergy 2013; 43: 850–73.

[21] Geller DE, Kaplowitz H, Light MJ, et al. Colin AA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: reported prevalence, regional distribution, and patient characteristics. Chest 1999; 116: 639–46.

[22] Mastella G, Rainisio M, Harms HK, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. Eur Respir J 2000; 16: 464–71.

[23] Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis-state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Clin Infect Dis 2003; 37(Suppд 3): S225–64.

[24] Agarwal R, Khan A, Garg M, et al. Chest radiographic and computed tomographic manifestations in allergic bronchopulmonary aspergillosis. World J Radiol 2012; 4: 141–50.

[25] Hemmann S, Nikolaizik WH, Schöni MH, etal. Differential IgE recognition of recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens by cystic fibrosis patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis or Aspergillus allergy. Eur J Immunol 1998; 28: 1155–60.

[26] Nikolaizik WH, Weichel M, Blaser K, et al. Intracutaneous tests with recombinant allergens in cystic fibrosis patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis and *Aspergillus* allergy. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 916–21.

[27] Fricker-Hidalgo H, Coltey B, Llerena C, et al. Recombinant allergens combined with biological markers in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis patients. Clin Vaccine Immunol 2010; 17: 1330–6.

[28] Thomson JM, Wesley A, Byrnes CA, et al. Pulse intravenous methylprednisolone for resistant allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2006; 41: 164–70.

[29] Cohen-Cymberknoh M, Blau H, Shoseyov D, et al. Intravenous monthly pulse methylprednisolone treatment for ABPA in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2009; 8: 253–7.

[30] Thomas MF, Life-threatening allergic bronchopulmonary aspergillosis treated with methylprednisolone and anti-IgE monoclonal antibody. J R Soc Med 2009; 102(Suppl 1): 49–53.

[31] Fayon M, Corvol H, Chiron R, et al. [National consensus regarding the prescription of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis]. Arch Pediatr 2014; 21: 88–94.

[32] Elphick HE, Southern KW. Antifungal therapies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2012; 6: CD002204.

[33] Hennig S, Waterhouse TH, Bell SC, et al. A d-optimal designed population pharmacokinetic study of oral itraconazole in adult cystic fibrosis patients. Br J Clin Pharmacol 2007; 63: 438–50.

[34] Brüggemann RJ, Alffenaar JW, Blijlevens NM, et al. Clinical rel-

evance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. Clin Infect Dis 2009; 48: 1441–58.

[35] Tanou K, Zintzaras E, Kaditis AG. Omalizumab therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis: a synthesis of published evidence. Pediatr Pulmonol 2014; 49: 503–7.

[36] Jat KR, Walia DK, Khairwa A. Anti-IgE therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2013; 9: CD010288.

[37] Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. New Engl J Med 1996; 335: 179–88.

[38] Hayes D Jr, Higgins RS, Kirkby S, et al. Impact of pulmonary hypertension on survival in patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation: an analysis of the UNOS registry. J Cyst Fibros 2014; 13: 416–23.

[39] Toneili AR. Pulmonary hypertension survival effects and treatment options in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2013; 19: 652–61.

[40] Elphick HE, Mallory G. Oxygen therapy for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2013; 7: CD003884.

[41] Fauroux B. Why, when and how to propose noninvasive ventilation in cystic fibrosis? Minerva Anesthesio 2011; 77: 1108–14.

[42] Young AC, Wilson JW, Kotsimbos TC, et al. Randomised placebo controlled trial of non-invasive ventilation for hypercapnia in cystic fibrosis. Thorax 2008; 63: 72–7.

[43] Flight WG, Shaw J, Johnson S, et al. Long-term non-invasive ventilation in cystic fibrosis — experience over two decades. J Cyst Fibros 2012; 11: 187–92.

[44] Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 540–77.

[45] Efrati O, Bylin I, Segal E, et al. Outcome of patients with cystic fibrosis admitted to the intensive care unit: is invasive mechanical ventilation a risk factor for death in patients waiting lung transplantation? Heart Lung 2010; 39: 153–9.

[46] Nosotti M, Rosso L, Tosi D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation with spontaneous breathing as a bridge to lung transplantation. Interact Cardiovaso Thorac Surg 2013; 16: 55–9.

[47] Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185: 763–8.

ГЛАВА 3

Усложнение проблем, обусловленных МВ: новые инфекции, нетуберкулезные микобактерии и грибковые

Anne Prévotat, Marianne Skov,
Tacjana Pressler

Введение

При муковисцидозе (МВ) сложность заболевания меняется по мере увеличения ожидаемой продолжительности жизни популяции пациентов. Помимо классических легочных инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, важными факторами, влияющими на течение болезни, стали другие патогенные микроорганизмы, в том числе нетуберкулезные микобактерии и грибы. В настоящей главе описываются эти новые патогенные микроорганизмы, инфицирующие легкие при МВ, и обсуждаются проблемы, которые они создают для клиницистов и пациентов.

1 Новые инфекции

Специфическая подгруппа микроорганизмов, которые обычно инфицируют нижние дыхательные пути лиц, страдающих МВ, со временем претерпела эволюцию. Когда в 1938 г. МВ впервые был признан отдельной нозологической формой, его связывали преимущественно с легочными инфекциями, обусловленными *S. aureus* [1, 2]. После появления пенициллина детям с МВ и стафилококковыми инфекциями впервые стали назначаться эффективные противомикробные препараты, при этом были получены впечатляющие клинические ответы [3]. В 1950-е и 1960-е гг. важным патогенным микроорганизмом при МВ был признан *P. aeruginosa* [4]. Организмы комплекса *Burkholderia cepacia*, ранее именовавшиеся *Pseudomonas cepacia*, стали известными в 1970-е гг., и они обусловливали быстрое снижение функции легких и повышение смертности [5]. С годами было достигнуто значительное увеличение ожидаемой продолжительности жизни при МВ, но такое долголетие сопровождалось выявлением все более широкой и сложной группы микроорганизмов, которые инфицируют дыхательные пути при МВ, изменяя эпидемиологию инфекции дыхательных путей у пациентов, страдающих МВ [6, 7]. Помимо развития мультирезистентности патогенных микроорганизмов, часто встречающихся при МВ, таких как *P. aeruginosa*, все более распространенными становятся несколько новых, изначально резистентных видов грамотрицательных микроорганизмов, таких как *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter (Alcaligenes) xylosoxidans*, некоторые виды *Ralstonia* и микробы нового рода *Pandoraea*. Многие из этих патогенных микроорганизмов являются близкородственными и имеют сходные фенотипы, что делает затруднительной точную их идентификацию лабораторными методами; в то время как некоторые выступают безусловно патогенными [8, 9], роль других в патогенезе заболевания легких при МВ еще не ясна.

1.1. Комплекс Burkholderia cepacia

Когда в 1992 г. род *Burkholderia* получил свое название, он состоял из семи видов. С тех пор в ходе дальнейших таксономических исследований были идентифицированы многочисленные дополнительные виды *Burkholderia* [10]. В настоящее время род включает более 60 видов, большинство из которых обнаружены в природной окружающей среде и не являются патогенными для здоровых людей. Однако несколько видов способны

вызывать хронические и часто тяжелые инфекции дыхательных путей у людей, страдающих МВ [11, 12].

По имеющимся данным, распространенность (в 2010 и 2012 гг.) хронической инфекции, вызванной *Burkholderia*, в популяции пациентов с МВ, посещающих различные центры по лечению МВ, варьируется от 0 до 13 % [13, 14]. Примерно у 20 % пациентов с МВ, инфицированных *Burkholderia*, этот микроорганизм вызывает летальное заболевание, называемое «цепация-синдромом». При этом синдроме у пациентов развиваются инфекции дыхательных путей с быстрым снижением функции легких и частой бактериемией, что очень необычно для пациентов с МВ. Полагают, что видом, входящим в этот комплекс и являющимся основной причиной цепация-синдрома, является *B. cenocepacia*, хотя с синдромом также связывали *B. multivorans* и *B. dolosa* [6, 15]. *B. cenocepacia* или *B. multivorans* выделены в 80 % случаев инфекций, вызванных комплексом *B. cepacia* у пациентов с МВ [6]. Все эти клоны могут передаваться от человека к человеку, хотя многие пациенты имеют уникальные клоны, которые, вероятно, могли быть получены из окружающей среды [16–19]. Признание эпидемического распространения и увеличение смертности, связанной с эпидемическими штаммами, привели в 1990-х гг. к политике строгой сегрегации в отделениях клиник [20, 21].

Поскольку *B. cepacia* и *B. multivorans* коррелируют с более быстрым снижением функции легких и высокой смертностью и часто являются панрезистентными к противомикробным препаратам, для пациентов с МВ, инфицированных этими бактериями, методом лечения, спасающим жизнь, обычно считалась трансплантация легкого. В последующем было выявлено, что у больных, страдающих МВ, с хронической инфекцией, вызванной *B. cenocepacia*, смертность после трансплантации легких была выше по сравнению с пациентами с МВ, перенесшими трансплантацию, но инфицированными другими бактериями. У некоторых больных, инфицированных *B. cenocepacia*, в ранний посттрансплантационный период развивался сепсис с положительным результатом посева крови [22, 23]. В результате большинство центров больше не предлагают трансплантацию легких пациентам с МВ, инфицированным *B. cenocepacia*.

Лечение хронической инфекции, вызванной *Burkholderia*, является трудным в связи с высоким уровнем резистентности к антибиотикам. Было предложено лечение несколькими антибиотиками в комбинации с иммуносупрессивными препаратами [24]. В недавних исследованиях комби-

нация ингаляционного амилорида и тобрамицина не позволила провести эрадикацию *B. dolosa* [25], и не удалось показать эффективность ингаляции азтреонама при лечении инфекции, вызванной этими микроорганизмами [26]. Инфекции, обусловленные комплексом *B. cepacia*, представляют значительную проблему для клиницистов, занимающихся диагностикой и лечением МВ, и пациентов с МВ. Проблема контроля и лечения этих инфекций становится все более значимой по мере старения популяции пациентов с МВ. Существует очевидная необходимость клинических испытаний с целью оценки эффективности различных схем применения антибиотиков у пациентов с МВ, инфицированных микроорганизмами комплекса *B. cepacia* [27].

1.2. Achromobacter xylosoxidans

Achromobacter xylosoxidans представляет собой обитающую в водной среде грамотрицательную бациллу, которая является патогенным микроорганизмом для организмов-хозяев с нарушением иммунитета. Как и в случае видов *Burkholderia* и *Stenotrophomonas*, ее трудно точно идентифицировать, а ее номенклатура является запутанной. В настоящее время распространенность *A. xylosoxidans* при МВ лежит в диапазоне от 2 до 11 % [13], и, по-видимому, она возрастает [28, 29]. Сообщалось о перекрестном заражении пациентов с МВ, инфицированных и не инфицированных *Achromobacter* [30–35]. Виды *Achromobacter* характеризуются множественной резистентностью к лекарственным препаратам даже во время первого инфицирования, и в ходе течения хронической инфекции частым является развитие дальнейшей устойчивости к антибиотикам [36–38].

Клиническую значимость инфекции, вызванной *Achromobacter*, трудно доказать [33], но сообщалось о ее корреляции с острыми обострениями [39]. Хроническая инфекция, обусловленная *A. xylosoxidans*, коррелировала с повышенными концентрациями провоспалительных цитокинов, сходными с концентрациями, наблюдаемыми у пациентов, страдающих хронической инфекцией, вызванной *Burkholderia* или *P. aeruginosa*, что указывает на развитие в организме воспалительной реакции [40]. Опубликовано всего несколько исследований, давших противоречивые результаты, относительно эффектов хронической инфекции, вызванной *A. xylosoxidans*, на течение болезни легких при МВ [31, 41].

Однако имеется несколько сообщений о конкретных случаях, в которых описаны пациенты с быстрым

снижением функции легких и ухудшением клинического состояния после развития хронической инфекции, вызванной *A. xylosoxidans* [42, 43]. Были выявлены заметные генетические корреляции между штаммами, выделенными у одних и тех же пациентов в разное время, а также корреляция между генетическими профилями штаммов *A. xylosoxidans* и клиническим течением болезни легких при МВ, а также способность штаммов *A. xylosoxidans* вызывать персистирующую инфекцию [42].

1.3. Stenotrophomonas maltophilia

S. maltophilia представляет собой аэробную грамотрицательную палочку, которая впервые была выделена в 1943 г. и названа *Bacterium bookeri*. В 1961 г. она формально была классифицирована как *Pseudomonas maltophilia*, в 1981 г. после дальнейшего таксономического анализа была переименована в *Xanthomonas maltophilia* и наконец, в 1993 г., повторно классифицирована как *S. maltophilia*. Распространенность *S. maltophila* варьирует от 3 до 20 % [14]. Такая вариабельность распространенности может отражать различия в способности идентифицировать организм в разных клинических лабораториях. Неясно, просто ли *S. maltophilia* колонизирует легкие людей с МВ без развития неблагоприятного эффекта, или микроорганизм вызывает истинную инфекцию, ведущую к воспалению легких и клиническому ухудшению. Применение стероидов или антисинегнойных препаратов, включая хинолоновые антибиотики и ингаляционные аминогликозиды, определено как фактор риска заражения *S. maltophilia* [44, 45]. При исследовании эффекта вызванной *S. maltophilia* хронической инфекции, производимого на функцию легких и клиническое состояние пациентов с МВ, результаты оказались противоречивыми: установлено, что у больных с хронической инфекций, обусловленной *S. maltophilia*, имеют место более низкие уровни функции легких и повышенный риск обострения заболевания легких по сравнению с контрольными лицами, не страдающими хронической инфекцией, вызванной *S. maltophilia* [46, 47], однако не был продемонстрирован отрицательный клинический эффект, связанный с развитием хронической инфекции, обусловленной *S. maltophilia* [48, 49].

1.4. Другие микроорганизмы

Иногда в секрете дыхательных путей пациентов, страдающих МВ, выявляют ряд других микроорганизмов. Некоторые из них представляют собой бактерии, обитающие в окружающей среде, которые редко вызыва-

ют инфекции, в то время как другие являются компонентами нормальной микрофлоры человека.

1.4.1. *Pandoraea apista*

Pandoraea представляет собой недавно описанный род грамотрицательных бацилл, обитающих в окружающей среде. Видом, наиболее часто ассоциированным с МВ, является *P. apista*, хотя у пациентов с МВ при посеве также были выделены другие виды [50]. Имеются ограниченные данные о клиническом значении инфицирования *Pandoraea* у пациентов с МВ, но эту бактерию связывают с хронической инфекцией, распространением от пациента к пациенту и быстрым ухудшением состояния легких [51–53].

1.4.2. *Inquilinus limosus*

Род *Inquilinus* был описан в 2002 г. после всесторонней таксономической оценки изолятов из мокроты пациентов с МВ [54]. Этот организм способен к хронической персистенции в дыхательных путях пациентов с МВ и может приобретать мукоидный фенотип. В одном исследовании образцов мокроты, взятых у детей и взрослых с МВ, распространенность *I. limosus* составила 4,9 % у взрослых и 1,2 % у детей [55]. Клиническое значение данной бактерии остается неясным, но в одном сообщении первичное инфицирование *I. limosus* коррелировало с ухудшением состояния дыхательных путей у одного пациента [55, 56].

1.4.3. *Ralstonia spp.*

Другая группа грамотрицательных бацилл, иногда выделяемых у лиц, страдающих МВ, принадлежит к роду *Ralstonia* [54, 57]. И в данном случае идентификация этих бактерий может быть проблематичной, но существует перспектива, что новые молекулярные подходы дадут более удовлетворительные результаты [55]. Клиническое значение бактерий *Ralstonia* при МВ остается неясным.

1.4.4. *Анаэробные бактерии*

В секрете дыхательных путей при МВ напряжение кислорода является низким [58, 59], что указывает на наличие ниши, пригодной для роста анаэробных бактерий, и в ряде сообщений указано, что анаэробные бактерии действительно присутствуют в дыхательных путях при МВ [60]. Все микроорганизмы, обычно считающиеся принадлежащими к нормальной микрофлоре ротоглотки (*Prevotella*, *Veillonella* и группа *Streptococcus anginosus*), обнаруживаются в дыхательных путях пациентов с МВ [61]. Микробные сообщества являются удивительно стабильными, даже после повторных курсов противомикробной терапии [61–63]. Анаэробы, выявленные в мокроте путем секвенирования, коррелировали с меньшей выраженностью воспаления и лучшей функцией легких по сравнению с *Pseudomonas* на раннем этапе обострения [63]. Необходимы новые терапевтические подходы, нацеленные на модулирование бактериальных сообществ дыхательных путей, и они могут привести к большей эффективности лечения болезни легких при МВ [64, 65].

1.5. Заключение

Увеличение ожидаемой продолжительности жизни пациентов, страдающих МВ, привело к усложнению заболевания органов дыхания и появлению новых патогенных микроорганизмов. Принципы лечения очень сходны с таковыми, используемыми при инфекции, вызванной *P. aeruginosa*. Необходимо подчеркнуть важность клинического ответа на антибиотики независимо от чувствительности к антибиотикам [66].

2 Нетуберкулезные микобактерии

Все большее признание получает клиническое значение нетуберкулезных микобактерий (НТМ) при МВ. Исследования распространенности показали, что на комплекс *Mycobacterium avium* (MAC) и комплекс *Mycobacterium abscessus* приходится 95 % обнаруживаемых НТМ. НТМ представляют собой микроорганизмы, повсеместно встречающиеся в окружающей среде, их классифицируют как «медленно» и «быстро» растущие микроорганизмы. *M. avium* является медленно растущей НТМ. Быстро растущие микроорганизмы (менее чем за 7 дней) включают *M. abscessus* и *M. chelonae*, называемые комплексом *M. abscessus*, в который входят собственно *M. abscessus*, подгруппа *massiliense M. abscessus* и подгруппа *bolletti M. abscessus* [67]. Передача НТМ от человека к человеку традиционно считалась маловероятной; одни и те же изоляты, выявленные у различных пациентов одного центра, могли быть обусловлены непрямой передачей через окружающую среду. Стандартные рекомендации по частоте контроля на НТМ отсутствуют, но было бы полезно проводить контрольное исследование на эти организмы при каждом визите, особенно у подростков и взрослых.

2.1. Распространенность

В 2003 г. первое многоцентровое исследование распространенности

у пациентов с МВ в США показало, что частота обнаружения НТМ в мокроте составляла 13 % [68, 69]. В 2010 г. по данным одноцентрового исследования в Северной Каролине распространенность составила около 11 % [70].

В Европе одноцентровые исследования выявили вариабельную распространенность НТМ, составлявшую от 13,3 % в Германии до 5 % (у взрослых с МВ), по данным недавнего исследования распространенности, в Великобритании [71]. Во Франции по результатам многоцентрового исследования сообщалось о распространенности, равной 6,6 %, причем *M. abscessus* идентифицировали как наиболее часто встречающийся патогенный микроорганизм [72]. Поскольку контроль усилился одновременно с расширением методик лабораторной диагностики, трудно оценить, отражают ли эти показатели увеличение распространенности или повышение способности выделять НТМ.

2.2. Клиническое течение

Часто бывает трудно определить, указывает ли выделение НТМ на колонизацию или на заболевание, которое требует лечения антибиотиками. В 2007 г. Американское торакальное общество (ATS) и Американское общество по инфекционным заболеваниям (IDSA) пересмотрели руководство по диагностическим критериям болезни легких, вызванной НТМ [73]. Критерии включают клинические симптомы и тени в виде инфильтратов или полостей на рентгенограмме грудной клетки или компьютерной томограмме высокого разрешения, что показывает мультифокальные бронхоэктазы с множественными мелкими узелками. Микробиологическими критериями являются положительные результаты посева двух отдельных образцов мокроты или материала, полученного по крайней мере при однократном промывании или лаваже бронхов.

При МВ клинические симптомы, такие как увеличение образования мокроты, снижение веса, лихорадка, потливость по ночам или ухудшение функции легких, могут быть обусловлены обострением бактериальной инфекции или аллергическим бронхолегочным аспергиллезом. Когда эти клинические симптомы возникают, несмотря на курсы антибиотиков, вводимых внутривенно, или лечение аспергиллеза, причиной их могут являться НТМ, и это следует учитывать при диагностике.

Установление связи между хронической инфекцией, вызванной НТМ, и клинической тяжестью болезни осложняется многими факторами, которые влияют на ухудшение состояния

органов дыхания при МВ. Согласно базе данных по 1216 пациентам с МВ и 536 изолятам НТМ, в группе с хронической инфекцией, вызванной НТМ, особенно при хронической инфекции, обусловленной *M. abscessus*, отмечалась более высокая скорость ежегодного снижения функции легких (в процентах от прогнозируемого объема форсированного выдоха за 1 секунду [FEV_1]), чем в контрольной группе с корректировкой по FEV_1, возрасту, полу, хронической инфекции, вызванной *Pseudomonas*, недостаточности питания, сахарному диабету, обусловленному МВ, и аллергическому бронхолегочному аспергиллезу (АБЛА) [70].

2.3. Факторы риска

Проведенное во Франции исследование типа «случай–контроль» показало, что мишенями *M. avium* и *M. abscessus* являются разные популяции лиц, страдающих МВ: при диагностике с целью выявления НТМ МАС-положительные пациенты оказались значимо старше, чем пациенты, показавшие положительный результат исследования на *M. abscessus* (23 года против 17 лет), при этом 75 % пациентов, у которых выявлена колонизация МАС, были старше 16 лет. Прохождение по крайней мере одного курса антибиотиков, назначаемых внутривенно, в течение года до включения в исследование и выделение *Aspergillus sp*. являлись факторами риска, связанными с *M. abscessus*. Однако АБЛА не был значимым фактором для инфекции *M. abscessus* [74]. В базе данных по 1216 пациентам с МВ и 536 изолятам НТМ более высокая распространенность *S. maltophilia* и *Aspergillus fumigatus* отмечена в группе пациентов, колонизированных НТМ [70]. Другое недавнее исследование по типу «случай–контроль» с участием 30 пациентов с заболеванием, вызванным *M. abscessus*, которые соответствовали критериям Американского торакального общества [73], не выявило положительной корреляции между болезнью легких, вызванной *M. abscessus*, и применением ингаляционных препаратов (антибиотиков, рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы или стероидов) или азитромицина в низких дозах в течение 4 лет, предшествовавших выделению *M. abscessus* [75]. В ретроспективном исследовании с участием 12 пациентов, показавших положительный результат посева на НТМ, 6 пациентов соответствовали критериям ATS по заболеванию легких, вызванному НТМ. У всех этих пациентов наблюдалась недостаточность поджелудочной железы, и 6 пациентов прошли длительный курс лече-

ния стероидами системного действия [76]. Однако крупномасштабное исследование распространенности в США не показало, что терапия стероидами системного действия является фактором риска [68].

Данные по длительному применению азитромицина в качестве противовоспалительного препарата при МВ противоречивы. Исследование *in vitro* выявило, что азитромицин блокировал аутофагосомальный клиренс путем предотвращения ацидификации лизосом. В модельном исследовании на мышах такая алкалинизация аутофагосом нарушала внутриклеточное уничтожение микобактерий и увеличивала выраженность хронической инфекции, обусловленной НТМ [77]. В исследовании, проведенном во Франции, не было выявлено положительной корреляции между заболеванием легких, вызванным *M. abscessus*, и применением азитромицина в низких дозах в течение 4 лет, предшествовавших выделению *M. abscessus* [75]. В крупной когорте в США по данным Регистра пациентов, страдающих муковисцидозом, 191 пациента, показавшего положительный результат при посеве на НТМ в 2011 г. и не показавшего такого результата в 2010 г., сравнивали с 5212 контрольными субъектами, имевшими отрицательный результат посева на НМТ в 2010 и 2011 г. Среди подростков и взрослых пациентов, получавших длительную терапию азитромицином в течение наибольшего числа лет, отмечалась меньшая вероятность развития инфекции, вызванной НТМ [78]. Азитромицин может быть даже более эффективным для профилактики инфекций, обусловленных НТМ, среди пациентов, у которых НТМ ранее не выявлялись.

2.4. Лечение

После установления диагноза инфекции легких, вызванной НТМ, трудно обеспечить эрадикацию микроорганизмов, и для предотвращения развития лекарственной устойчивости необходимо использовать три или более лекарственных препарата против НТМ.

Лечение инфекции, вызванной НТМ, может быть длительным. В руководстве Американской торакальной ассоциации рекомендуется проводить лечение в течение по меньшей мере 12 месяцев после того, как посев мокроты становится отрицательным (таблица 1). Наблюдается слабая корреляция между чувствительностью *in vitro* и эффективностью *in vivo*, за исключением макролидов [78, 79].

Таблица 1. Рекомендуемые схемы лекарственной терапии инфекции, вызванной распространенными нетуберкулезными микобактериями [79]

Вид микобактерий	Схема лекарственной терапии
Комплекс *Mycobacterium avium*	1. Кларитромицин 15–30 мг/кг/сут (макс. 1 г) или азитромицин 250–500 мг/сут 2. Рифампицин 10 мг/кг/сут (макс. 600 мг) 3. Этамбутол 15 мг/кг/сут
Mycobacterium abscessus	1. Азитромицин 250–500 мг/сут 2. Цефокситин в/в 200 мг/кг/сут (макс. 12 г) 3. Амикацин в/в 10–15 мг/кг/сут или 25 мг/кг три раза в неделю Альтернативные препараты: Имипенем в/в от 1 до 2 г/сут Тигециклин в/в 50 мг/сут Линезолид 300–600 мг/сут Амикацин в форме ингаляций (разбавленный в 3 мл физиологического раствора) 250–500 мг два раза в сутки

2.5. Трансплантация

Точка зрения относительно того, что НТМ, особенно *M. abscessus*, представляют абсолютное противопоказание для трансплантации легких, постепенно изменяется. В двух недавних ретроспективных исследованиях не выявлено увеличения смертности. В первом исследовании, проведенном в Дании, сообщалось о 52 пациентах, которые перенесли трансплантацию легких в период между 1994 и 2011 г. Среди них в 11 случаях наблюдалась колонизация *M. abscessus*, девять из этих случаев соответствовали критериям Американского торакального общества; у 5 больных была отмечена активная инфекция. Имели место некоторые послеоперационные осложнения (например, инфекция глубоких тканей, стернальный абсцесс), но с инфекциями, вызванными *M. abscessus*, летальных исходов связано не было [80]. Второе исследование представляло собой ретроспективное исследование с участием 13 пациентов, которые, согласно критериям Американского торакального общества, были инфицированы

M. abscessus. Все они получали комбинацию антибиотиков (цефокситин, кларитромицин и амикацин) в течение по меньшей мере 6 недель после трансплантации легких. Летальных исходов, обусловленных инфекцией, вызванной *M. abscessus*, не отмечено [81]. Хотя до и после трансплантации легких рекомендована агрессивная терапия, эрадикация микроорганизмов перед трансплантацией часто представляет трудности, и у пациентов с инфекцией, вызванной *M. abscessus*, возможна трансплантация легких с благоприятным прогнозом в отношении выживаемости.

3 Грибковые инфекции

Вопрос о том, являются ли грибы в легком при МВ «молчаливыми наблюдателями» или их следует рассматривать как истинные патогены, был предметом дискуссий [82]. Плесневые грибы могут вносить свой вклад в местную воспалительную реакцию и поэтому — в прогрессирующее ухудшение функции легких [83]. В связи с возрастающей сложностью лечения, включающего терапию антибиотиками и, в частности, ингаляционными антибиотиками, внимание к грибковым инфекциям усилилось и накопились данные об их клинической важности.

Колонизация грибками у пациентов с МВ встречается часто, при этом преобладает *A. fumigatus* [84–86]. До 40 % пациентов, страдающих МВ, колонизированы *Aspergillus* [87]. АБЛА представляет собой наиболее подробно описанную нозологическую форму, однако другие легочные инфекции, вызванные *Aspergillus*, включают бронхит, обусловленный *Aspergillus* [88], менее часто встречающийся инвазивный легочный аспергиллез и иногда — аспергиллому. Роль *Aspergillus* в заболевании легких при МВ, помимо АБЛА, остается менее ясной. Недавняя работа показала, что сенсибилизация, вызванная *Aspergillus*, и/или инфекция дыхательных путей коррелируют при МВ с худшим показателем FEV_1 [89].

Первые проявления бронхита, вызванного *Aspergillus*, включают кашель, увеличение образования мокроты, снижение функции легких и отсутствие ответа на антибактериальную терапию антибиотиками. У некоторых пациентов наблюдается повышение уровня *IgE*, и их состояние рассматривается как ранняя стадия АБЛА [88]. У этих больных могут быть выявлены *IgE* и *IgG*, специфичные в отношении *Aspergillus*, но они не соответствуют критериям АБЛА [90]. Наблюдаются изменения при рентгенологических исследованиях, такие как инфильтраты, ателектаз и бронхоэктазы. Рекомендуемым средством лечения в целом являются азолы [88].

Инвазивный легочный аспергиллез наблюдается главным образом у пациентов с МВ, перенесших трансплантацию легких. Изменения в легком носят диффузный характер, при этом *Aspergillus* проникает в стенку бронхов, вызывая развитие инфильтратов в легких, пневмонию или абсцессы легкого. Диагноз является дополнительным и основывается на таких наблюдениях, как кровохарканье, рост *Aspergillus* в посевах мокроты или бронхоальвеолярной лаважной жидкости, положительная реакция на галактоманнан в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (более 1 нг/мл) [91, 92] и положительный тест на *IgG* против *Aspergillus*. Симптомы включают кашель, одышку, лихорадку, кровохарканье, снижение функции легких и боли в груди, несмотря на лечение антибиотиками. Терапия обычно включает внутривенное введение противогрибковых препаратов с последующим назначением азолов внутрь. В некоторых случаях может быть добавлена ингаляционная терапия противогрибковыми препаратами. В редких случаях наблюдается рост *Aspergillus* в ранее существовавшей полости, и это может приводить к аспергилломе [93].

Помимо *Aspergillus spp.*, наиболее частыми грибковыми патогенными микроорганизмами, выделяемыми из образцов, взятых из органов дыхания пациентов с МВ, являются *Scedosporium spp.* [84–86, 94] и *Exophiala dermatitidis* [84–86]. Иногда может обнаруживаться *Geosmithia argillacea* [84]. *Trichosporon spp.* потенциально может быть связан с тяжелыми обострениями у пациентов с МВ [95].

Описан широкий спектр клинических эффектов грибковых инфекций. *E. dermatitidis* может инициировать выработку антител и вызывать значимую инфекцию дыхательных путей у пациентов с МВ [96]. Сообщалось об отсутствии корреляции между сенсибилизацией к комплексу *Scedosporium apiospermum* и ухудшением функции легких при МВ [97]. Однако в случае более тяжелой легочной инфекции, вызванной S. apiospermum у подростка с МВ, было проведено эффективное лечение небулизированным вориконазолом [98]. Описано серьезное ухудшение состояния в течение 2 лет от уровня функции легких (FEV_1), превышавшего 50 %, до необходимости трансплантации, при этом основным патогенным микроорганизмом при посеве мокроты в течение всего этого периода являлся *S. apiospermum* [99]. Наиболее часто выделяемыми при МВ дрожжевыми грибками являются *Candida spp.* [85]. Однако определенная роль *Candida*

остается неясной [100]. Установлена корреляция сенсибилизации, вызванной *Aspergillus*, но не *Candida*, с более выраженным снижением функции легких и обострениями болезни легких [101].

Литература

[1] Szaff M, Høiby N. Antibiotic treatment of *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. Acta Paediatr Scand 1982; 71: 821–6.

[2] Høiby N. Cystic fibrosis: infection. Schweiz Med Wochenschr 1991; 121: 105–9.

[3] Andersen DH. Therapy and prognosis of fibrocystic disease of the pancreas. Pediatrics 1949; 3: 406–17.

[4] Høiby N. Epidemiological investigations of the respiratory tract bacteriology in patients with cystic fibrosis. Acta Pathol Microbiol Scand B Microbiol Immunol 1974; 82: 541–50.

[5] Spencer RC. The emergence of epidemic, multiple-antibiotic-resistant *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* and *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia*. J Hosp Infect 1995; 30(Suppl): 453–64.

[6] Lipuma JJ. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. Clin Microbiol Rev 2010; 23: 299–323.

[7] Hauser AR, Jain M, Bar-Meir M, et al. Clinical significance of microbial infection and adaptation in cystic fibrosis. Clin Microbiol Rev 2011; 24: 29–70.

[8] Courtney JM, Bradley J, Mccaughan J, et al. Predictors of mortality in adults with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2007; 42: 525–32.

[9] Courtney JM, Dunbar KE, McDowell A, et al. Clinical outcome of *Burkholderia cepacia* complex infection in cystic fibrosis adults. J Cyst Fibros 2004; 3: 93–8.

[10] Vandamme P, Dawyndt P. Classification and identification of the *Burkholderia cepacia* complex: past, present and future. Syst Appl Microbiol 2011; 34: 87–95.

[11] Isles A, Maclusky I, Corey M, et al. *Pseudomonas cepacia* infection in cystic fibrosis: an emerging problem. J Pediatr 1984; 104: 206–10.

[12] Tablan OC, Martone WJ, Doershuk CF et al. Colonization of the respiratory tract with *Pseudomonas cepacia* in cystic fibrosis. Risk factors and outcomes. Chest 1987; 91: 527–32.

[13] Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry annual data report 2012. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 2012. http:// www.cff.org/UploadedFiles/research/Clinical Research/PatientRegistryReport/2012-CFF-Patient-Registry.pdf

[14] European Cystic Fibrosis Society. ECFS patient registry. Annual data report 2010. Karup: European Cystic Fibrosis Society; 2010. https://www.ecfs.eu/files/webfm/ webfiles/File/ecfs_registry/ECFSPR_ Report10_v12014_final_020617.pdf

[15] Vandamme P, Holmes B, Vancanneyt M, et al. Occurrence of multiple genomovars of *Burkholderia cepacia* in cystic fibrosis patients and proposal of *Burkholderia multivorans* sp. nov. Int J Syst Bacterid 1997; 47: 1188–200.

[16] Holmes A, Nolan R, Taylor R, et al. An epidemic of *Burkholderia cepacia* transmitted between patients with and without cystic fibrosis. J Infect Dis 1999; 179: 1197–205.

[17] Pretto L, de-Paris Fj Mombach Pinheiro Machado AB, et al. Genetic similarity of *Burkholderia cenocepacia* from cystic fibrosis patients. Braz J Infect Dis 2013; 17: 86–9.

[18] Ramsay KA, Butler CA, Paynter S, et al. Factors influencing acquisition of *Burkholderia cepacia* complex organisms in patients with cystic fibrosis. J Clin Microbiol 2013; 51: 3975–80.

[19] Sun L, Jiang RZ, Steinbach S, et al. The emergence of a highly transmissible lineage of cbl+ *Pseudomonas (Burkholderia) cepacia* causing CF centre epidemics in North America and Britain. Nat Med 1995; 1: 661–6.

[20] Saiman L, Siegel JD, LiPuma JJ, et al. Infection prevention and control guideline for cystic fibrosis: 2013 update. Infect Control Hosp Epidemiol 2014; 35 (Suppl 1): S1–S67.

[21] Savant AP, O'Malley C, Bichl S, et al. Improved patient safety through reduced airway infection rates in a paediatric cystic fibrosis programme after a quality improvement effort to enhance infection prevention and control measures. BMJ Quality Safety 2014; 23(Suppl 1): i73–i80.

[22] Alexander BD, Petzold EW, Reller LB, et al. Survival after lung

transplantation of cystic fibrosis patients infected with *Burkholderia cepacia* complex. Am J Transplant 2008; 8: 1025–30.

[23] Murray S, Charbeneau J, Marshall BC, et al. Impact of *Burkholderia* infection on lung transplantation in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 363–71.

[24] Gilchrist FJ, Webb AK, Bright-Thomas RJ, et al. Successful treatment of cepacia syndrome with a combination of intravenous cyclosporin, antibiotics and oral corticosteroids. J Cyst Fibros 2012; 11: 458–60.

[25] Uluer AZ, Waltz DA, Kalish LA, et al. Inhaled amiloride and tobramycin solutions fail to eradicate *Burkholderia dolosa* in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2013; 12: 54–9.

[26] Tullis DE, Burns JL, Retsch-Bogart GZ, et al. Inhaled aztreonam for chronic *Burkholderia* infection in cystic fibrosis: a placebo-controlled trial. J Cyst Fibros 2014; 13: 296–305.

[27] Horsley A, Jones AM. Antibiotic treatment for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis experiencing a pulmonary exacerbation. Cochrane Database Syst Rev 2012; 10: CD009529.

[28] Emerson J, McNamara S, Buccat AM, et al. Changes in cystic fibrosis sputum microbiology in the United States between 1995 and 2008, Pediatr Pulmonol 2010; 45: 363–70.

[29] Ridderberg W, Bendstrup KE, Olesen HV, et al. Marked increase in incidence of *Achromobacter xylosoxidans* infections caused by sporadic acquisition from the environment. J Cyst Fibros 2011; 10: 466–9.

[30] Hansen CR, Pressler T, Ridderberg W, et al. Achromobacter species in cystic fibrosis: cross-infection caused by indirect patient-to-patient contact. J Cyst Fibros 2013; 12: 609–15.

[31] Kanellopoulou M, Pournaras S, Iglezos H, et al. Persistent colonization of nine cystic fibrosis patients with an *Achromobacter (Alcaligenes) xylosoxidans* clone. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23: 336–9.

[32] Lambiase A, Catania MR, Del Pezzo M, et al. *Achromobacter xylosoxidans* respiratory tract infection in cystic fibrosis patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011; 30: 973–80.

[33] Raso T, Bianco O, Grosso B, et al. *Achromobacter xylosoxidans* respiratory tract infections in cystic fibrosis patients. APMIS 2008; 116: 837–41.

[34] Ridderberg W, Wang M, Nørskov-Lauritsen N. Multilocus sequence analysis of isolates of *Achromobacter* from patients with cystic fibrosis reveals infecting species other than *Achromobacter xylosoxidans*. J Clin Microbiol 2012; 50: 2688–94.

[35] Ronne Hansen C, Pressler T, Høiby N, et al. Chronic infection with *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis patients; a retrospective case control study. J Cyst Fibros 2006; 5: 245–51.

[36] Amoureux L, Bador J, Siebor E, et al. Epidemiology and resistance of *Achromobacter xylosoxidans* from cystic fibrosis patients in Dijon, Burgundy: first French data. J Cyst Fibros 2013; 12: 170–6.

[37] Bador J, Amoureux L, Duez JM, et al. First description of an RND-type multidrug efflux pump in *Achromobacter xylosoxidans*, AxyABM. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 4912–4.

[38] Jakobsen TH, Hansen MA, Jensen PØ, et al. Complete genome sequence of the cystic fibrosis pathogen *Achromobacter xylosoxidans* NH44784-1996 complies with important pathogenic phenotypes. PLoS One 2013; 8: e68484.

[39] Moissenet D, Baculard A, Valcin M, et al. Colonization by *Alcaligenes xylosoxidans* in children with cystic fibrosis: a retrospective clinical study conducted by means of molecular epidemiological investigation. Clin Infect Dis 1997; 24: 274–5.

[40] Hansen CR, Pressler T, Nielsen KG, et al. Inflammation in *Achromobacter xylosoxidans* Infected cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros 2009; 9: 51–8.

[41] Hansen C, Pressler T, Høiby N, et al. Chronic infection with *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis patients; a retrospective case control study. J Cyst Fibros 2006; 5: 245–51.

[42] Magni A, Trancassmi M, Varesi P, et al. *Achromobacter xylosoxidans* genomic characterization and correlation of randomly amplified polymorphic DNA profiles with relevant clinical features [corrected] of cystic fibrosis patients. J Clin Microbiol 2010; 48: 1035–9.

[43] Trancassini M, Iebba V, Citerá N, et al. Outbreak of *Achromo-*

bacter xylosoxidans in an Italian Cystic fibrosis center: genome variability, biofilm production, antibiotic resistance, and motility in isolated strains. Front Microbiol 2014; 5: 138.

[44] Denton M, Todd NJ, Littlewood JM. Role of anti-pseudomonal antibiotics in the emergence of *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15: 402–5.

[45] Graff GR, Burns JL. Factors affecting the incidence of *Stenotrophomonas maltophilia* isolation in cystic fibrosis. Chest 2002; 121: 1754–60.

[46] Waters V, Atenafu EG, Lu A, et al. Chronic *Stenotrophomonas maltophilia* infection and mortality or lung transplantation in cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros 2013; 12: 482–6.

[47] Waters V, Yau Y Prasad S, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis: serologic response and effect on lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 635–40.

[48] Dalbøge CS, Hansen CR, Pressler T, et al. Chronic pulmonary infection with *Stenotrophomonas maltophilia* and lung function in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2011; 10: 318–25.

[49] Waters V, Atenafu EG, Salazar JG, et al. Chronic *Stenotrophomonas maltophilia* infection and exacerbation outcomes in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2012; 11: 8–13.

[50] Coenye T Falsen E, Hoste B, et al. Description of *Pandoraea* gen. nov. with *Pandoraea apista* sp. nov., *Pandoraea pulmonicola* sp. nov., *Pandoraea pnomenusa* sp. nov., *Pandoraea* sputorum sp. nov. and *Pandoraea norimbergensis* comb. nov. Int J Syst Evol Microbiol 2000; 50(Pt 2): 887-99.

[51] Atkinson RM, Lipuma JJ, Rosenbluth DB, et al. Chronic colonization with *Pandoraea apista* in cystic fibrosis patients determined by repetitive-element-sequence PCR. J Clin Microbiol 2006; 44: 833–6.

[52] Costello A, Herbert G, Fabunmi L, et al. Virulence of an emerging respiratory pathogen, genus *Pandoraea*, *in vivo* and its interactions with lung epithelial cells. J Med Microbiol 2011; 60(Pt 3): 289–99.

[53] Jorgensen IM, Johansen HK, Frederiksen B, et al. Epidemic spread of *Pandoraea apista*, a new pathogen causing severe lung disease in cystic fibrosis patients. Pediatr Pulmonol 2003; 36: 439–46.

[54] Coenye T, Goris J, Spilker T, et al. Characterization of unusual bacteria isolated from respiratory secretions of cystic fibrosis patients and description of *Inquilinus limosus* gen. nov, sp. nov, J Clin Microbiol 2002; 40: 2062–9.

[55] Bittar F, Richet H, Dubus JC, et al. Molecular detection of multiple emerging pathogens in sputa from cystic fibrosis patients. PLoS One 2008; 3:e2908.

[56] Bittar F, Leydier A, Bosdure E, et al. *Inquilinus limosus* and cystic fibrosis. Emerg Infect Dis 2008; 14:993–5.

[57] Burns JL, Emerson J, Stapp JR, et al. Microbiology of sputum from patients at cystic fibrosis centers in the United States. Clin Infect Dis 1998; 27: 158–63.

[58] Høiby N, Ciofu O, Johansen HK, et al. The clinical impact of bacterial bio-films, Int J Oral Sci 2011; 3: 55–65.

[59] Worlitzsch D, Tarran R, Ulrich M, et al. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway *Pseudomonas* infections of cystic fibrosis patients. J Clin Invest 2002;109:317–25.

[60] Su S, Hassett DJ. Anaerobic *Pseudomonas aeruginosa* and other obligated anaerobic bacterial biofilms growing in the thick airway mucus of chronically infected cystic fibrosis patients: an emerging paradigm or "Old Hat"? Expert Opin Ther Targets 2012; 16: 859–73.

[61] Giliigan PH. Infections in patients with cystic fibrosis: diagnostic microbiology update. Clin Lab Med 2014; 34: 197–217.

[62] Fodor AA, Klem ER, Gilpin Dp et al. The adult cystic fibrosis airway microbiota is stable over time and infection type, and highly resilient to antibiotic treatment of exacerbations. PLoS One 2012; 7: e45001.

[63] Zemanick ET, Harris JK, Wagner BD, et al. Inflammation and airway microbiota during cystic fibrosis pulmonary exacerbations. PLoS One 2013; 8: e62917

[64] Jones AM. Anaerobic bacteria in cystic fibrosis: pathogens or harmless commensals? Thorax 2011; 66: 558-9.

[65] Zemanick ET, Sagel SD, Harris JK. The airway microbiome in

cystic fibrosis and implications for treatment. Curr Opin Pediatr 2011; 23: 319–24.

[66] Smith AL, Fiel SB, Mayer-Hamblett N, et al. Susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates and clinical response to parenteral antibiotic administration: lack of association in cystic fibrosis. Chest 2003; 123: 1495–502.

[67] Bryant JM, Grogono DM, Greaves D, et al. Whole-genome sequencing to identify transmission of *Mycobacterium abscessus* between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. Lancet 2013; 381: 1551–60.

[68] Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ Jr, et al. Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 828–34.

[69] Olivier KN, Weber DJ, Lee J-H, et al. Nontuberculous mycobacteria. II: nested-cohort study of impact on cystic fibrosis lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 835–40.

[70] Esther CR Jr, Esserman DA, Gilligan R et al. Chronic *Mycobacterium abscessus* infection and lung function decline in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2010; 9: 117–23.

[71] Seddon R Fidler K, Raman S, et al. Prevalence of nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis clinics, United Kingdom, 2009. Emerg Infect Dis 2013; 19: 1128–30.

[72] Roux A-L, Catherinot E, Ripoll F, et al. Multicenter study of prevalence of nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis in France. J Clin Microbiol 2009; 47: 4124–8.

[73] Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 367–416.

[74] Catherinot E, Roux A-L, Vibet M-A, et al. *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium abscessus* complex target distinct cystic fibrosis patient subpopulations. J Cyst Fibros 2013; 12: 74–80.

[75] Catherinot E, Roux A-L, Vibet M-A, et al. Inhaled therapies, azithromycin and *Mycobacterium abscessus* in cystic fibrosis patients. Eur Respir J 2013; 41: 1101–6.

[76] Mussaffi H, Rivlin J, Shalit I, et al. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis associated with allergic bronchopulmonary aspergillosis and steroid therapy. Eur Respir J 2005; 25: 324–8.

[77] Renna M, Schaffner C, Brown K, et al. Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fibrosis patients to mycobacterial infection. J Clin Invest 2011; 121: 3554–63.

[78] Binder AM, Adjemian J, Olivier KN, et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections and associated chronic macrolide use among persons with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188: 807–12.

[79] Leung JM, Olivier KN. Nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis. Semin Respir Crit Care Med 2013; 34: 124–34.

[80] Qvist T, Pressler X Thomsen VO, et al. Nontuberculous mycobacterial disease is not a contraindication to lung transplantation in patients with cystic fibrosis: a retrospective analysis in a Danish patient population. Transplant Proc 2013; 45: 342–5.

[81] Lobo LJ, Chang LC, Esther CR, et al. Lung transplant outcomes in cystic fibrosis patients with pre-operative Mycobacterium abscessus respiratory infections. Clin Transplant 2013; 27: 523–9.

[82] Chotirmall SH, McElvaney NG. Fungi in the cystic fibrosis lung: bystanders or pathogens? Int J Biochem Cell Biol 2014; 52: 161–73.

[83] Pihet M, Carrere J, Cimon B, et al. Occurrence and relevance of filamentous fungi in respiratory secretions of patients with cystic fibrosis — a review. Med Mycol 2009; 47: 387–97

[84] Le Bourgeois M, Sermet I, Bailly-Botuha C, et al. [Fungal infections in cystic fibrosis]. Arch Pediatr 2011; 18(Suppl 1): S15–21.

[85] Muller FM, Seidler M. Characteristics of pathogenic fungi and antifungal therapy in cystic fibrosis. Expert Rev Anti Infect Ther 2010; 8: 957–64.

[86] Nielsen SM, Kristensen L, Søndergaard A, et al. Increased prevalence and altered species composition of filamentous fungi in respiratory specimens from cystic fibrosis patients. APMIS 2014; 122: 1007–12.

[87] Skov M. *Aspergillus fumigatus* lung colonization and infection in patients with cystic fibrosis.

PhD thesis. University of Copenhagen, Denmark. 2001.

[88] Shoseyov D, Brownlee KG, Conway SR et al. *Aspergillus* bronchitis in cystic fibrosis. Chest 2006; 130: 222–6.

[89] Jones AM, Horsley A, Denning DW. What is the importance of classifying Aspergillus disease in cystic fibrosis patients? Expert Rev Respir Med 2014; 8: 389–92.

[90] Stevens DA, Moss RB, Kurup VR et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis — state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Clin Infect Dis 2003; 37(Suppl 3): S225–64.

[91] Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, et al. Galactomannan in bronchoal-veolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 27–34.

[92] Desai R, Ross LA, Hoffman JA. The role of bronchoalveolar lavage galactomannan in the diagnosis of pediatric invasive aspergillosis. Pediatr Infect Dis J 2009; 28: 283–6.

[93] Denning DW. Chronic forms of pulmonary aspergillosis. Clin Microbiol Infect 2001; 7(Suppl 2): 25–31.

[94] Harun A, Gilgado F, Chen SC, et al. Abundance of *Pseudallescheria/ Scedosporium* species in the Australian urban environment suggests a possible source for scedosporiosis including the colonization of airways in cystic fibrosis. Med Mycol 2010; 48 (Suppl 1): S70–76.

[95] Kröner C, Kappler M, Grimmelt AC, et al. The basidiomycetous yeast *Trichosporon* may cause severe lung exacerbation in cystic fibrosis patients — clinical analysis of *Trichosporon* positive patients in a Munich cohort. BMC Pulm Med 2013; 13: 61.

[96] Kondori N, Lindblad A, Welinder-Olsson C, et al. Development of IgG antibodies to *Exophiala dermatitidis* is associated with inflammatory responses in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2014; 13: 391–9.

[97] Parize P Billaud S, Bienvenu AL, et al. Impact of *Scedosporium apiospermum* complex seroprevalence in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2014; 13: 667–73.

[98] Holle J, Leichsenring M, Meissner PE. Nebulized voriconazole in infections with *Scedosporium apiospermum* — case report and review of the literature. J Cyst Fibros 2014; 13: 400–402.

[99] Russell GK, Gadhok R, Simmonds NJ. The destructive combination of *Scediosporium apiosperum* [sic] lung disease and exuberant inflammation in cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev 2013; 14(Suppl 1): 22–25.

[100] Chotirmall SH, Greene CM, McElvaney NG. *Candida* species in cystic fibrosis: a road less travelled. Med Mycol 2010; 48(Suppl 1): S114–24.

[101] Baxter CG, Moore CB, Jones AM, et al. IgE-mediated immune responses and airway detection of *Aspergillus* and *Candida* in adult cystic fibrosis. Chest 2013; 143: 1351–7.

ГЛАВА 4

Усложнение проблем, обусловленных МВ: диабет и заболевание костей, вызванные МВ

Benjamin G. Challis,
Amanda I. Adler,
Maria Luisa Bianchi

Введение

Значительное повышение эффективности диагностики и лечения осложнений со стороны органов дыхания при муковисцидозе (МВ) приводит к тому, что более распространенными становятся экстрапульмональные осложнения. Все более и более важным представляется контроль этих экстрапульмональных осложнений, поскольку они могут вызывать тяжелые симптомы и влиять на качество жизни, а в некоторых случаях — и на продолжительность жизни. В настоящей главе внимание сконцентрировано на двух таких проблемах — сахарном диабете, вызванном МВ (СДМВ), и заболевании костей, обусловленном МВ. Оба состояния име-

ют смешанную этиологию, включающую непосредственно нарушение функции белка трансмембранного регулятора проводимости (CFTR) и косвенные влияния, такие как осложнения, связанные с применением лекарств (например, с применением кортикостероидов).

1 Сахарный диабет, вызванный МВ (СДМВ)

СДМВ представляет собой наиболее распространенное экстрапульмональное осложнение, вызванное МВ, которое ассоциировано со значимой заболеваемостью и смертностью [1]. В настоящем разделе обсуждается эпидемиология, патофизиология, диагностика и лечение СДМВ с особым вниманием к некоторым из наиболее противоречивых проблем, таким как скрининг и лечение.

1.1. Эпидемиология СДМВ

Хотя в ряде сообщений о конкретных случаях описан СДМВ у детей самого младшего возраста, страдающих МВ, стабильный сахарный диабет в первом десятилетии жизни является редким. Распространенность СДМВ возрастает с возрастом, при этом заболевание наблюдается у примерно 2 % детей, 19 % подростков и 50 % взрослых в США [2] и у 22 % подростков (младше 18 лет) и 52 % взрослых (старше 40 лет) в Европе [3]. Аналогично у взрослых пациентов (старше 20 лет), страдающих МВ, которых наблюдали в течение 5 лет, распространенность СДМВ увеличилась с 25 до 53 % [4]. В Великобритании распространенность СДМВ среди взрослых составляет примерно 30 %, при этом нарушение толерантности к глюкозе подтверждено у половины пациентов [5].

Ежегодная заболеваемость СДМВ также зависит от возраста в период до четвертого десятилетия жизни, при этом сообщалось о частоте развития заболевания, равной 1–2 % у детей (младше 10 лет) и 6–7 % у взрослых (30–40 лет) [6]. Риск СДМВ независимо коррелирует с классом мутации гена *CFTR* (мутации гена *CFTR I* и *II* классов), нарушением функции легких и печени, терапией кортикостероидами, дополнительным назначением ферментов поджелудочной железы и женским полом, хотя причина такого полового диморфизма остается неясной [6–8].

1.2. Патофизиология СДМВ

СДМВ представляет собой нозологическую форму, отличающуюся от сахарного диабета 1 и 2 типов, но он

имеет клинические и патофизиологические особенности, общие с обоими заболеваниями. Патологическая функция гена *CFTR* вызывает нарушение секреции хлорида, бикарбоната и жидкости в панкреатикобилиарные протоки, что приводит к выработке вязкого секрета и влечет за собой повреждение протоков поджелудочной железы и нарушение кровотока в ткани поджелудочной железы. Последующее ишемическое повреждение экзокринной части поджелудочной железы, за которым следуют фиброз и жировая инфильтрация, приводит к прогрессирующему разрушению и ухудшению функции эндокринных β-клеток и, в конечном итоге, к недостаточности инсулина. При аутопсии не выявлено устойчивой корреляции между степенью утраты β-клеток и СДМВ. Высказано предположение, что в патогенез СДМВ, помимо уменьшения числа β-клеток, вносят вклад увеличение отложения амилоида в островках и индукция стресса эндоплазматического ретикулума [9, 10]. Однако, в отличие от сахарного диабета 1 типа, имеется мало свидетельств, указывающих на то, что повреждение β-клеток при СДМВ обусловлено иммунологическими механизмами или модифицируется генами, определяющими предрасположенность к аутоиммунной патологии [11, 12].

Нарушенная секреция инсулина является хорошо известным, но недостаточно изученным патологическим признаком СДМВ, который был выявлен у молодых пациентов с МВ с в остальном нормальной толерантностью к глюкозе до развития СДМВ [13–15]. Уровни инсулина и С-пептида в плазме крови натощак могут быть нормальными, первая фаза секреции инсулина нарушена, что замедляет и ослабляет высвобождение инсулина в ответ на пероральную нагрузку глюкозой [16, 17]. Недавно полученные данные указывают на то, что нарушение секреции инсулина может являться непосредственным результатом дефекта гена *CFTR*, поскольку в небольшом исследовании с участием субъектов с мутацией *G551D* гена *CFTR* лечение препаратом ивакафтор — потенциатором гена *CFTR* — увеличивало секрецию инсулина во время первой фазы [18].

Нарушенная секреция инкретиновых гормонов, включая глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП), также играет роль в снижении выработки инсулина на пероральное введение глюкозы. ГПП-1 и ГИП секретируются энтероэндокринными L-клетками в ответ на увеличение содержания жиров и углеводов в просвете кишечника. Эти гормоны являются важными определяющими факторами постпрандиальной

гликемии по причине их способности стимулировать секрецию инсулина. Интересно, что у пациентов, страдающих МВ, отмечена низкая постпрандиальная стимуляция высвобождения ГПП-1 и ГИП-эффект, который может быть усилен дополнительным назначением ферментов поджелудочной железы [19].

Вклад резистентности к инсулину в патогенез СДМВ является вариабельным, и на него в первую очередь оказывает влияние общее клиническое состояние; при этом известно, что активная инфекция, воспаление, сниженная функция легких и сопутствующая терапия кортикостероидами снижают чувствительность к инсулину. В целом исследования показали, что при СДМВ отмечается слабая периферическая резистентность к инсулину, при этом у пациентов с МВ, не страдающих сахарным диабетом, чувствительность к инсулину сохраняется [20]. Однако ранее бывшая низкой частота развития ожирения в популяции пациентов, страдающих МВ, возрастает, и в будущем увеличение массы жира может стать важным определяющим фактором толерантности к глюкозе у пациентов с МВ [21].

1.3. Клинические проявления и осложнения

СДМВ развивается незаметно; у многих пациентов течение болезни остается бессимптомным, и лишь у очень малого числа субъектов наблюдаются очевидные симптомы гипергликемии, такие как полиурия или полидипсия. Чаще симптомы нарушения осмотического давления обостряются в ситуациях, которые повышают периферическую резистентность к инсулину, включая острую легочную инфекцию, применение глюкокортикоидов, назначение иммуносупрессантов после трансплантации или потребление больших количеств углеводов [4]. У других пациентов симптомы возникают в результате гипогликемии, наблюдаемой через несколько часов после приема пищи, что отражает задержку секреции инсулина [22]. Хотя при СДМВ недостаточность инсулина представляет собой первичное нарушение, в отличие от сахарного диабета 1 типа, диабетический кетоацидоз является редким, что, вероятно, отражает частичное сохранение базальной секреции инсулина β-клетками.

У пациентов с МВ, у которых развивается симптоматическая гипергликемия, более вероятно прогрессирующее снижение индекса массы тела (ИМТ) и функции легких до постановки диагноза по сравнению с больными, которым диагноз СДМВ поставлен при рутинном обследовании [23]. Аналогично, исследования с помощью систем непрерывного мониторинга уровня глюкозы выявили, что более

значительные суточные колебания концентрации глюкозы коррелируют с более выраженным снижением функции легких и состояния питания [24]. Данные, недавно полученные в модельных исследованиях на мышах, указывают на то, что гипергликемия препятствует бактериальному клиренсу легких у *CFTR*-дефицитных мышей и способствует сохранению инфекции [25]. У лиц, страдающих МВ, клиническое ухудшение функции легких и снижение ИМТ наблюдается в период до 4 лет до обнаружения даже едва заметных нарушений гомеостаза глюкозы [26, 27]. Высказано предположение, что эта «преддиабетическая фаза» является результатом прогрессирующей недостаточности β-клеток и относительной инсулинопении и повышает значимость анаболического действия инсулина при МВ и неблагоприятного влияния недостаточности инсулина на метаболизм глюкозы, состояние питания и клинические исходы у этих пациентов [27].

При СДМВ описаны диабетические микрососудистые осложнения, которые коррелируют с длительностью сахарного диабета и контролем гликемии, причем наличие гипергликемии натощак имеет особое значение. В одном исследовании Шварценберг и соавт. (Schwarzenberg et al.) выявили, что у пациентов с СДМВ без гипергликемии натощак не наблюдалось признаков ретинопатии или нефропатии, в то время как у 14 и 16 % субъектов, у которых отмечалась гипергликемия натощак или длительность сахарного диабета превышала 10 лет, имели место микроальбуминурия и ретинопатия соответственно [28]. Частота развития автономной нейропатии или гастропатии не была связана с гипергликемией натощак и оказалась сходной с показателями, отмечавшимися у пациентов, страдающих сахарным диабетом 1 типа. Учитывая эти наблюдения, было рекомендовано начинать проведение ежегодного скрининга на микрососудистые осложнения у пациентов с СДМВ, у которых гипергликемия натощак имела место в течение 5 лет. В отличие от сахарного диабета 1 и 2 типа, макрососудистые осложнения, включая ишемическую болезнь сердца и цереброваскулярную болезнь, при СДМВ в настоящее время редки. Однако при увеличении ожидаемой продолжительности жизни и частоты развития ожирения и гипертонии вероятно, что макрососудистые осложнения станут более распространенными в данной популяции пациентов, поэтому рекомендуется постоянное клиническое наблюдение.

Кроме того, по причине осложнений пациенты с СДМВ умирают раньше, чем пациенты, страдающие МВ, но не имеющие сахарного диабета.

Хотя у пациентов с СДМВ наблюдается больше сопутствующих нарушений, чем у пациентов, не страдающих сахарным диабетом, повышенный риск смерти, коррелирующий с СДМВ, не зависит от других осложнений, обусловленных МВ [1]. Со смертностью коррелирует гипергликемия как таковая [29].

1.4. Скрининг и диагностика

Учитывая скрытое и часто клинически бессимптомное начало СДМВ и корреляцию СДМВ с неблагоприятными клиническими исходами, включая функцию легких, состояние питания и смертность, при МВ считается обоснованным регулярный скрининг на сахарный диабет, особенно принимая во внимание простоту диагностических тестов. Однако, в отличие от других форм сахарного диабета, проба на гликированный гемоглобин (HbA1c) пока не является рекомендованным инструментом скрининга на СДМВ по причине неточности, связанной с низкой чувствительностью [30].

Аналогично, если при диагностике СДМВ полагаться только на гипергликемию натощак, то не удастся выявить 50 % случаев, в отличие от одной трети в случае сахарного диабета 2 типа [30, 31]. Хотя постоянный мониторинг уровня глюкозы представляется перспективным в качестве валидного и чувствительного метода обнаружения нарушений гомеостаза глюкозы, в настоящее время он не является рекомендуемым методом скрининга по причине отсутствия данных по долгосрочному клиническому исходу, коррелирующих с этим инструментом скрининга [30].

Напротив, несколько длительных исследований показали корреляцию между результатами стандартного двухчасового теста на толерантность к перорально введенной глюкозе (ПТТГ) с исходами МВ, поэтому данный метод признан золотым стандартом скринингового исследования на СДМВ [30, 32]. Определение уровня глюкозы крови через 1 час после нагрузки глюкозой может быть более чувствительным тестом, но эффективность лечения, основанного только на результате этого теста, неизвестна [32].

В недавнем согласованном руководстве рекомендуется начинать ежегодный скрининг на СДМВ у всех пациентов, страдающих МВ, начиная с возраста, равного 10 годам [30]. Усиленный скрининг также является обоснованным в особых ситуациях, когда у пациентов повышен риск развития гипергликемии, включая беременность (в руководстве рекомендуется проводить ПТТГ перед зачатием, в конце 1-го и 2-го триместров

и через 6–12 недель после родов), сопутствующее заболевание, требующее применения антибиотиков и/или глюкокортикоидов системного действия (мониторинг уровня глюкозы натощак и постпрандиального уровня глюкозы через 2 часа после приема пищи в течение 48 часов), постоянное энтеральное питание (регулярный мониторинг уровня глюкозы крови самим пациентом) и перед трансплантацией органа [30].

Применяемые в настоящее время диагностические критерии СДМВ те же, что и используемые при сахарном диабете 1 или 2 типа (табл. 1), хотя уместным считается определение СДМВ в момент, когда возникает повреждение легких [30, 32]. До этого времени диагноз СДМВ основан на общепринятых критериях, включающих гипергликемию натощак (более 7,0 ммоль/л), уровень глюкозы более 11,1 ммоль/л по результатам 2-часового ПТТГ, случайный уровень глюкозы более 11,1 ммоль/л при наличии классических симптомов (полиурия и полидипсия) и, наконец, уровень HbA1c более 6,5 %, но, как отмечалось, значение менее 6,5 % не исключает СДМВ. У малого числа пациентов с МВ наблюдается нормальная толерантность к глюкозе; «сомнительная толерантность к глюкозе» является признанной отдельной формой у пациентов, имеющих нормальные уровни глюкозы натощак и через 2 часа после нагрузки, но у которых при ПТТГ уровень глюкозы превышает 11,1 ммоль/л. У некоторых пациентов может наблюдаться нарушение уровня глюкозы натощак (5,6–6,9 ммоль/л). В то время как прогностическое значение нарушенной или сомнительной толерантности к глюкозе у взрослых остается неясным, у детей эти изменения коррелируют с повышенным риском раннего начала СДМВ [33]; таким образом, состояние этих пациентов следует тщательно контролировать.

1.5. Лечение

Недостаточность инсулина является основным критерием СДМВ, поэтому лечение инсулином представляет собой единственный рекомендуемый метод фармакотерапии [30]. Как и при других типах сахарного диабета, СДМВ в сочетании с гипергликемией натощак лечат с использованием стандартных базисно-болюсных схем введения инсулина, включающих либо подкожные инъекции инсулина несколько раз в день, либо непрерывную подачу инсулина подкожно через инсулиновую помпу. У взрослых, страдающих СДМВ без гипергликемии натощак, обоснованным является введение инсулина перед приемом пищи, и оно снижает ИМТ [34]. До-

стигается ли у пациентов, страдающих МВ и имеющих «сомнительную» или «нарушенную» толерантность к глюкозе, положительный эффект от терапии инсулином, остается предметом продолжающихся клинических исследований, хотя такая терапия широко практикуется.

Таблица 1. Диагностические категории уровня глюкозы при определении с помощью двухчасового теста на толерантность к перорально введенной глюкозе

Категория	Уровень глюкозы натощак (ммоль/л)	Уровень глюкозы в середине ПТТГ (ммоль/л)	Уровень глюкозы через 2 часа (ммоль/л)
Нормальная толерантность к глюкозе	<5,6	<11,1	<7,8
Нарушение уровня глюкозы натощак	5,6–6,9	<11,1	<7,8
Нарушение толерантности к глюкозе	<7,0	<11,1	7,8–11,0
Сомнительная толерантность к глюкозе	<7,0	>11,1	<7,8
СДМВ при отсутствии гипергликемии натощак	<7,0	Н/П	>11,1
СДМВ при наличии гипергликемии натощак	≥7,0	Н/П	>11,1

МВ характеризуется повышенным расходом энергии в покое и нарушением всасывания питательных веществ по причине экзокринной недостаточности поджелудочной железы; таким образом, удовлетворение потребностей в питании и питательных веществах является неотъемлемой частью лечения МВ. В отличие от сахарного диабета 2 типа, ограничение потребления калорий не является подходящим вариантом для большинства пациентов, страдающих СДМВ, поскольку они тратят большие количества энергии и им необходимо высокое потребление калорий для обеспечения прибавки веса и роста. Некоторым пациентам для удовлетворения потребностей в питании необходимо ночное кормление через назогастральный зонд или гастростому и может потребоваться «прикрытие» инсулином в течение

ночи посредством введения изофана или аналога инсулина длительного действия для предотвращения ночной гипергликемии. В целом клиницисты должны подбирать схемы введения и дозы инсулина для удовлетворения индивидуальных потребностей с учетом текущего клинического состояния пациента.

Рандомизированные контролируемые испытания, касающиеся снижения уровня глюкозы как такового и специфических препаратов, снижающих уровень глюкозы при СДМВ, немногочисленны, а имеющиеся в настоящее время данные не подтверждают преимущество пероральных гипогликемических препаратов перед инсулином при лечении СДМВ [30]. В недавнем Кокрановском обзоре выявлены только два рандомизированных контролируемых исследования, в которых лечение инсулином сравнивали с применением пероральных гипогликемических препаратов [35]. Основываясь на более раннем исследовании [36], Моран и соавт. (Moran et al.), особо ссылаясь на эффекты, оказываемые на вес тела, рандомизировали пациентов для назначения инъекций инсулина, таблеток репаглинида или таблеток плацебо. Результаты показали, что по сравнению с применением плацебо и репаглинида в течение 12 месяцев инсулин незначительно повышал массу тела, в то время как репаглинид при сравнении с другими исследованными группами не вызывал такого эффекта. Ни инсулин, ни репаглинид значимо не снижали уровень HbA1c, который, однако, не являлся первичной конечной точкой [34].

Учитывая роль периферической резистентности к инсулину в патогенезе СДМВ, представляется логичным включение препаратов, повышающих чувствительность к инсулину, в арсенал средств для лечения СДМВ. Однако до настоящего времени имеется недостаточно данных, подтверждающих пользу применения этих лекарственных средств при СДМВ, поэтому возникла обеспокоенность касательно их побочных действий при назначении пациентам, страдающим МВ; эти эффекты включают желудочно-кишечные расстройства (метформин), нарушение всасывания углеводов (акарбоза), молочнокислый ацидоз (метформин), остеопороз (тиазолидиндионы), дисфункцию печени (тиазолидиндионы), снижение массы тела (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа), инфекции органов дыхания (ингибиторы дипептидилпептидазы 4) и ингибирование функции CFTR (препараты сульфонилмочевины). Неинсулиновые инъекционные препараты, такие как агонисты ГПП-1, также связывают с симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта и снижением

массы тела. Несмотря на то, что у некоторых пациентов, страдающих СДМВ, лечение пероральными препаратами эффективно, в современных руководствах рекомендуется лечить пациентов с СДМВ только инсулином.

1.6. Заключение

Увеличение продолжительности жизни пациентов, страдающих МВ, привело к росту распространенности СДМВ. Эпидемиологические исследования по большей части подтверждают необходимость скрининга, ранней диагностики, вмешательств и непрерывных усилий по улучшению контроля гликемии. Пока что существует мало рандомизированных контролируемых исследований, которые позволили бы дать рекомендации по скринингу и лечению. Лучшее понимание патогенеза и последствий СДМВ обеспечит возможности повышения эффективности лекарственного контроля и лечения пациентов, страдающих МВ, при наличии и отсутствии сахарного диабета с целью сведения к минимуму осложнений и продления их жизни.

2 Заболевание костей, вызванное МВ

Распространенность заболевания костей, вызванного МВ, и связанных с ним осложнений увеличивается с возрастом. В настоящем разделе обсуждаются факторы риска, осложнения и стратегии лечения заболевания костей, вызванного МВ.

2.1. Остеопороз и снижение костной массы

Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, остеопению и остеопороз определяют (только у взрослых) как снижение минеральной плотности костей (МПК), равное по меньшей мере 1 стандартному отклонению (СО) или 2,5 СО соответственно относительно средней МПК здоровых молодых взрослых людей того же пола (в возрасте 25–30 лет, т. е. в возрасте, в котором достигается максимальная масса костей в течение жизни). Эти значения технически выражаются как Т-оценка МПК, лежащая в диапазоне от –2,5 до –1,0 (остеопения) или менее –2,5 (остеопороз) [37]. Для детей и подростков необходимо другое определение, поскольку их скелет еще развивается и растет (подробнее см. ссылку [38]).

В последние годы все настоятельнее рекомендуют и все чаще проводят регулярную оценку массы костей как у взрослых, так и у молодых (в возрасте до 30 лет) пациентов, страдающих МВ. В настоящее время очень важным считается сведение к минимуму риска

переломов с их последствиями в виде уменьшения подвижности и повышенного риска легочных инфекций. Патогенез поражения костей при МВ очень сложный и включает несколько различных механизмов: мальабсорбцию в кишечнике, нарушение питания, недостаточность витаминов D и K, осложнения со стороны легких (хронические инфекции, системное воспаление, дыхательная недостаточность), малую физическую активность, пониженные уровни инсулиноподобного фактора роста 1, гипогонадизм, замедленное наступление половой зрелости и лечение стероидами. Все эти факторы могут играть роль даже в раннем возрасте. Влияние мутаций гена *CFTR* на кость исследовали как у животных, так и у людей. В трех исследованиях у *CFTR*-нулевых мышей наблюдалось снижение образования костной ткани и усиленная резорбция кости с выраженной трабекулярной и кортикальной остеопенией [39–41]. Исключив другие возможные причины рарефикации кости (например, нарушение питания, легочные инфекции), эти модельные исследования, выполненные на животных, показали, что утрата функции *CTFR* оказывает прямое влияние на кость.

Экспрессия *CFTR* показана на клетках кости человека (остеобласты, остеокласты, остеоциты) [42]. У пациентов, страдающих МВ, во время легочных инфекций наблюдалось повышение уровней провоспалительных и прорезорбтивных цитокинов с последующим ростом количества и активности остеокластов до начала антибиотикотерапии [43]. В культурах остеобластов человека ингибирование функции *CFTR*-канала вызывало значимое снижение секреции остеопротегерина и увеличение секреции простагландина E_2 с усилением резорбции кости [44]. Также исследовалось возможное влияние специфических мутаций генов на кость, но результаты пока неокончательные и необходимы исследования в более крупных популяциях пациентов, страдающих МВ. В исследовании с участием 88 взрослых с МВ было выявлено, что мутация *F508del* коррелирует со снижением МПК [45]. В другом исследовании, включавшем 136 пациентов молодого возраста, у субъектов, которые являлись гомозиготными в отношении мутации гена *CFTR* функционального класса I и функционального класса II (включая *F508del*), наблюдалось заметное снижение МПК, в то время как у субъектов, которые являлись гетерозиготными по мутациям класса I или класса II, отмечалось менее выраженное снижение [46]. Еще в одном исследовании не было выявлено какой-либо прямой корреляции между мутацией *F508del* и низкой МПК [47].

Уже известно, что провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухолей альфа (TNF-α) или интерлейкин 6 (IL-6), играют непосредственную роль в рарефикации кости при других хронических воспалительных заболеваниях, таких как бронхиальная астма и ревматоидный артрит, увеличение выработки этих цитокинов также наблюдалось при легочных инфекциях и хроническом воспалении при МВ [43, 48]. В частности, Шид и соавт. (Shead et al.) наблюдали положительную корреляцию между количеством остеокластов и уровнем TNF-α в сыворотке, положительную корреляцию между площадью резорбции и уровнем IL-6 и отрицательную корреляцию между количеством остеокластов и уровнем остеопротегерина [43].

2.2. Плотность кости и переломы

Во многих исследованиях с участием взрослых, страдающих МВ, сообщалось об остеопении, остеопорозе и переломах, при этом рарефикация кости начиналась в более раннем возрасте, чем у здоровых лиц [49–54]. По результатам недавнего метаанализа 12 исследований заболевания костей у взрослых пациентов (всего 1055 субъектов) сообщалось о суммарной распространенности остеопении, равной 38 %, остеопороза — 23,5 %, переломов позвонков, подтвержденных рентгенологическими исследованиями, — 14 % и переломов других костей, кроме позвонков, — 19,7 % [55]. В исследовании с участием молодых женщин (16–34 года) и мужчин (25–45 лет), страдающих МВ, частота переломов (в любом месте) оказалась в два раза выше, чем в общей популяции [51]. Наиболее частыми местами переломов у пациентов, страдающих МВ, являются ребра и позвонки (особенно грудные), при этом наблюдавшаяся частота переломов оказалась в 10 раз (ребра) и в 100 раз (позвонки) выше, чем в общей популяции [54].

Данные по МПК у детей, подростков и пациентов молодого возраста в меньшей степени постоянны, нежели данные по взрослым [56–59]. Некоторые авторы выявили снижение МПК у детей препубертатного возраста [46], но другие сообщали о нормальных или почти нормальных значениях в детстве при прогрессирующем снижении МПК в подростковом периоде [58, 59]. В исследовании с участием 136 молодых пациентов (в возрасте от 3 до 24 лет) МПК (измеренная методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и скорректированная по размеру тела) оказалась нормальной в 34 % случаев, умеренно сниженной в 32 % случаев и заметно сниженной (Z-оценка менее -2) у 34 %

пациентов [46]. Имеющиеся данные по переломам у детей и подростков, страдающих МВ, являются скудными и неокончательными, и в большинстве исследований не сообщается о переломах, за исключением исследований у девочек-подростков [56–58, 60, 61]. Противоречивые результаты могут объясняться различиями в возрасте, уровне полового созревания, степени сохранности функции органов дыхания и тяжести болезни в исследованных популяциях. Некоторые исследования с участием детей и подростков, страдающих МВ, показали важность состояния питания для здоровья костей. МПК коррелировала с массой тела (показатель питания) и функцией легких, а скорость отложения кальция в кости была значимо связана с повышением всасывания кальция и концентрациями лептина в сыворотке [62–64].

В ряде исследований, включавших взрослых и небольшие выборки детей, сообщалось, что объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV_1) является основным определяющим фактором плотности кости [46, 47, 60, 65]. По-видимому, достаточная функция легких является важной для здоровья костей при МВ. При нарушениях дыхания физическая активность ограничивается, снижается аппетит, мышечная ткань ослабевает, хроническое воспаление нарушает процессы ремоделирования кости, и, кроме того, пациентам могут быть необходимыми повышенные дозы глюкокортикоидов — все эти факторы прямо ведут к снижению массы костей.

2.3 Профилактика и лечение

Тщательная оценка состояния костей является необходимым аспектом оптимального лечения как молодых, так и взрослых пациентов, страдающих МВ.

В настоящее время возможны и должны осуществляться профилактика, ранее выявление и адекватное лечение нарушений метаболизма костей. Однако, несмотря на современную осведомленность о проблеме и согласованность подходов [54, 66], по-прежнему имеется мало рандомизированных контролируемых исследований. Основное значение имеют аспекты питания, рекомендовано проводить консультации с диетологом для обеспечения правильного потребления кальция и витамина D и для сохранения мышечной массы. Существует лишь несколько краткосрочных исследований, касающихся дополнительного назначения кальция и витамина D [67, 68], поэтому в Кокрановском обзоре был сделан вывод об «отсутствии доказательств пользы или вреда» от приема витамина D [69].

Согласно недавнему исследованию, людям, страдающим МВ, могут потребоваться высокие дозы витамина D (50 000 МЕ в сутки), но эффективность и безопасность таких доз не удалось установить из-за малой длительности лечения (28 дней) и краткого периода наблюдения (6 месяцев) [70]. Витамин K также важен для нормального метаболизма кости, поэтому рассматривался вопрос о его дополнительном назначении пациентам молодого возраста, страдающим МВ [71]. Однако по всем этим аспектам необходимы лонгитюдные исследования, включающие большие когорты пациентов, страдающих МВ, с целью разработки рекомендаций касательно дозы, схемы и длительности лечения.

Физическая активность является другим базовым компонентом профилактики рарефикации кости. Контролируемых испытаний не проводилось, но имеются основания ожидать, что физическая нагрузка может усилить возрастание минеральной плотности кости и уменьшить рарефикацию при МВ [72]; также сообщалось, что у пациентов, страдающих МВ, которые обладали большей способностью переносить физические нагрузки (оценивавшейся путем кардиопульмонального теста с физической нагрузкой и теста с ходьбой в течение 6 минут), показатели МПК были более высокими [73].

В тщательно отобранных случаях может быть показана гормональная заместительная терапия [66]. Лечение гормоном роста продемонстрировало положительное воздействие на рост, массу тела, безжировую массу тела, содержание минеральных веществ в кости и качество жизни, причем эти эффекты сохранялись и после отмены препарата [74]. Лечение половыми гормонами по-прежнему остается спорным, но может быть полезным при наличии замедленного полового созревания [66].

Жизненно важной целью при лечении МВ является снижение риска переломов. Переломы оказывают значимое негативное влияние на качество жизни пациентов и даже на длительность их жизни по причине ограничения подвижности, хронической боли и значимого увеличения риска легочных инфекций. Переломы позвонков и ребер являются особенно опасными, поскольку они прямо нарушают функцию внешнего дыхания, способствуют обострениям инфекции [51, 54] и, кроме прочего, представляют собой серьезное препятствие для проведения физиотерапии с целью улучшения функции внешнего дыхания и для трансплантации легких. Необходимо подчеркнуть эти аспекты, поскольку до относительно недавнего времени даже пациентов из группы высокого риска — включая

кандидатов для трансплантации легких — редко обследовали на предмет хрупкости костей [75]. Всегда следует обращать особое внимание на терапию глюкортикоидами, поскольку она обладает хорошо известными отрицательными эффектами на метаболизм костей и кальция. Длительное лечение глюкокортикоидами повышает риск переломов даже у пациентов молодого возраста, в связи с чем следует применять минимальную эффективную дозу.

Что касается лекарств, активно влияющих на кость, то бифосфонаты, назначавшиеся как перорально, так и внутривенно, успешно применяли у взрослых с переломами вследствие хрупкости костей или со значимым снижением МПК, особенно у пациентов, начинающих получать длительную терапию глюкокортикоидами системного действия или ожидающих трансплантацию легких [48, 54, 66].

В недавнем обзоре семи рандомизированных контролируемых исследований применения бифосфонатов в течение 6 месяцев или более у взрослых, страдающих МВ (всего 237 пациентов), был сделан вывод, что эти препараты значимо повышают МПК, хотя необходимы дальнейшие исследования для оценки их эффектов на риск возникновения переломов [76]. Бифосфонаты редко используют для лечения детей и подростков, страдающих МВ, по причине неизвестности долгосрочных рисков. В соответствии с рекомендациями Европейского общества муковисцидоза [66], их следует применять только при наличии переломов вследствие хрупкости костей (главным образом переломов позвонков). Недавнее многоцентровое рандомизированное, плацебо-контролируемое испытание с участием 171 пациента молодого возраста (5–30 лет) продемонстрировало эффективность и безопасность орального приема алендроната для повышения МПК [77].

Заключение

Распространенность болезни костей, вызванной МВ, возрастает по мере того, как продолжает увеличиваться продолжительность жизни пациентов. Существует много совместно действующих факторов риска, и важными являются стратегии раннего вмешательства. В настоящее время данные относительно оптимальных препаратов для лечения подтвержденного остеопороза ограничены, поэтому необходимо больше достоверных клинических испытаний для определения долгосрочной безопасности бифосфонатов и их эффективности в отношении снижения риска переломов. Это особенно значимо для стареющей

популяции пациентов, страдающих МВ, поскольку бифосфонаты могут быть показаны в течение многих лет.

Литература

[1] Chamnan R Shine BS, Haworth CS, et al. Diabetes as a determinant of mortality in cystic fibrosis. Diabetes Care 2010; 33: 311–16.

[2] Moran A, Dunitz J, Nathan B, et al. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. Diabetes Care 2009; 32: 1626–31.

[3] van den Berg JM, Kouwenberg JM, Heijerman HG. Demographics of glucose metabolism in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2009; 8: 276–9.

[4] Lanng S, Hansen A, Thorsteinsson B, et al. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. BMJ 1995; 311: 655–9.

[5] Adler AI, Gunn E, Haworth CS, et al. Characteristics of adults with and without cystic fibrosis-related diabetes. Diabet Med 2007; 24: 1143–8.

[6] Adler AI, Shine BS, Chamnan P, et al. Genetic determinants and epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes: results from a British cohort of children and adults. Diabetes Care 2008; 31: 1789–94.

[7] Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, et al. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. J Pediatr 2005; 146: 681–7.

[8] Koch C, Rainisio M, Madessani U, et al. Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Pediatr Pulmonol 2001; 32: 343–50.

[9] Moran A, Doherty L, Wang X, et al. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. J Pediatr 1998; 133: 10–17.

[10] Huang CJ, Lin CY, Haataja L, et al. High expression rates of human islet amyloid polypeptide induce endoplasmic reticulum stress mediated beta-cell apoptosis, a characteristic of humans with type 2 but not type 1 diabetes. Diabetes 2007; 56: 2016–27

[11] Minicucci L, Cotellessa M, Pittaluga L, et al. Beta-cell autoantibodies and diabetes mellitus family history in cystic fibrosis. J Pediatr Endocrinol Metab 2005; 18: 755–60.

[12] Lanng S, Thorsteinsson B, Pociot F, et al. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: genetic and immunological markers. Acta Paediatr 1993; 82: 150–4.

[13] Lombardo F, De Luca F, Rosano M, et al. Natural history of glucose tolerance, beta-cell function and peripheral insulin sensitivity in cystic fibrosis patients with fasting euglycemia. Eur J Endocrinol 2003; 149: 53–9.

[14] Street ME, Spaggian C, Ziveri MA, et al. Insulin production and resistance in cystic fibrosis: effect of age, disease activity, and genotype. J Endocrinol Invest 2012; 35: 246–53.

[15] Battezzati A, Mari A, Zazzeron L, et al. Identification of insulin secretory defects and insulin resistance during oral glucose tolerance test in a cohort of cystic fibrosis patients. Eur J Endocrinol 2011; 165: 69–76.

[16] Mohan V, Alagappan V, Snehalatha C, et al. Insulin and C-peptide responses to glucose load in cystic fibrosis. Diabete Metab 1985; 11: 376–9.

[17] Moran A, Diem P, Klein DJ, et al. Pancreatic endocrine function in cystic fibrosis. J Pediatr 1991; 118: 715–23.

[18] Bellin MD, Laguna T, Leschyshyn J, et al. Insulin secretion improves in cystic fibrosis following ivacaftor correction of *CFTR*: a small pilot study. Pediatr Diabetes 2013; 14: 417–21.

[19] Perano SJ, Couper JJ, Horowitz M, et al. Pancreatic enzyme supplementation improves the incretin hormone response and attenuates postprandial glycaemia in adolescents with cystic fibrosis: a randomized crossover trial. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 2486–93

[20] Moran A, Pyzdrowski KL, Weinreb J, et al. Insulin sensitivity in cystic fibrosis. Diabetes 1994; 43: 1020–6.

[21] Kastner-Cole D, Palmer CN, Ogston SA, et al. Overweight and obesity in deltaF508 homozygous cystic fibrosis. J Pediatr 2005; 147: 402–4.

[22] Battezzati A, Battezzati PM, Costantini D, et al. Spontaneous hypoglycemia in patients with cystic fibrosis. Eur J Endocrinol 2007; 156: 369–76.

[23] Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162(3 Pt 1): 891–5.

[24] Hameed S, Morton JR, Jaffe A, et al. Early glucose abnormalities in cystic fibrosis are preceded by poor weight gain. Diabetes Care 2010; 33: 221–6.

[25] Hunt WR, Zughaier SM, Guentert DE, et al. Hyperglycemia impedes lung bacterial clearance in a murine model of cystic fibrosis-related diabetes. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2014; 306: L43–9.

[26] Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. Eur J Pediatr 1992; 151: 684–7.

[27] Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Understanding cystic-fibrosis-re-lated diabetes: best thought of as insulin deficiency? J R Soc Med 2004;97 Suppl 44: 26–35.

[28] Schwarzenberg SJ, Thomas W, Olsen TW, et al. Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes. Diabetes Care 2007; 30: 1056–61.

[29] Adler AI, Shine B, Haworth C, et al. Hyperglycemia and death in cystic fibrosis-related diabetes. Diabetes Care 2011; 34: 1577–8.

[30] Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. Diabetes Care 2010; 33: 2697–708.

[31] Waugh NR, Shyangdan D, Taylor-Phillips S, et al. Screening for type 2 diabetes: a short report for the National Screening Committee, Health Technol Assess 2013; 17: 1–90,

[32] Waugh N, Royle R Craigie I, et al. Screening for cystic fibrosis-related diabetes: a systematic review. Health Techno! Assess 2012; 16:iii-iv, 1–179.

[33] Ode KL, Frohnert B, Laguna T, et al. Oral glucose tolerance testing in children with cystic fibrosis. Pediatr Diabetes 2010; 11: 487–92.

[34] Moran A, Pekow P, Grover P, et al. Insulin therapy to improve BMI in cystic fibrosis-related diabetes without fasting hyperglycemia: results of the cystic fibrosis related diabetes therapy trial. Diabetes Care 2009; 32: 1783–8.

[35] Onady GM, Stolfi A. Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes. Cochrane Database Syst Rev 2013; 7: CD004730

[36] Moran A, Phillips J, Milla C. Insulin and glucose excursion following premeal insulin lispro or repaglinide in cystic fibrosis-related diabetes. Diabetes Care 2001; 24: 1706–10.

[37] WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 1994; 843: 1–129.

[38] Bishop N, Arundel P, Clark E, et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 Pediatric Official Positions. J Clin Densitom 2014; 17: 275–80

[39] Dif F Marty C, Baudoin C, et al. Severe osteopenia in *CFTR*-null mice. Bone 2004; 35: 595–603.

[40] Pashuck TD, Franz SE, Altman MK, et al. Murine model for cystic fibrosis bone disease demonstrates osteopenia and sex-related differences in bone formation. Pediatr Res 2009; 65: 311–16.

[41] Haston CK, Li W, Li A, et al. Persistent osteopenia in adult cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-deficient mice. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 309–15.

[42] Shead EF, Haworth CS, Condliffe AM, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*) is expressed in human bone. Thorax 2007; 62: 650–1.

[43] Shead EF, Haworth CS, Barker H, et al. Osteoclast function bone turnover and inflammatory cytokines during infective exacerbations of cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2010; 9: 93–8.

[44] Le Heron L, Guillaume C, Velard F, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*) regulates the production of osteoprotegerina (OPG) and prostaglandin (PG) E2 in human bone. J Cyst Fibros 2010; 9: 69–72.

[45] King SJ, Topliss DJ, Kotsimbos T et al. Reduced bone density in cystic fibrosis: deltaF508 mutation is an independent risk factor. Eur Respir J 2005; 25: 54–61.

[46] Bianchi ML, Romano G, Saraifoger S, et al. BMD and body composition in children and young patients affected by cystic fibrosis. J Bone Miner Res 2006; 21: 388–96.

[47] Legroux-Gerot I, Leroy S, Prudhomme C, et al. Bone loss in adults with cystic fibrosis: prevalence, associated factors, and usefulness of biological markers. Joint Bone Spine 2012; 79: 73–7.

[48] Haworth CS, Impact of cystic fibrosis on bone health. Curr Opin Pulm Med 2010; 16: 616–22.

[49] Elkin SL, Fairney A, Burnett S, et al. Vertebral deformities and low bone mineral density in adults with cystic fibrosis: a cross-sectional study. Osteoporos Int 2001; 12: 366–72.

[50] Bachrach LK, Loutit CW, Moss RB. Osteopenia in adults with cystic fibrosis. Am J Med 1004; 96: 27–34.

[51] Aris RM, Renner JB, Winders AD, et al. Increased rate of fractures and severe kyphosis: sequelae of living into adulthood with cystic fibrosis. Ann intern Med 1998; 128: 186–93.

[52] Papaioannou A, Kennedy CC, Freitag A, et al. Longitudinal analysis of vertebral fracture and BMD in a Canadian cohort of adult cystic fibrosis patients. BMC Musculoskelet Disord 2008; 9: 125.

[53] Rossini M, Del Marco A, Dal Santo F, et al. Prevalence and correlates of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis. Bone 2004; 35: 771–6.

[54] Aris, RM, Merkel PA, Bachrach LK, et al. Consensus statement: Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 1888–96.

[55] Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, et al. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with metaanalysis. Calcif Tissue Int 2010; 86: 1–7.

[56] Conway SP, Oldroyd B, Brownlee KG, et al. A cross-sectional study of bone mineral density in children and adolescents attending a Cystic Fibrosis Centre. J Cyst Fibros 2008; 7: 469–76.

[57] Lucidi V, Bizzarri C, Alghisi F et al. Bone and body composition analyzed by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) in clinical and nutritional evaluation of young patients with cystic fibrosis: a cross-sectional study. BMC Pediatr 2009; 9: 61.

[58] Buntain HM, Greer RM, Schluter PJ, et al. Bone mineral density in Australian children, adolescents, and adult with cystic fibrosis: a controlled cross sectional study. Thorax 2004; 59: 149–55.

[59] Kelly A, Schall JI, Stallings VA, et al. Deficits in bone mineral content in children and adolescents with cystic fibrosis are related to height deficits. J Clin Densitom 2008; 11: 581–9.

[60] Rovner AJ, Zemel BS, Leonard MB, et al. Mild to moderate cystic fibrosis is not associated with increased fracture risk in children and adolescents. J Pediatr 2005; 147: 327–31.

[61] Henderson RC, Specter BB. Kyphosis and fractures in children and young adults with cystic fibrosis. J Pediatr 1994; 125: 208–12.

[62] Sheikh S, Gemma S, Patel A. Factors associated with low bone mineral density in patients with cystic fibrosis. J Bone Miner Metab 2015; 33: 180–5

[63] Gronowitz E, Mellström D, Strandvik B. Normal annual increase of BMD during two years in patients with cystic fibrosis. Pediatrics 2006; 114: 435–42.

[64] Schulze KJ, O'Brien KO, Germain-Lee EL, et al. Calcium kinetics are altered in clinically stable girls with cystic fibrosis. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 3385–91.

[65] Haworth CS, Seiby PL, Horrocks AW, et al. A prospective study of change in bone mineral density over one year in adults with cystic fibrosis. Thorax 2002; 57: 719–23.

[66] Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabédian M, et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. J Cyst Fibros 2011; 10(Suppl 2): S16–23.

[67] Hall WB, Sparks AA, Aris RM. Vitamin D deficiency in cystic fibrosis. Int J Endocrinol 2010: 2010: 218691.

[68] Hillman LS, Cassidy JT, Popescu MF, et al. Percent true calcium absorption, mineral metabolism, and bone mineralization in children with cystic fibrosis: effect of supplementation with vitamin D and calcium. Pediatr Pulmonol 2008; 43: 772–80.

[69] Ferguson JH, Chang AB. Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2012; 4: CD007298.

[70] Green DM, Leonard AR, Paranjape SM, et al. Transient effectiveness of vitamin D2 therapy in pediatric cystic fibrosis patients. J Cys Fibros 2010; 9: 143–9.

[71] Nicolaidou P, Stavrinadis I, Loukou I, et al. The effect of vitamin K supplementation on biochemical markers of bone formation in children and adolescents with cystic fibrosis. Eur J Pediatr 2006; 165: 540–5.

[72] Hind K, Truscott JG, Conway SP Exercise during childhood and adolescence: a prophylaxis against cystic fibrosis related low bone mineral density? Exercise for bone health in children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2008; 7: 270–6.

[73] Tejero García S, Giráldes Sánchez MA, Cejudo P, et al. Bone health, daily physical activity, and exercise tolerance in patients with cystic fibrosis. Chest 2011; 140: 475–81.

[74] Hardin DS, Adams-Huet B, Brown D, et al. Growth hormone treatment improves growth and clinical status in prepubertal children with cystic fibrosis: results of a multicenter randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4925–9.

[75] Arenas-de Larriva MS, Vaquero-Barrios JM, Redel-Montero J, et al. Bone mineral density in lung transplant candidates. Transpl Proc 2010; 42: 3208–10.

[76] Conwell LS, Chang AB. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2014; 3: CD002010.

[77] Bianchi ML, Colombo C, Assael BM, et al. Treatment of low bone density in young people with cystic fibrosis: a multicentre, prospective, open-label observational study of calcium and calcifediol followed by a randomised placebo-controlled trial of alendronate. Lancet Respir Med 2013; 1: 377–85.

ГЛАВА 5

Увеличение распространенности других нарушений здоровья

Harry G.M. Heijerman,
Scott C. Bell

Введение

Пациенты зрелого возраста, страдающие муковисцидозом (МВ), сталкиваются с увеличением числа осложнений со стороны легких (см. главу 2) и осложнений, обусловленных нарушениями метаболизма (например, сахарный диабет и заболевание костей; см. главу 4), но у них могут возникать и многие другие нарушения здоровья. В настоящей главе обсуждаются наиболее распространенные из них, а именно: артропатия, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, риск онкологического заболевания, болезни сердечно-сосудистой системы, а также проблемы, связанные с сосудистым доступом.

1 Артропатия

Наиболее частыми и хорошо изученными формами артропатии являются гипертрофическая легочная остеоартропатия и артропатия, обусловленная МВ [1].

1.1. Гипертрофическая легочная остеоартропатия

Классическое утолщение концевых фаланг пальцев рук и ног у пациентов, страдающих МВ, считается формой гипертрофической легочной остеоартропатии (ГЛО) и в большинстве случаев безболезненно. Помимо этого классического утолщения концевых фаланг пальцев, ГЛО обычно поражает дистальные концы длинных костей конечностей (запястья, лодыжки, колени). ГЛО при МВ проявляется болью в дистальных концах длинных костей и зачастую носит симметричный характер. При рентгенологическом исследовании выявляется явный подъем надкостницы, обусловленный периостальной пролиферацией, и при постановке диагноза может помочь радионуклидная визуализация костей.

ГЛО обычно сочетается с более тяжелым заболеванием легких, и ее проявления могут усиливаться во время инфекционных осложнений. По данным рентгенологических исследований при диагностике, распространенность ГЛО при МВ составляет около 5 % и увеличивается с возрастом, при этом медиана возраста, в котором проявляется заболевание, находится в раннем периоде взрослости [2]. Лечение ГЛО включает оптимальный контроль легочных инфекций и применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а также бифосфонатов [3]. До настоящего времени исследований по лечению ГЛО не проводилось [4].

1.2. Артропатия, обусловленная МВ

Артропатия, обусловленная МВ (АМВ), несколько более распространена по сравнению с ГЛО. В отличие от ГЛО, патология возникает на несколько более раннем этапе жизни и обычно не коррелирует с тяжестью болезни легких или обострениями инфекции [1]. АМВ проявляется рецидивирующими эпизодами боли, опухания, болезненной чувствительности суставов и ограничения движения. Симптомы развиваются в течение 12–24 часов, и большинство эпизодов ограничивается несколькими днями. АМВ может затрагивать один или несколько суставов и в некоторых случаях напоминает ревматоидный артрит. Также иногда наблюдаются лихорадка и изменение цвета кожи над суставом. При рентгенологических исследованиях, в отличие от ГЛО, не выявляется каких-либо отклонений.

Опубликованы сообщения о случаях артропатии, имитирующей АМВ, у пациентов с МВ после терапии хинолоном (фторхинолоном и препаратами данной группы), хотя тендинопатия является более распространенным осложнением лечения хинолонами [5]. Лечение приступов АМВ направлено на уменьшение симптомов, поскольку отсутствует корреляция с тяжестью заболевания легких или осложнениями инфекции. Острые приступы способны разрешиться спонтанно в течение нескольких дней, но в некоторых случаях возможно назначение НПВП и постельного режима. При более хронических формах АМВ применяли другие вмешательства, включая стероиды системного и местного действия и модифицирующие заболевание противоревматические препараты. Однако исследований по оптимальному лечению АМВ недостаточно [4].

2 Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта у взрослых

2.1. Синдром дистальной интестинальной обструкции (СДИО)

Синдром дистальной интестинальной обструкции (СДИО) представляет собой одно из наиболее частых осложнений у взрослых пациентов, страдающих МВ (35,5/1000 пациенто-лет) [6]. Синдром характеризуется накоплением вязкого фекального вещества в просвете кишечника в комбинации с липким мукоидным кишечным содержимым, прилипающим к кишечной стенке терминального отдела подвздошной и слепой кишки. Факторами риска развития СДИО являются «тяжелый» генотип регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (*CFTR*) (классы I–III), недостаточность поджелудочной железы, обезвоживание, слабо контролируемая мальабсорбция жиров, мекониевая непроходимость и/или предшествующий СДИО в анамнезе, состояние после трансплантации органов и ассоциированный с муковисцидозом сахарный диабет.

У пациентов обычно возникает острая или персистирующая боль в правом нижнем квадранте живота. При физикальном обследовании часто выявляется пальпируемое объемное образование в илеоцекальной области, но наиболее надежным диагностическим вмешательством является ультразвуковое исследование. Это вмешательство позволяет отличить СДИО от других осложнений [7]. Ранее проведенная операция на брюшной полости может привести к атипичным проявлениям (включая необычную локализацию максимальной боли). Быстрая диагностика позволяет преду-

предить полную кишечную непроходимость.

Лечение СДИО [8] различно в разных клиниках и странах. При неполной непроходимости у большинства пациентов эффективна комбинация пероральной регидратации в сочетании с препаратами, размягчающими стул (Клин-Преп, Мовиколон производства компании Norgine, Амстердам, Нидерланды (это высокомолекулярный осмотический препарат, в России зарегистрирован аналог — препарат «Форлакс»). Альтернативно внутрь или через назогастральный зонд можно ввести натрия меглюминадиатризоат (Гастрографин™ производства компании BayerHealthCare AG, Берлин, Германия. Международное название действующего вещества — натрия амидотризоат. Это рентгеноконтрастное средство для внутривенного введения). Альтернативно внутрь или через назогастральный зонд можно ввести натрия меглюмина диатризоат (Гастрографин™ производства компании Bayer Health-Care AG, Берлин, Германия). У пациентов с полной непроходимостью необходим более агрессивный подход, включая полный лаваж с использованием назогастрального зонда. Однако если возникает рвота, то могут помочь клизмы, содержащие гастрографин, если содержимое клизмы может достичь терминального отдела подвздошной кишки. В редких случаях может быть полезной колоноскопия, выполняемая опытным гастроэнтерологом.

2.2. Развитие экзокринной недостаточности поджелудочной железы у пациентов, ранее имевших достаточную функцию

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы наблюдается у 85–90 % всех пациентов детского возраста, страдающих МВ. Число пациентов, страдающих МВ, имеющих «мягкие» мутации (4 и 5 классы) с недостаточностью поджелудочной железы, ниже. Однако недостаточность поджелудочной железы не является «статичным» состоянием. С годами экзокринная функция поджелудочной железы может ухудшаться, и у пациентов может медленно развиваться недостаточность поджелудочной железы [9]. Поэтому если у пациентов с МВ, имеющих изначально достаточную функцию поджелудочной железы, возникает непереносимость жиров, наблюдается необъяснимое снижение веса или впервые диагностируется непереносимость глюкозы либо ассоциированный с МВ сахарный диабет, то следует рассмотреть возможность диагноза недостаточности поджелудочной железы.

Такой диагноз может быть поставлен на основании измерения уровня панкреатической эластазы-1 (EL-1 — специфическая протеаза человека, синтезируемая ацинарными клетками) в образце кала. Значения менее 200 мкг/г могут указывать на недостаточность поджелудочной железы.

2.3. Панкреатит: острый, хронический и рецидивирующий

У пациентов, страдающих МВ, панкреатит возникает главным образом в подростковом возрасте и в период ранней взрослости. Заболевание гораздо чаще встречается у пациентов, имеющих достаточную функцию поджелудочной железы, но в некоторых случаях развивается и у пациентов с недостаточностью поджелудочной железы [10]. Острый панкреатит может быть первым проявлением МВ, и он описан у пациентов, несущих широкий спектр мутаций [11, 12]. Встречается как разрешение заболевания, так и возникновение в результате хронического или рецидивирующего панкреатита [12]. Хотя симптомы напоминают симптомы панкреатита, не связанного с МВ, течение этого осложнения часто является менее тяжелым.

Диагноз ставят по клиническим симптомам и повышенному уровню липазы в сыворотке. Последний показатель часто повышен в меньшей степени по сравнению с пациентами, не страдающими МВ, из-за ограниченной способности поджелудочной железы вырабатывать амилазу при МВ.

Лечение включает отказ от перорального приема пищи, регидратацию внутривенным введением жидкости и анальгезию (обезболивающие препараты). У пациентов с рецидивирующим или хроническим панкреатитом лечение диетой, основанной на высоком содержании жидкости и солей, и ингибиторами протонной помпы в высоких дозах в комбинации с панкреатическими ферментами способно привести к уменьшению симптомов, поскольку они могут позволить поджелудочной железе прийти в «состояние покоя».

2.4. Заболевания желчного пузыря

У пациентов, страдающих МВ, часто наблюдается патология желчного пузыря. Камни в желчном пузыре и сморщенный (уменьшенный в размерах) желчный пузырь при ультразвуковом исследовании, магнитно-резонансной томографии (МРТ) или даже при аутопсии имели до 25 % больных [13–15]. Однако патология желчного пузыря, вызывающая симптомы, развивается лишь у малого числа пациентов с МВ (1–4 %) [14, 16]. Желчнокаменная болезнь у страдаю-

щих МВ является более распространенной по сравнению со здоровыми лицами, и полагают, что заболевание обусловлено несколькими причинами, включая избыток насыщения холестерином аномально вязкой желчи и застой желчи. Поскольку камни в желчном пузыре при МВ рентгенопрозрачны,обзорная рентгенография брюшной полости редко позволят поставить диагноз, и поэтому диагностически более значимым является проведение ультразвукового исследования или МРТ.

У пациентов, страдающих МВ, может возникнуть желчная колика, хотя такие осложнения, как холецистит, холангит или обструктивная желтуха, являются более редкими [16]. Изучалось лечение желчнокаменной болезни с применением урсодезоксихолевой кислоты, и было показано, что оно неэффективно [17]. При необходимости хирургического вмешательства предпочтительней минимально инвазивные методы (лапароскопический), чем открытая операция, особенно у пациентов с тяжелым поражением бронхолегочной системы. [18]

2.5. Хроническое заболевание печени, обусловленное МВ

Цирроз печени и осложнение в виде портальной гипертензии обычно развиваются в позднем детском возрасте или в подростковом периоде и осложняют МВ у 5–10 % взрослых пациентов [19, 20]. Большинство клинических последствий связано с осложнениями портальной гипертензии, в частности — с варикозом желудка и кишечника и признаками гиперспленизма. Хотя эти состояния обычно диагностируются в детстве, иногда случаи заболевания могут быть распознаны в периоде взрослой жизни. Роль урсодезоксихолевой кислоты у пациентов старшего возраста не доказана [21], несмотря на ее частое применение. Прогрессирующее течение заболеваний печени может потребовать рассмотрения вопроса об ортотопической трансплантации печени, а в некоторых случаях и комплексной трансплантации, которая может быть даже расширена до трансплантации нескольких органов (легкое, сердце-легкое) [22].

3 Рак

У лиц, страдающих МВ, отмечается повышенный риск злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, особенно в области пищевода и желудка, тонкой кишки, ободочной кишки и билиарного дерева [23, 24].

После того как многочисленные сообщения о конкретных случаях указали на повышенную частоту развития злокачественных новообразований ободочной кишки у пациентов, страдающих МВ, Неглиа и соавт. (Neglia et al.) представили данные о повышенной частоте развития злокачественных новообразований ободочной кишки в двух когортах пациентов — одной из Европы (1992) и одной из Северной Америки (1985–1992) [25, 26]. Риск рака часто оценивают посредством вычисления стандартизованного отношения заболеваемости (SIR), которое является мерой относительного риска и определяется как отношение между наблюдаемым числом случаев развития рака к ожидаемому количеству случаев заболевания раком. При недавнем анализе Регистра получены данные, подтверждающие более ранние исследования, с использованием 20-летнего периода наблюдения [24]. Риск развития рака ободочной кишки повышен (SIR = 6,2; доверительный интервал (ДИ) при уровне значимости 95 % — от 4,2 до 9,0). Несколькими важными результатами этого исследования являлись: отсутствие повышенного риска развития рака прямой кишки; кажущийся больший риск у мужчин, чем у женщин; заметно более высокий риск в популяции взрослых старшего возраста (более 30 лет), чем в группе субъектов в возрасте 20–29 лет; выраженное повышение риска рака кишечника после трансплантации (SIR = 30,1; ДИ 95 % — от 15,8 до 52,2). При сравнении этого повышенного риска с другими популяциями, имеющими риск развития рака кишечника, SIR для субъекта с семейным анамнезом рака ободочной кишки при наличии заболевания у родственников первой степени составляет 2,2 (ДИ 95 % — от 2,1 до 2,4), а для лица, родной брат или сестра которого страдает раком ободочной кишки, — 2,0 (ДИ 95 % — от 1,8 до 2,3) [27].

При МВ имеет место повышенный риск развития злокачественного новообразования пищевода, желудка и тонкой кишки. Однако редкие случаи развития рака в небольшой популяции (например, в популяции взрослых пациентов, страдающих МВ), в которой риск представляется высоким (большое значение SIR), могут подтверждать повышенный риск, но затрагивать только очень малое число лиц, поскольку заболеваемость такой формой рака является редкой [28]. Свидетельства повышенной частоты развития злокачественного новообразования гепатобилиарной системы у пациентов с МВ менее достоверны, несмотря на опубликованные сообщения о случаях гепатоцеллюлярного рака и рака поджелудочной железы; однако большинство данных подтверждают повышенный риск холангиокарциномы [24]. Что касается онкологических заболеваний органов, отличных от

ЖКТ, у пациентов, которым не проводили трансплантацию органов, то общий риск развития рака у пациентов, страдающих МВ, сходен с фоновым риском [24].

Примечательно то, что исследование показало повышенный риск тестикулярного рака и лимфоидного лейкоза и пониженный риск заболевания злокачественной меланомой у пациентов, страдающих МВ, по сравнению с общей популяцией [24]. Помимо вариантов, описанных выше, исследования четко показали специфические формы рака у пациентов, страдающих МВ, перенесших трансплантацию, включая злокачественные новообразования кожи, гинекологические онкологические заболевания (у женщин) и лимфопролиферативное заболевание после трансплантации [29–32].

В одноцентровом исследовании было выявлено значимое увеличение облучения в результате диагностической визуализации в течение 17-летнего периода с начала 1990-х гг. Это может быть важным, поскольку пациенты живут дольше и получают более высокую дозу облучения в течение жизни [33].

3.1. Скрининг на злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта

Скрининг на рак кишечника в общей популяции снижает заболеваемость и смертность от колоректального рака [34]. Имеется несколько тестов для выявления и обеспечения возможности последующего удаления предраковых новообразований (полипов) и ранних скрытых форм рака, включающих исследования кала (например, пробы на скрытую кровь в кале), структурные исследования (например, колоноскопию, сигмоидоскопию) или визуализацию (например, клизмы с барием или КТ-колонография) [35].

Роль скрининга на колоректальный рак при МВ не доказана, и у пациентов анализы кала могут быть ложноположительными вследствие появления небольшого количества крови в стуле. В частности, роль скрининга методом колоноскопии также не доказана; однако в некоторых центрах эту процедуру предлагают всем пациентам в возрасте старше 40 лет, а также пациентам более молодого возраста, в отношении которых рассматривается возможность трансплантации. Вероятно, роль скрининга возрастет по мере увеличения возраста пациентов, которым проводится трансплантация [36, 37]. Адекватная подготовка кишечника перед колоноскопией может представлять трудности и потребовать разработки специфических процедур при МВ (т. е. более интенсивной подготовки кишечника), поскольку сообщалось, что очищения кишечника недостаточно [28].

Пациенты с персистирующими и необъяснимыми симптомами со стороны верхнего отдела желудочно-кишечного тракта должны пройти обследование методом эндоскопии верхнего отдела ЖКТ. Любой пациент с пищеводом Барретта должен пройти скрининг на предмет выявления аденокарциномы пищевода согласно рекомендации гастроэнтеролога. У взрослых с заболеванием печени, обусловленным МВ, рекомендуется проведение регулярного обследования брюшной полости [19], поддерживаемого ежегодным выполнением тестов для оценки функции печени и определением профилей свертывания крови (коагулограмма) [20]. У пациентов с циррозом также рекомендуется ежегодно проводить ультразвуковое исследование и определение уровня альфа-фетопротеина с целью скрининга на гепатоцеллюлярный рак [38].

4 Болезни сердечно-сосудистой системы

Болезнь легких остается основной причиной смерти и заболеваемости пациентов, страдающих МВ [39]. Легочное сердце развивается в терминальной фазе болезни; однако признаки легочной гипертензии обнаруживают до 25 % пациентов с тяжелым заболеванием [40]. Недавно были опубликованы согласующиеся результаты относительно эффекта легочной гипертензии на продолжительность жизни до трансплантации [40, 41]. Патологические изменения структуры и функции правого желудочка часто наблюдаются у пациентов с заболеванием легких поздней стадии, но могут присутствовать и на ранних стадиях болезни, хотя их клиническое значение остается неясным [42, 43]. Также сообщалось о диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с тяжелым заболеванием легких [44].

Длительно существующий ассоциированный с МВ сахарный диабет (особенно у субъектов с недостаточным контролем гликемии) может приводить к микрососудистым осложнениям [45]. До настоящего времени о макрососудистых осложнениях, включая ишемическую болезнь сердца, сообщалось нечасто; однако такая ситуация может возникнуть в будущем по мере увеличения продолжительности жизни. Недавние данные из регистра подтверждают улучшение состояния питания взрослых, страдающих МВ, и даже некоторые вызывающие беспокойство признаки ожирения! Например, медиана индекса массы тела мужчин,

страдающих МВ, в возрасте старше 30 лет приближается в верхней границе диапазона массы тела здоровых людей (20–25 кг/м^2) [46].

Недавно были документированы признаки гиперлипидемии в популяции взрослых пациентов, страдающих МВ. Повышенные уровни липидов крови отмечались у 24 % пациентов с недостаточностью поджелудочной железы и у 43 % пациентов с достаточной функцией поджелудочной железы, причем с большей вероятностью они наблюдались у субъектов с избыточным весом или ожирением [47]. Важно то, что, как было установлено, с возрастом уровни общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности повышаются [48]. Роль скрининга не подтверждена и требует проведения проспективного исследования, хотя скрининг был бы необходим у лиц старшего возраста, страдающих МВ (например, старше 40 лет), у которых имеются другие обычные факторы риска сосудистых заболеваний (например, семейный анамнез, курение, ожирение, гипертония).

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, включая ишемическую болезнь сердца, коррелировали с хронической обструктивной болезнью легких, даже учитывая курение в анамнезе [49]. Это может быть обусловлено сосудистыми осложнениями состояния на фоне хронического системного воспаления, что также характерно для пациентов, страдающих МВ, у которых имеются хроническая бактериальная инфекция и бронхоэктазы. Сообщалось о признаках повышенной жесткости сосудистой стенки у взрослых, страдающих МВ; они могут быть предвестником появления сосудистых заболеваний у пациентов, живущих в течение длительного времени [50, 51]. В исследовании с участием взрослых, страдающих МВ, у пациентов наблюдалось повышение индекса аугментации (который, как показано, является мерой жесткости сосудов) по сравнению с контрольными лицами, соответствующими по возрасту. Кроме того, исследователи показали, что индекс аугментации увеличивался с возрастом и был выше у пациентов, страдающих диабетом, вызванным МВ [50]. Последствия этих недавно выявленных изменений, возникающих по мере старения популяции лиц, страдающих МВ, неясны. Однако сосудистые осложнения после трансплантации могут возникнуть как обычные осложнения у лиц, живущих в течение длительного времени, когда частой является хроническая почечная недостаточность, а гипертония может осложнить иммуносупрессивную терапию.

5 Сосудистый доступ

Повторные курсы антибиотиков, вводимых внутривенно пациентам, страдающим МВ, потенциально могут привести к ухудшению сосудистого доступа. У взрослых с МВ обычно используются центральные катетеры, вводимые через периферическую вену (PICC), и срединные катетеры, хотя могут потребоваться более постоянные устройства сосудистого доступа (например, устройство типа порта) [52]. Такие ситуации могут осложниться инфекцией, разрывом системы, нарушением целостности кожи и тромбозом [53, 54]. Признаки венозной недостаточности у некоторых пациентов могут быть клинически бессимптомными. Недавно в нескольких исследованиях сообщалось о закупорке верхней полой вены [55, 56]. Лечение тромбоза, возникшего как осложнение использования системы PICC или устройства типа порта, также является непростым и требует тщательной оценки риска увеличения и/или эмболизации тромба и риска геморрагических осложнений, связанных с применением антикоагулянтов или антитромбоцитарных препаратов.

В идеале устройство для долгосрочного сосудистого доступа должно быть удалено в случае тромботического осложнения; это создает новые дилеммы относительно того, где и какого типа устройство следует использовать для будущего сосудистого доступа [56]. Действительно, у пациентов с окклюзией центрального венозного катетера может быть необходимым рассмотреть возможность использования необычных подходов к сосудистому доступу, которые включают устройства типа портов для нижней полой вены, устанавливаемые в венозную систему бедра, и даже артериовенозных шунтов. У пациентов, у которых развивается тромбоз вен, важно исключить состояния гиперкоагуляции. Точная роль оценки тромбофилии перед установкой устройства долгосрочного сосудистого доступа выяснена не до конца, хотя некоторые авторы рекомендуют такую оценку [57–59].

Литература

[1] Quon BS, Aitken ML. Cystic fibrosis: what to expect now in the early adult years. Paediatr Respir Rev 2012; 13: 206–14.

[2] Merkel PA. Rheumatic disease and cystic fibrosis. Arthritis Rheum 1999; 42: 1563–71.

[3] Jayakar BA, Abelson AG, Yao Q. Treatment of hypertrophic osteoarthropathy with zoledronio acid: case report and review of the iterature. Semin Arthritis Rheum 2011; 41: 291–6.

[4] Thornton J, Rangaraj S. Anti-inflammatory drugs and analgesics for managing symptoms in people with cystic fibrosis-related arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2012; 3: CD006838.

[5] Sendzik J, Lode H, Stahlmann R, Quinolone-induced arthropathy: an update focusing on new mechanistic and clinical data. Int J Antimicrob Agents 2009; 33: 194–200.

[6] Andersen HO, Hjelt K, Waever E, et al. The age-related incidence of meconium ileus equivalent in a cystic fibrosis population: the impact of a high energy intake. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1990; 11: 355–60.

[7] Dik H, Nicolai JJ, Schipper J, et al. Erroneous diagnosis of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis: clinical impact of abdominal ultrasonography. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995; 7: 27–81.

[8] Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, et al. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. J Cystic Fibros 2011; 10(Suppl 2): S24–S28.

[9] Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Agguridaki C, etal. Longitudinal follow-up of exocrine pancreatic function in pancreatic sufficient cystic fibrosis patients using the fecal elastase-1 test. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 36: 474–8.

[10] De Boeck K, Weren M, Proesmans M, et al. Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. Pediatrics 2005; 115: e463–9.

[11] Durno C, Corey M, Zielenski J, et al. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. Gastroenterology 2002; 123: 1857–64.

[12] Ooi CY, Dorfman R, Cipolli M, et al. Type of *CFTR* mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis. Gastroenterology 2011; 140: 153–61.

[13] Esterly JR, Oppenheimer EH. Observations in cystic fibrosis of the pancreas. I. The gallbladder. Bull Johns Hopkins Hosp 1962; 110: 247–55.

[14] Stern RC, Rothstem FC, Doershuk CF. Treatment and prognosis of symptomatic gallbladder disease in patients with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1986; 5: 35–40.

[15] Modolell I, Alvarez A, Guarner L, et al. Gastrointestinal, liver, and pancreatic involvement in adult patients with cystic fibrosis. Pancreas 2001; 22: 395–9.

[16] Bahmanyar S, Ekbom A, Askling J, et al. Cystic fibrosis gene mutations and gastrointestinal diseases. J Cyst Fibros 2010; 9: 288–91.

[17] Colombo C, Bertolini E, Assaisso ML, et al. Failure of ursodeoxycholic acid to dissolve radiolucent gallstones in patients with cystic fibrosis. Acta Paediatr 1993; 82: 562–5.

[18] Cogliandolo A, Patania M, Curró G, et al. Postoperative outcomes and quality of life in patients with cystic fibrosis undergoing laparoscopic cholecystectomy: a retrospective study. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2011; 21: 179–83.

[19] Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999; 28(Suppl 1): S1–13.

[20] Debray D, Kelly D, Houwen R, et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. J Cyst Fibros 2011; 10(Suppl 2): S29–36.

[21] Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. Cochrane Database Syst Rev 2014; 12: CD000222.

[22] Rowland M, Gallagher C, Gallagher CG, et al. Outcome in patients with cystic fibrosis liver disease. J Cyst Fibros 2015; 14: 120–6.

[23] Maisonneuve P, FitzSimmons SC, Neglia JP, et al. Cancer risk in nontransplanted and transplanted cystic fibrosis patients: a 10-year study. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 381–7.

[24] Maisonneuve P, Marshall BC, Knapp EA, et al. Cancer risk in cystic fibrosis: a 20-year nationwide study from the United States. J Natl Cancer Inst 2013; 105: 122–9.

[25] Neglia JP, FitzSimmons SC, Maisonneuve P, et al. The risk of cancer among patients with

cystic fibrosis. Cystic Fibrosis and Cancer Study Group. N Engl J Med 1995; 332: 494–9.

[26] Neglia JR Wielinski CL, Warwick WJ. Cancer risk among patients with cystic fibrosis. J Pediatr 1991; 119: 764–6.

[27] Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. Eur J Cancer 2006; 42: 216–27.

[28] France MW, Bell SC. Gastrointestinal malignancy in cystic fibrosis. CML Cystic Fibrosis 2014; 4: 1–14.

[29] Dugue PA, Rebolj M, Garred R Lynge E. Immunosuppression and risk of cervical cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2013; 13: 29–42.

[30] Hall EC, Pfeiffer RM, Segev DL, et al. Cumulative incidence of cancer after solid organ transplantation. Cancer 2013; 119: 2300–8.

[31] Kremer BE, Reshef R, Misleh JG, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder after lung transplantation: a review of 35 cases. J Heart Lung Transplant 2012; 31: 296–304.

[32] Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. J Am Acad Dermatol 2011; 65: 263–79.

[33] O'Connell OJ, McWilliams S, McGarrigle A, et al. Radiologic imaging in cystic fibrosis: cumulative effective dose and changing trends over 2 decades. Chest 2012; 141: 1575–83,

[34] U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2008; 149: 627–37.

[35] Lieberman D. Colon cancer screening and surveillance controversies. Curr Opin Gastroenterol 2009; 25: 422–7.

[36] Meyer KC, Francois ML, Thomas HK, et al. Colon cancer in lung transplant recipients with CF: increased risk and results of screening. J Cyst Fibros 2011; 10: 366–9.

[37] Plant BJ, Goss CH, Plant WD, et al. Management of co-morbidities in older patients with cystic fibrosis. Lancet Respir Med 2013; 1: 164–74.

[38] Salgia R, Singal AG. Hepatocellular carcinoma and other liver lesions. Med Clin North Am 2014; 98: 103–18.

[39] O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. Lancet 2009; 373: 1891–904.

[40] Belle-van Meerkerk G, Cramer MJ, Kwakkel-van Erp JM, et al. Pulmonary hypertension is a mild comorbidity in end-stage cystic fibrosis patients. J Heart Lung Transplant 2013; 32: 609–14.

[41] Venuta F, Tonelli AR, Anile M, et al. Pulmonary hypertension is associated with higher mortality in cystic fibrosis patients awaiting lung transplantation. J Cardiovasc Surg 2012; 53: 817–20.

[42] Bano-Rodrigo A, Salcedo-Posadas A, Villa-Asensi JR, et al. Right ventricular dysfunction in adolescents with mild cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2012; 11: 274–80.

[43] Ionescu AA, Ionescu AA, Payne N, et al. Subclinical right ventricular dysfunction in cystic fibrosis. A study using tissue Doppler echocardiography. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1212–8.

[44] Koelling TM, Dec GW, Ginns LC, et al. Left ventricular diastolic function in patients with advanced cystic fibrosis. Chest 2003; 123: 1488–94.

[45] Moran A, Dunitz J, Nathan B, et al. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. Diabetes Care 2009; 32: 1626–31.

[46] Cystic Fibrosis Australia 2012. 15th Annual Report from the Cystic Fibrosis Data Registry. Sydney: Cystic Fibrosis Australia; 2013.

[47] Rhodes B, Nash Ep Tullis E, et al. Prevalence of dyslipidemia in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2010; 9: 24–8.

[48] Coderre L, Fadainia C, Belson L, et al. LDL-cholesterol and insulin are independently associated with body mass index in adult cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros 2012; 11: 393–7

[49] Macnee W, Maclay J, McAllister D. Cardiovascular injury and repair in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2008; 5: 824–33.

[50] Hull JH, Garrod R, Ho TB, et al. Increased augmentation index in patients with cystic fibrosis. Eur Respir J 2009; 34: 1322–8.

[51] Hull JH, Garrod R, Ho TB, et al. Dynamic vascular changes fol-

lowing intravenous antibiotics in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2013; 12: 125–9.

[52] A-Rahman AK, Spencer D. Totally implantable vascular access devices for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2012; 5: CD004111.

[53] Batacchi S, Zagli G, Braccini G, et al. Totally implantable vascular access devices in adult patients for cystic fibrosis management. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 133–4.

[54] Dal Molin A, Di Massimo DS, Braggion C, et al. Totally implantable central venous access ports in patients with cystic fibrosis: a multicenter prospective cohort study. J Vase Access 2012; 13: 290–5.

[55] Garwood S, Flume PA, Ravenel J. Superior vena cava syndrome related to indwelling intravenous catheters in patients with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2006; 41: 683–7.

[56] Smith D, Reid D, Slaughter R, et al. Superior vena cava obstruction due to total implantable venous access devices in cystic fibrosis: case series and review. Respir Med CME 2011; 4: 99–104.

[57] Balfour-Lynn IM, Malbon K, Burman JF et al. Thrombophilia in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2005; 39: 306–10.

[58] Barker M, Thoenes D, Dohmen H, et al. Prevalence of thrombophilia and catheter-related thrombosis in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2005; 39: 156–61.

[59] Williams V, Griffiths AB, Yap ZL, et al. Increased thrombophilic tendency in pediatric cystic fibrosis patients. Clin Appl Thromb Hemost 2010; 16: 71–6.

ГЛАВА 6

Осложнения при лечении

Martin Walshaw,
Thomas O.F. Wagner

Введение

С течением времени появляется все большее число средств для лечения осложнений муковисцидоза (МВ), включая лекарственные препараты, которые часто назначают в больших дозах на длительный период и не по стандартным утвержденным показаниям. С увеличением продолжительности жизни пациенты, страдающие МВ, все в большей степени подвергаются повторному воздействию этих часто токсичных препаратов, что увеличивает вероятность развития осложнений, обусловленных лечением, по мере того как человек с диагнозом МВ становится старше.

Лекарства, применяемые для лечения МВ, могут быть грубо разделены на следующие группы: противомикробные препараты, противовоспалительные средства, бронходилататоры,

средства, способствующие пищеварению, и питательные вещества, а также препараты, способствующие удалению мокроты. Новой и быстро развивающейся областью терапии является группа препаратов, именуемых «мутационноспецифическими» или «геномодулирующими» лекарственными средствами. В настоящей главе рассматривается потенциальная возможность развития осложнений при приеме каждой из этих групп препаратов, при этом особое внимание уделено осложнениям, специфическим для МВ, а не подробному обсуждению побочных эффектов и/или осложнений, обычно наблюдаемых у любых пациентов.

1 Противомикробные препараты, применяемые при МВ

Антибиотикотерапия является краеугольным камнем лечения МВ, поскольку большинство пациентов становятся жертвами дыхательной недостаточности, вызванной повторными и трудно поддающимися лечению инфекциями (обострения болезни легких), которые часто реагируют только на длительные курсы внутривенной терапии. Лечение осложняется тем, что у пациентов, страдающих МВ, метаболизм лекарственных средств осуществляется по-другому; у них наблюдается больший объем распределения [1] и более высокая скорость выведения [2], чем у больных, не имеющих диагноза МВ; это означает, что препараты, вводимые внутривенно, часто приходится назначать в более высоких дозах и на более длительные периоды, что увеличивает возможность развития побочных эффектов.

Все антибиотики обладают известными побочными эффектами, которые включают аллергические реакции, но они также могут приводить к идиосинкразическим и непрогнозируемым реакциям (табл. 1). Возможность развития аллергической реакции на конкретный антибиотик возрастает при повторном назначении, и со временем у некоторых пациентов возникает непереносимость большинства классов антибиотиков, что делает лечение проблематичным. Реакции гиперчувствительности наиболее часто наблюдаются при применении бета-лактамных антибиотиков, вводимых внутривенно, и десенсибилизация оказывает лишь ограниченный эффект [3]. Однако один и тот же антибиотик часто может быть введен другим путем (например, ингаляционным) без проявлений непереносимости [4]. Некоторые антибиотики оказывают прямые токсические эффекты, что может приводить к необратимому повреждению органов, если эти препараты применяют в течение длительного времени. Такие препараты принадлежат главным образом к группе аминогликозидов.

Таблица 1. Частые побочные эффекты вводимых внутривенно антибиотиков, применяемых при МВ

Лекарство	Побочные эффекты
Аминогликозиды	Нефротоксичность, ототоксичность
Цефтазидим	Сыпь, реакции гиперчувствительности, головная боль, желудочно-кишечное расстройство
Азтреонам	Сыпь, патологические изменения крови, гепатит, холестаз, желудочно-кишечное расстройство
Меропенем	Кожные реакции, патологические изменения крови, головная боль, желудочно-кишечное расстройство
Коломицин	Нейротоксичность, нарушения зрения, вазомоторная нестабильность, нефротоксичность
Тейкопланин	Желудочно-кишечное расстройство, реакции гиперчувствительности
Флуклоксациллин	Сыпь, холестаз, желудочно-кишечное расстройство
Ванкомицин	Нефротоксичность, ототоксичность, патологические изменения крови
Цефотаксим	Желудочно-кишечное расстройство, головная боль, аллергические реакции, патологические изменения крови
Тикарциллин	Сыпь, гепатит, холестаз, желудочно-кишечное расстройство
Фосфомицин	Электролитные нарушения
Амоксициллин + клавулановая кислота	Желудочно-кишечное расстройство, холестаз, сыпь
Пиперациллин + тазобактам	Реакции гиперчувствительности, сыпь, желудочно-кишечное расстройство, патологические изменения крови

1.1. Аминогликозиды

Аминогликозиды представляют собой мощные бактерицидные антибиотики, которые часто используют при лечении инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами. Многие из них обладают высокой эффективностью в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, довольно дешевы по сравнению с другими классами антибиотиков и широко используются при МВ. Они являются жиро- и водорастворимыми молекулами, которые слабо всасываются в кишечнике, но при внутривенном введении отмечается их быстрое распределение, и пиковые уровни в сыворотке достигаются в течение 30 минут. Активность связана с пиковыми уровнями и «постантибиотическим» эффектом (продолжение бактерицидного действия, когда лекарство более не поддается обнаружению). Однако поскольку у пациентов, страдающих МВ, наблюдается ускоренный почечный клиренс и модифицированная фармакокинетика [1], для достижения терапевтических концентраций необходимо назначать высокие дозы внутривенно вводимых аминогликозидов (до 10 мг/кг веса в сутки), что увеличивает возможность развития побочных эффектов. Для снижения такого риска при терапии аминогликозидами необходим обязательный контроль уровней лекарства в сыворотке.

1.1.1. Токсическое воздействие на почки

Аминогликозиды слабо связываются с белками плазмы и элиминируются через почки посредством клубочковой фильтрации. До 15 % отфильтрованной дозы реабсорбируется проксимальным канальцем с помощью насыщаемого механизма, что при превышении его возможностей приводит к нарушению функции лизосом за счет связывания с мембранами щеточной каймы с последующим апоптозом клеток. Нефротоксичность аминогликозидов является дозолимитирующим свойством, и, к сожалению, токсические уровни близки к терапевтическому диапазону. Они могут вызвать острое повреждение почек. Хотя такие эпизоды редко наблюдают при ингаляционной терапии [5], их относительно часто отмечают при внутривенном введении [6, 7]. Повторное применение аминогликозидов также коррелирует с хронической почечной недостаточностью, поскольку количество нефронов определено генетически (у человека в среднем 1 миллион на почку), и поврежденные нефроны не могут регенерировать (нефрогенез завершается к 36 неделям беременности). Исследования показали

корреляцию между пожизненным применением аминогликозидов и ухудшением функции почек [6]. В прошлом, особенно в педиатрии, часто практиковалась стандартная терапия антисинегнойными антибиотиками, включая аминогликозид, которые вводили внутривенно через каждые три месяца, пытаясь поддержать функцию легких и предотвратить обострения болезни легких. Это увеличивало экспозицию указанным токсичным препаратам в течение жизни и обусловливало риск более интенсивного развития устойчивости [8]. При большей продолжительности жизни пациентов такая практика является очень спорной, в частности ,поскольку не было определенно показано, что она обеспечивает дополнительное преимущество по сравнению с более реактивным подходом (т. е. лечение только при возникновении обострения болезни легких) [9], и поскольку такая практика может коррелировать с более высокой смертностью [10].

У разных аминогликозидов токсичность варьируется. Например, гентамицин, ранее часто использовавшийся в педиатрической практике для лечения МВ, является более нефротоксичным, чем другие аминогликозиды. Его структура (два аминосахара, соединенных с гексозным ядром) уменьшает его способность всасываться, и его последующее накопление усиливает некроз канальцев и в конечном итоге — нарушение функции почек [11]. Его не следует применять у пациентов, страдающих МВ, для которых предпочтителен тобрамицин.

Стратегии для уменьшения нефротоксических эффектов аминогликозидов включают изменение схем назначения и/или одновременное применение ренопротективных препаратов. Что касается выбора доз, то увеличение интервала между введениями снижает базальные уровни аминогликозидов в сыворотке и накопление лекарства в почке, при этом теоретически по-прежнему сохраняется возможность достижения высоких пиковых уровней в сыворотке и постантибиотического эффекта для усиления уничтожения бактерий [12]. В одном исследовании показано, что менее частое введение препарата в течение суток так же эффективно, как и назначение три раза в сутки [13], при меньшей выраженности острого повреждения почек у детей (на основании маркеров в моче) [14]. Что касается ренопротекторной терапии, то средства, которые конкурируют за места связывания в почках, могут уменьшить токсические эффекты аминогликозидов, вводимых внутривенно. Одним из таких лекарств является фосфомицин (1,2-эпоксипропилфос-

фоновая кислота), который хорошо переносится пациентами, страдающими МВ [15], но еще не нашел широкого применения во многих центрах лечения МВ; препарат также обладает дополнительным преимуществом в виде наличия выраженного антисинегнойного эффекта. Ранее проведенное исследование показало, что он уменьшает острое повреждение почек при использовании одновременно с вводимым внутривенно тобрамицином для лечения обострений при МВ [16].

1.1.2. Токсические эффекты, вызывающие вестибулокохлеарные нарушения

Аминогликозиды захватываются большинством типов клеток во внутреннем ухе и могут вызывать вестибулокохлеарные нарушения. Точный механизм остается неизвестным, но, вероятно, он связан с процессом окисления. Значимые уровни в сыворотке наблюдаются при внутривенной терапии, тогда как при ингаляции препаратов отмечены редкие случаи осложнений, вызванных вестибулярными [17] и преходящими кохлеарными (шум в ушах) [18] нарушениями. При внутривенном введении лекарств острые вестибулярные эффекты (головокружение) коррелируют с высокими пиковыми уровнями; по этой причине внутривенные болюсные инъекции следует выполнять в течение нескольких минут. Повреждение улитки развивается медленнее и незаметно и является необратимым, причем вначале оно приводит к потере слуха на высокие частоты. Хотя показатели заболеваемости не определены, аудиометрия на высоких частотах и измерение отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения у детей указывают на то, что данными нарушениями могут страдать до 21 % пациентов [19], хотя в других исследованиях эффект не был подтвержден [20]. У некоторых субъектов также может иметь место генетическая предрасположенность к ототоксичности, независимо от их статуса в отношении МВ [21]. Поскольку больные МВ становятся старше, эта проблема требует большего контроля, так как точная заболеваемость в крупных популяциях взрослых неизвестна.

1.2. Коломицин

Коломицин представляет собой катионный циклический полипептид (иногда называемый полимиксином Е). Препарат проявляет бактерицидный эффект в отношении многих грамотрицательных патогенных микроорганизмов, включая *P. aeruginosa*, и резистентность бактерий к нему является низкой, поскольку его уничтожающее действие является преимущественно физико-химическим. Препарат широко используют в ингаляционной форме для подавления хронической псевдомонадной инфекции при МВ, при этом системная абсорбция является очень низкой, и побочные эффекты ограничиваются острой непереносимостью в дыхательных путях. Препарат можно вводить внутривенно в форме коломицина сульфометата, который экскретируется главным образом через почки. Ранние исследования с применением больших доз (до 26 мегаединиц [МЕ] в сутки) показали значимые побочные эффекты в отношении почек и нейротоксические побочные эффекты [22, 23], но в настоящее время при МВ коломицин применяют в намного меньших дозах (до 6 мегаединиц в сутки), при этом острые побочные эффекты обычно являются преходящими [24]. Однако препарат может усиливать нефротоксический эффект аминогликозидов, вводимых внутривенно, и поэтому комбинированную терапию следует проводить с осторожностью.

1.3. Ингаляционные антибиотики

До сих пор в настоящей главе основное внимание уделялось лечению обострений болезни легких антибиотиками, вводимыми внутривенно. Однако ингаляционные (распыляемые) антибиотики являлись основой борьбы с хронической инфекцией, вызванной *P. aeruginosa*, при МВ в течение десятилетий, причем имеются убедительные доказательства их эффективности [18]. Раннее начало длительной антисинегнойной ингаляционной терапии уменьшает потребность во внутривенном введении антибиотиков в целом и поэтому должно снижать токсичность препаратов, вводимых внутривенно (в особенности аминогликозидов) [25]. Также имеются данные, указывающие на то, что они могут быть полезными при лечении острых обострений [26]. Поскольку концентрация лекарства в мокроте значительно выше, чем при внутривенном введении, такой подход является привлекательным, особенно потому, что в данном случае имеет место минимальная системная абсорбция и поэтому меньше вероятность нарушения функции почек.

Но одним из основных недостатков распыляемых препаратов является медленная доставка и другие практические проблемы (например, очистка оборудования), что может значительно повлиять на приверженность к лечению. В настоящее время имеются препараты антисинегнойных антибиотиков коломицина и тобрамицина в виде сухого порошка, которые

обладают преимуществом, состоящим в простоте применения по сравнению с распыляемыми антибиотиками. Показано, что они повышают приверженность к лечению [27]. Побочные эффекты ограничиваются местным раздражением дыхательных путей, и эта форма доставки будет использоваться все шире, по мере того как станут доступными другие разрабатываемые антибиотики.

2 Противовоспалительные препараты

2.1. Стероиды

Противовоспалительный эффект кортикостероидов при поражении легких при МВ хорошо изучен [28]. Несмотря на достаточные свидетельства, подтверждающие гипотезу о том, что стероиды замедляют прогрессирование воспалительного заболевания легких, их длительное применение остается ограниченным по причине развития побочных эффектов (например, остеопороза, ограничения роста, сахарного диабета [29, 30]). В большинстве рекомендаций и руководств не советуют их применять [25, 31], за исключением особых показаний, таких как аллергический бронхопульмональный аспергиллез (АБПА).

2.2. Нестероидные противовоспалительные препараты

Показано, что применение ибупрофена в качестве нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) замедляет снижение функции легких у детей [32], и его назначение рекомендовано Фондом муковисцидоза у детей (в возрасте 6–17 лет) с объемом форсированного выдоха в 1 секунду более 60 % от прогнозируемого [31]. В самых последних рекомендациях Европейского общества муковисцидоза по наилучшему оказанию помощи был сделан вывод о том, что ибупрофен следует применять только при одновременном специфическом мониторинге [25]. Однако препарат не применяют широко по причине ощутимого беспокойства относительно побочных эффектов, хотя осложнения даже при назначении высоких доз не были значимыми [33]. Важно, что как положительные, так и нежелательные эффекты у взрослых неизвестны, что особенно важно, поскольку у взрослых в целом наблюдается высокая частота осложнений, связанных с применением НПВП (например, побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта и почек).

2.3. Азитромицин

Показано, что азитромицин оказывает положительное влияние у пациентов, страдающих МВ, вероятно, в результате комбинированного эффекта на инфекцию и воспаление. Известно, что у пациентов с хронической инфекцией, вызванной *P. aeruginosa*, поддерживающая терапия азитромицином в низких дозах улучшает функцию легких и уменьшает частоту и выраженность обострений заболевания легких [34]; и препарат рекомендован в качестве стандартного лечебного средства [25]. Даже при отсутствии инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, наблюдали положительный эффект, состоявший в уменьшении частоты и выраженности обострений [35], хотя результаты тестов для оценки функции легких остались без изменения. Сохраняется обеспокоенность относительно длительности эффекта и индуцирования устойчивости других бактерий, но эти вопросы до настоящего времени не были достаточно обоснованы клиническими данными [36].

3 Препараты для уменьшения образования слизи / облегчения удаления мокроты

Поскольку слизистый секрет повышенной вязкости вносит значительный вклад в болезнь легких при МВ, препараты для устранения этого симптома и/или облегчения удаления мокроты являются неотъемлемой частью терапии МВ. Распыляемая дорназа альфа (ДНаза) доступна в течение более 20 лет, и до настоящего времени не отмечено случаев развития специфических осложнений, связанных с возрастом или длительностью лечения. Другие средства, такие как распыляемый гипертонический солевой раствор и ингаляционный маннитол, разработаны относительно недавно.

3.1. ДНКаза

Дорназа альфа обладает доказанным муколитическим и противовоспалительным эффектом и улучшает функцию легких у пациентов, страдающих МВ. Препарат обычно хорошо переносится, не связан со значимым числом долгосрочных осложнений, обусловленных лечением, и безопасен как для детей, так и для взрослых [37].

3.2. Осмотические препараты — гипертонический солевой раствор и маннитол

Дыхательные пути при МВ дегидратированы, и поэтому ингаляция гипертонических препаратов уве-

личивает содержание воды в слое жидкости на поверхности дыхательных путей, что приводит к улучшению мукоцилиарного клиренса. Показано, что гипертонический солевой раствор (7 %) [38] и маннитол [39] являются эффективными, и эти препараты широко используют по причине их эффективности, а также отчасти — из-за низкой стоимости лечения ими. Оба препарата имеются в ингаляционной форме, но их следует применять только после предварительного использования бронходилататора, поскольку они могут действовать как вещества, раздражающие бронхи. Сначала необходимо провести исследование переносимости [25].

4 Другие препараты

4.1. Бронходилататоры

Для лечения пациентов, страдающих МВ, регулярно применяют бронходилататоры всех типов, хотя имеется мало свидетельств относительно их терапевтической или прогностической ценности [40]. О долгосрочных осложнениях, специфических для МВ, не сообщалось. Появляются новые данные, которые указывают на то, что могут быть полезны препараты, воздействующие на мускариновые рецепторы, такие как тиотропий [41].

4.2. Средства, способствующие пищеварению, и питательные вещества

У пациентов с недостаточностью поджелудочной железы используют панкреатические ферменты в больших дозах. Крайне высокие дозы могут коррелировать с развитием фиброзирующей колонопатии — редкого, но угрожающего клинического состояния, не реагирующего на простое уменьшение дозы [42]. Его можно предотвратить, если не превышать общую дозу ферментов, равную 10 000 липазных единиц/кг/сут [43]. У пациента, получающего неадекватную дозу, может возникнуть осложнение в форме синдрома дистальной кишечной непроходимости — состояния, вызываемого сгустившимся фекальным веществом, частично или полностью закупоривающим кишку [44]. Другие аспекты лечения, касающиеся питания, включают дополнительное назначение жирорастворимых витаминов (A, D, E и K); все эти препараты очень хорошо переносятся, и подтвержденные специфические долгосрочные осложнения отсутствуют. Вероятно,

наиболее признанной проблемой является прием недостаточной дозы по причине слабой приверженности к лечению, что является проблемой, которая относится ко всем возрастным группам.

5 Новые средства и возникающие проблемы

5.1. Мутационноспецифические препараты

Долгосрочные осложнения, связанные с этой новой группой препаратов, пока невозможно полностью описать. Ивакафтор представляет собой первый и в настоящее время единственный препарат в данной группе, который подлежит лицензированию. Имеются данные по его безопасности и эффективности в течение до 144 недель у пациентов, несущих по крайней мере одну мутацию *G551D*, что указывает на устойчивую эффективность и хорошую переносимость до этого момента времени [45]. Рекомендован мониторинг уровней печеночных ферментов в сыворотке через 1 месяц после начала лечения ивакафтором, через каждые 3 месяца в течение первого года и затем — один раз в год.

5.2. Возникающие проблемы

Имеется мало данных касательно межлекарственных взаимодействий, специфических для популяции пациентов, страдающих МВ, хотя применяемые высокие дозы некоторых препаратов могут коррелировать с повышенным риском осложнений. Общей философией при МВ всегда являлось добавление нового средства к уже используемым препаратам. Положительные или отрицательные взаимодействия не всегда возможно прогнозировать, хотя синергический эффект некоторых антибиотиков является примером, когда дополнительные лекарственные препараты приносят пользу. Однако фиксируются случаи, когда такая философия может привести к неблагоприятному эффекту. Например, в недавнем ретроспективном исследовании было выявлено потенциальное взаимодействие между распыляемым тобрамицином и азитромицином, принимаемым внутрь, проявляющееся в снижении эффективности [46]. Другим примером является все более широкое использование триазолов для лечения грибковых заболеваний. Известно, что триазолы взаимодействуют с ингаляционными кортикостероидами и потенциально могут вызвать недостаточность надпочечников, по-

этому при широком применении ингаляционных кортикостероидов это осложнение рискует стать более распространенным [47, 48]. Наконец, хотя новая эра препаратов, применяемых при специфических мутациях, является очень перспективной, ранние данные, полученные *in vitro*, указывают на возможность существования значимых межлекарственных взаимодействий при длительном лечении. Сведения, полученные при изучении первичного респираторного эпителия человека, показали, что длительное лечение ивакафтором аннулирует эффект лумакафтора (исследуемый мутационноспецифический препарат) в культурах, гомозиготных по *F508del* [49]. Это и другие доклинические исследования показывают, что длительное лечение комбинацией мутационноспецифических препаратов может дать непредвиденные и непрогнозируемые результаты [50].

Заключение

За последние несколько десятилетий арсенал средств для лечения МВ колоссально расширился, что привело к значимому увеличению продолжительности жизни пациентов. Этот положительный эффект принес с собой новый комплекс проблем, включающий увеличение частоты осложнений, вызванных лекарствами, межлекарственных взаимодействий и лечебной нагрузки. В эру препаратов, применяемых при специфических мутациях, может существовать реальная возможность уменьшить лечебную нагрузку и бросить вызов философии добавления новых лекарств к уже используемым препаратам; однако этот уровень еще не достигнут. Между тем разумное применение препаратов, имеющихся в настоящее время, и тщательный мониторинг на предмет развития побочных эффектов, вызванных лекарствами, будут продолжать оставаться приоритетами.

Литература

[1] Touw DJ. Clinical pharmacokinetics of antimicrobial drugs in cystic fibrosis. Pharm World Sci 1998; 20: 149–60.

[2] Jusko WJ, Mosvich LL, Gerbracht LM, et al. Enhanced renal excretion of dicloxacillin in patients with cystic fibrosis. Pediatrics 1974; 56: 1038–44.

[3] Turvey S, Cronin B, Arnold A, et al. Dioun A. Antibiotic desensitization for the allergic patient: 5 years of experience and practice. Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 92: 426–32.

[4] Peckham D, Whitaker P. Drug induced complications; can we do more? J Cyst Fibros 2013; 12: 547–58.

[5] Hoffmann IM, Rubin BK, Iskandar SS, et al. Acute renal failure in cystic fibrosis: association with inhaled tobramycin therapy. Pediatr Pulmonol 2002; 34: 375–7.

[6] Al-Aloul M, Miller H, Stockton P, et al. Acute renal failure in CF patients chronically infected by the Liverpool epidemic *Pseudomonas aeruginosa* strain (LES). J Cyst Fibros 2005; 4: 197–201.

[7] Al-Aloul M, Miller H, Alapati S, et al. Renal impairment in cystic fibrosis patients due to repeated intravenous aminoglycoside use. Pediatr Pulmonol 2005; 39: 15–20.

[8] Coifu O, Giwercman B, Pedersen SS, et al. Development of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* during two decades of antipseudomonal treatment at the Danish Cystic Fibrosis Centre. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand 1994; 102: 674–80.

[9] Breen L, Aswani N. Elective versus symptomatic intravenous antibiotic therapy for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2012; 7: CD002767.

[10] Elborn JS, Prescott R, Stack B, et al. Elective versus symptomatic antibiotic treatment in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection of the lungs. Thorax 2000; 55: 355–8.

[11] Edson RS, Terrell CL. The aminoglycosides. Mayo Clin Proc 1999; 74: 519–28.

[12] Prayle A, Watson A, Fortnum H, et al. Side effects of aminoglycosides on the kidney, ear and balance in cystic fibrosis. Thorax 2010: 65: 654–6.

[13] Adeboyeku D, Jones AL, HodsonME. Twice vs three-times daily antibiotics in the treatment of pulmonary exacerbations of cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2011; 10: 25–30.

[14] Smyth A, Tan KH, Hyman-Taylor P 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 2005; 365: 573–8.

[15] Mirakhur A, Gallagher MJ, Ledson MJ, et al. Fosfomycin therapy for multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2003; 2: 19–24.

[16] Al-Aloul M, Ledson M, Walshaw MJ. Renoprotective effect of fosfomycin in the treatment of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* in CF. Thorax 2004; 59: 334–6.

[17] Edson RS, Brey RH, McDonald TJ, et al. Vestibular toxicity due to inhaled tobramycin in a patient with renal insufficiency. Mayo Clin Proc 2004; 79: 1185–91.

[18] Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. N Engl J Med 1999; 340: 23–30.

[19] Mulheran M, Degg C, Burr S, et al. Occurrence and risk of cochleotoxicity in cystic fibrosis patients receiving repeated high-dose aminoglycoside therapy. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 2502–9.

[20] Hennig S, McKay K, Vidmar S, et al. Safety of inhaled (Tobi®) and intravenous tobramycin in young children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2014; 13: 428–34.

[21] Conrad DJ, Stenbit AE, Zettner EM, et al. Frequency of mitochondrial 12S ribosomal RNA variants in an adult cystic fibrosis population. Pharmacogenet Genomics 2008; 18: 1095–102.

[22] Price DJE, Graham Dl. Effects of large doses of colistin sulphomethate on renal function. Br Med J 1970; 4: 525–7.

[23] Koch-wester J, Sidel VW, Federman EB, et al. Adverse effects of sodium colistimethate: manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy. Ann Intern Med 1970; 72: 857–68.

[24] Ledson MJ, Gallagher MJ, Cowperthwaite C, et al. Four years' experience of intravenous colomycin in an adult cystic fibrosis unit. Eur Respir J 1998; 12: 592–4.

[25] Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. J Cyst Fibros 2014; 13 Suppl 1: S23–42.

[26] Al-Aloul M, Nazareth D, Walshaw M. Nebulized tobramycin in the treatment of adult CF pulmonary exacerbations. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2014; 27: 299–305.

[27] Harrison MJ, McCarthy M, Fleming C, et al. Inhaled versus nebulised tobramycin: a real world comparison in adult cystic fibrosis (CF). J Cyst Fibros 2014; 13: 692–8.

[28] Cheng K, Ashby D, Smyth R. Oral steroids for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2: CD000407

[29] Scheuing N, Holl RW, Dockter G, et al. Diabetes in cystic fibrosis: multicenter screening results based on current guidelines. PloS One 2013; 8: e81545.

[30] Haworth CS. Impact of cystic fibrosis on bone health. Curr Opin Pulm Med 2010; 16: 616–22.

[31] Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 957–69.

[32] Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, et al. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1995; 332: 848–54.

[33] Lands LC, Stanojevic S. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy for lung disease in cystic fibrosis. Cochrane Database System Rev 2013; 6: CD001505.

[34] Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, et al. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2012;11:CD002203.

[35] Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. JAMA 2010; 303: 1707–15.

[36] Hansen CR, Pressler T, Koch C, et al. Long-term azithromycin treatment of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection; an observational cohort study. J Cyst Fibros 2005;4:35-40.

[37] McKenzie SG, Chowdhury S, Strandvik B, et al. Dornase alfa is well tolerated: data from the epidemiologic registry of cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2007; 42: 928–37.

[38] Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 2006; 354: 229–40.

[39] Aitken ML, Bellon G, De Boeck K, et al. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185: 645–52.

[40] Colombo JL. Long-acting bronchodilators in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2003; 9: 504–8.

[41] Bradley JM, Koker P, Deng Q, et al. Testing two different doses of tiotropium Respimat® in cystic fibrosis: phase 2 randomized trial results. PloS One 2014; 9: e106195.

[42] FitzSimmons SC, Burkhart GA, Borowitz D, et al. High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. N Engl J Med 1997; 336: 1283–9.

[43] Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. J Cyst Fibros 2002; 1: 51–75.

[44] Houwen RH, van der Doef HR Sermet I, et al. Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 50: 38–42.

[45] McKone EF Borowitz D, Drevinek R 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). Lancet Respir Med 2014; 2: 902–10.

[46] Nick JA, Moskowitz SM, Chmiel JF et al. Azithromycin may antagonize inhaled tobramycin when targeting *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. Ann Am Thorac Soc 2014; 11: 342–50.

[47] Skov M, Main KM, Sillesen IB, et al. Iatrogenic adrenal insufficiency as a side-effect of combined treatment of itraconazole and budesonide. Eur Respir J 2002; 20: 127–33.

[48] Gilchrist FJ, Cox KJ, Rowe R, et al. Itraconazole and inhaled fluticasone causing hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2013; 12: 399–402.

[49] Cholon DM, Quinney NL, Fulcher ML, et al. Potentiator ivacaftor abrogates pharmacological correction of *DeltaF508 CFTR* in cystic fibrosis. Sci Transl Med 2014; 6: 246ra96.

[50] Veit G, Avramescu RG, Perdomo D, et al. Some gating potentiators, including VX-770, diminish *DeltaF508-CFTR* functional expression. Sci Transl Med 2014; 6: 246ra97.

ГЛАВА 7

Помощь пациентам, страдающим МВ, в конце жизни

Dorota Sands,
Lieven J. Dupont

Введение

Поражение легких при муковисцидозе является наиболее частой причиной заболеваемости и смертности у людей, страдающих этой болезнью. Такие симптомы, как одышка, беспокойство, кашель и боль, обычно снижают качество жизни, и у пациентов наблюдаются повторные резкие обострения с вариабельным и иногда лишь частичным восстановлением, несмотря на интенсивное лечение. У некоторых пациентов трансплантация легких дает надежду на увеличение продолжительности и качества жизни, но эта надежда зависит от доступности донорского органа,

пригодности реципиента и осложнений после трансплантации. Из-за этих проблем точное прогнозирование продолжительности жизни по времени при МВ остается затруднительным, и большинство пациентов умирают от своей болезни в условиях стационара. Непредсказуемость исходов в будущем может порождать психологический дистресс, тревогу и депрессию, которые в свою очередь вносят дополнительную сложность в обеспечение поддерживающего лечения. В настоящей главе описаны проблемы, связанные с обеспечением эффективной помощи пациентам, страдающим МВ, в конце жизни, и обсуждается мультидисциплинарный подход, необходимый для удовлетворения физических и психологических потребностей пациентов и их семей на этой трудной стадии.

1 Модель оказания помощи в конце жизни

Комплексная модель оказания помощи, нацеленная на поддержание имеющегося физического состояния пациентов, ожидающих донорских органов, при этом также обеспечивающая максимальный положительный эффект разных вариантов паллиативного лечения, могла бы улучшить оказание помощи в конце жизни для пациентов, их семей и медицинских работников. Планирование паллиативной помощи является особенно важным при МВ, поскольку прогнозирование времени смерти представляет исключительные трудности. Пациент и его семья должны получать реалистическую информацию о состоянии здоровья и дальнейших возможных вариантах оказания помощи. Применение терапии, которая приводит к клиническому улучшению, не исключает отдельной стратегии, направленной на облегчение неприятных симптомов. Основными проявлениями, требующими медицинского вмешательства в терминальной фазе болезни, являются одышка, боль, тревога и спутанность сознания. Для пациентов, страдающих МВ, и их семей могут быть полезными непрерывность помощи, ее мультидисциплинарность и концентрация на контролировании симптомов и эмоциональной поддержке, которые являются критериями хорошего подхода к паллиативной помощи. Необходима модель, которая максимально улучшает качество жизни, оцениваемое пациентом, обеспечивает стратегию общения и учитывает комплексные физические и психологические проблемы, но при этом остается гибкой для включения в нее индивидуальных различий.

2 Комплексная паллиативная помощь при МВ

Лечение МВ существенно изменилось за последние 50 лет, при этом увеличилась ожидаемая продолжительность жизни и снизилось бремя болезни. Произошел переход от отношения к МВ как к всегда летальному заболеванию к отношению к нему как к хронической изнурительной болезни, и в настоящее время подготовка к завершению жизни или паллиативная помощь требуют более продуманного подхода [1–3]. Признавая это изменение, следует отдавать себе отчет, что МВ по-прежнему является неизлечимым заболеванием, сокращающим продолжительность жизни. У большинства пациентов, страдающих МВ, наблюдается прогрессирующее ухудшение функции легких с вариабельной скоростью снижения, связанное с рецидивирующими эпизодами обострений, которые лечат антибиотиками, и осложнениями. Средства для лечения МВ направлены на модификацию болезни (замедление или прекращение прогрессирования), исключительно на временное облегчение с уменьшением симптомов и улучшением качества жизни. Лечение также может включать комбинацию обоих подходов. Несмотря на интенсивную схему ежедневной терапии, имеется значительная нагрузка, обусловленная симптомами, и клиническое течение является длительным, вариабельным и непрогнозируемым [4, 5]. Сама природа МВ как болезни с ее повторяющимися циклами «инфекция–лечение–улучшение» означает то, что часто трудно определить ее «конечную стадию». При оказании помощи пациентам, страдающим МВ, кислородотерапию, внутривенное введение антибиотиков и физиотерапию продолжают вплоть до последних дней жизни пациента. Хотя на этой поздней стадии мала вероятность подавления инфекции, лекарства и антибиотики могут по-прежнему назначаться для улучшения отхаркивания мокроты, которая является одной из наиболее изнурительных сторон болезни.

2.1. Когда необходимо начинать паллиативное лечение

У больных МВ во время конечной стадии болезни легких трансплантация легких представляет собой жизнесохраняющий вариант. Однако следует признать, что не все подходят для трансплантации, и доступность органа остается проблемой, которая может помешать своевременно получить трансплантат. Пациенты, ожидающие трансплантации легких, тяжело больны, и у них имеют место высокий

уровень выраженности симптомов и риск погибнуть от МВ, но в то же время они надеются на спасительный трансплантат, что в огромной степени изменяет течение их болезни. У страдающих МВ, которые получают трансплантат, ожидаемая продолжительность жизни ограничивается развитием хронического отторжения, рака и других осложнений [6, 7].

Эти факторы создают комбинированную ситуацию интенсивного лечения и потенциально неопределенного продления жизни, которая уравновешивается оказанием паллиативной помощи и подготовкой к возможной смерти. В результате этого для большинства больных МВ, по-видимому, не подходит упрощенное деление на пациентов, получающих «активное лечение», и пациентов, получающих «паллиативную помощь». Эта трудность в определении терминальной фазы МВ, продолжение активного лечения до наступления смерти и возможность неинвазивной или инвазивной механической вентиляции как переходного периода к трансплантации могут служить барьерами для начала паллиативного лечения с целью облегчения симптомов и поддержки состояния пациента. Если данного больного рассматривают как кандидата для трансплантации, бывает трудно переключить его на проблемы, связанные с окончанием жизни, поскольку психологический подход пациента, его семьи и медицинских работников заключается в «продолжении борьбы» в надежде на трансплантацию, а не на «мирное завершение жизни».

Исследования показали, что лишь небольшому числу пациентов, страдающих МВ, предоставляется возможность выбрать паллиативную помощь, и большинство имеющих диагноз МВ умирают в стационаре [8–10]. Непрогнозируемое течение МВ создает проблемы с выбором подходящего момента времени для обсуждения целей оказания помощи. В докладе по опыту паллиативного лечения в Центре лечения МВ для взрослых в Ньюкасле, Великобритания, рассмотрен 41 случай смерти за 10-летний период. Переход к паллиативной помощи был постепенным у 35 пациентов, состояние которых ухудшалось или которые не подходили для трансплантации. Было выявлено, что обсуждение возможности трансплантации давало возможность рассмотреть и вопросы, связанные с паллиативным лечением и завершением жизни. Хотя 46 % пациентов, описанных в докладе, участвовали в долгосрочной программе паллиативной помощи, у 37 % был отмечен резкий переход от активной терапии к паллиативной в последние 2 дня жизни, что отражает внезапное ухудшение физического состояния,

связанное с болезнью. В этом исследовании отмечено, что неадекватный уровень паллиативной помощи на конечных стадиях болезни может привести к дискомфорту пациента и внести дополнительный вклад в дистресс и степень тяжести утраты для семьи и других пациентов, страдающих МВ. В исследовании был сделан вывод о существовании проблем при переходе к концепции паллиативной помощи, если пациент ожидает трансплантацию легких [11]. Пациенты часто не пишут распоряжения не проводить реанимацию до последних нескольких дней жизни. Многие пациенты продолжают получать препараты, модифицирующие болезнь, вплоть до последних 24 часов жизни [12]. Хотя многие средства, специфические для данной болезни, можно использовать в домашних условиях, большинство пациентов, страдающих МВ, умирают в больнице [13].

В США опрос взрослых пациентов, страдающих МВ, относительно их планов, касающихся лечения на поздней стадии болезни, показал, что 79 % считали удобным поговорить со своим врачом о помощи, которую они желали бы получить, если их состояние станет настолько тяжелым, что они не смогут самостоятельно принимать решения; однако только 28 % клиницистов, занимающихся лечением МВ, выяснили их пожелания. В исследовании рекомендовалось, чтобы усилия по улучшению контакта клинициста со взрослыми пациентами, страдающими МВ, в отношении планирования оказания помощи на поздних стадиях болезни гарантировали, что такое обсуждение станет неотъемлемой частью оказания помощи взрослым пациентам, имеющим диагноз МВ [14]. Качественные опросы выявили сходные проблемы, связанные с отсутствием информации и сложностью поддержания надежды при планировании помощи перед смертью. Надежда и позитивное психологическое состояние были важными для борьбы с болезнью, однако это являлось препятствием для получения информации. Отрицание как стратегия преодоления ситуации приводило к отсутствию подготовки к ухудшению состояния здоровья [15].

Начало бесед относительно оказания помощи в конце жизни не должно рассматриваться как негативный взгляд на МВ или как неудача врачей, занимающихся лечением пациента с МВ [16]. Робинсон и соавт. (Robinson et al.) указали, что начало паллиативной помощи лицам, страдающим МВ, помогает планировать лечение в трудных случаях и поддерживающую терапию для принятия комплексных решений, и авторы сделали вывод о возможности применения паллиативного подхода для

облегчения и контролирования симптомов при сохранении оптимистической стратегии, необходимой для улучшения клинического состояния [2]. В другом исследовании многие больные и их семьи рассматривали трансплантацию и паллиативную помощь как исключающие друг друга, но качественные опросы показали, что врачи, занимающиеся лечением пациентов с диагнозом МВ, верили в двойную модель, где обе формы помощи обсуждаются параллельно, хотя и ощущали определенное противоречие между обеспечением максимального комфорта для пациентов и поддержанием надежды на трансплантацию [15].

2.2. Стратегии оказания помощи

В комплексной модели оказания помощи паллиативное лечение следует начинать на более ранней стадии болезни, специфические препараты, модифицирующие болезнь, и паллиативные средства можно применять параллельно. На более ранней стадии болезни паллиативная помощь может быть объединена с продолжающейся терапией. Назначение средств, которые приводят к клиническому улучшению, не препятствует отдельной стратегии, нацеленной на достижение объективного контроля симптомов [2, 3, 9, 17–20].

Всемирная организация здравоохранения определяет паллиативную помощь как подход, который улучшает качество жизни пациентов и их семей, сталкивающихся с проблемами, обусловленными болезнью, угрожающей жизни; предотвращение и ослабление страданий должны быть обеспечены за счет раннего выявления, точной оценки, обезболивания и облегчения других проблем, включая физические, психосоциальные и духовные [18].

При прогрессировании болезни врачи, оказывающие помощь пациенту с МВ, часто концентрируют внимание на снижении функции легких и оксигенации, что побуждает их интенсифицировать лечение. Терминальную фазу болезни обычно предвещают все более частые и тяжелые обострения, одышка и зависимость от кислородотерапии, все большая трудность отхаркивания мокроты, боль и дискомфорт в грудной клетке. При прогрессировании болезни пациент и семья должны получать реалистическую информацию о состоянии здоровья и дальнейших возможных вариантах лечения. Предварительное планирование конечной фазы жизни и обсуждение желаний пациента будет иметь результатом не только признание им поздней стадии болезни, риска смерти и схем возможного лечения, но и осознание

предела, который может быть достигнут. Также может быть полезным провести специфическую оценку физических симптомов, таких как одышка, кашель, боль, утомляемость и удаление секретов, а также эмоционального влияния этих симптомов, стратегий преодоления ситуации и страхов и опасений в отношении будущего. Ранее планирование оказания помощи в терминальной фазе болезни не только позволит пациенту и семье подготовиться к возможному моменту смерти, но и даст время для принятия таких важных решений, как приведение в порядок своих дел и планирование похорон.

Большая доля паллиативной поддерживающей терапии может быть обеспечена медицинскими работниками, оказывающими помощь пациенту с МВ, в рамках общей паллиативной, но специалисты по паллиативной помощи также могут дать рекомендации, оказать поддержку и позаботиться о пациентах, имеющих особые потребности или являющихся кандидатами для трансплантации легких. Ключевые элементы паллиативной помощи включают ослабление симптомов и дистресса с использованием комбинации лекарственных препаратов и дополнительных мероприятий. Однако подход медицинских работников должен быть направлен на потребности пациентов и их семей, повышение качества жизни, ослабление страданий и признание смерти как нормального процесса естественного завершения жизни. Для удовлетворения индивидуальных потребностей пациентов необходим гибкий подход. Помощь во время терминальной фазы должна быть организована в месте, выбранном пациентом и его семьей (в больнице, хосписе, если это возможно, или дома). Помощь во время терминальной фазы не должна заканчиваться со смертью пациента; психологическая и духовная поддержка должна быть также оказана семьям, пережившим утрату.

Наряду с оказанием помощи с целью облегчения физического состояния персонал должен быть способен сдерживать свой собственный дистресс, чтобы помочь пациентам и их семьям справиться с основными страхами, касающимися смерти, процесса умирания и самоидентификации. Ограниченные исследования, посвященные оказанию помощи при МВ, показывают, что персонал может испытывать значительный дистресс при оказании специфической помощи в конце жизни [16, 19] и что организации, оказывающие помощь при МВ, все в большей степени признают необходимость **предоставлять высококачественную помощь своим пациентам в конце жизни [19].**

3 Паллиативное лечение для ослабления симптомов при МВ

Возможные варианты лечения пациентов с болезнью легких в поздней стадии должны быть оптимизированы с использованием всех значимых аспектов помощи. Например, методики очищения дыхательных путей должны быть адаптированы к потребностям и условиям жизни пациентов, и следует выполнять аэробные упражнения, если это возможно. Распыляемую рекомбинантную человеческую ДНазу можно применять даже у тяжелых больных, попытка использования распыленного гипертонического физиологического раствора также может обеспечить дополнительные преимущества. У пациентов с инфекцией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, стандартной помощью является поддержка ингаляционными антибиотиками, хотя возможные варианты лечения включают небулизацию, часто двумя разными антибиотиками, ежемесячно или раз в два месяца. Острое обострение хронических бактериальных инфекций необходимо быстро лечить по крайней мере двумя различными противомикробными препаратами. У пациентов, страдающих МВ, в очень тяжелом состоянии оптимальная длительность лечения неизвестна, но может намного превышать эмпирически установленный период продолжительностью от 14 до 21 дня. Осложнения со стороны органов дыхания, такие как пневмоторакс и массивное кровохарканье, требуют соответствующего вмешательства и могут побудить к рассмотрению возможности трансплантации легких.

Основными проявлениями, требующими специальной медицинской помощи в терминальной фазе болезни, являются одышка, боль и тревога (табл. 1) [20].

Одышка представляет собой доминирующий симптом, который можно лечить комбинацией лекарственных препаратов, таких как опиаты и бензодиазепины, и нелекарственных средств, таких как придание вертикального положения, использование вентилятора, создающего прохладу, меры контролирования дыхания и успокаивание [21–23]. Морфин и его производные могут быть введены различными путями, соответствующими потребностям пациента (внутрь, трансдермально, сублингвально, подкожно или внутривенно). Морфин также может быть небулизирован, хотя эффективность всасывания лекарства у разных больных варьирует. Ретроспективные исследования показали, что пациенты могут переносить концентрации опиатов, достаточные для купирования одышки без угнетения дыхания, сообщалось также, что внутривенное введение морфина в дозе менее 5 мг в час купирует одышку у большинства страдающих МВ [24]. Опиаты (опиоиды) могут быть скомбинированы с бензодиазепинами, антидепрессантами и антиэметиками в соответствии с индивидуальными потребностями. Паллиативная седация представляет собой контролируемое применение препаратов для ослабления стойких и невыносимых симптомов посредством индуцирования различных уровней бессознательного состояния; целью паллиативной седации является уменьшение страданий, но не ускорение наступления смерти.

Одышка часто связана с тревогой в порочном круге, на этом фоне полезными могут быть методики когнитивно-поведенческой терапии или анксиолитики [25]. Кислород показан при гипоксии, но не приносит пользы пациентам, у которых наблюдается одышка без гипоксии [26].

Таблица 1. Паллиативное лечение для ослабления симптомов с применением лекарственных средств (приведены некоторые лекарственные препараты, назначаемые при часто наблюдаемых симптомах, с указанием безопасных начальных доз, которые требуют титрования для достижения максимально возможного облегчения симптомов при минимальных нежелательных эффектах) и дополнительных мероприятий

ОДЫШКА

- Фармакотерапия
  - Морфин немедленного высвобождения 2,5–10 мг каждые 4 часа перорально по потребности или морфин контролируемого высвобождения 10 мг в сутки перорально (детям 0,2 мг/кг через каждые 4 часа плюс 0,1–0,2 мг/кг/ч перорально по потребности)
  - Лоразепам 500 мкг сублингвально через каждые 6 часов
- В конце жизни
  - Морфин 2,5–5 мг подкожно по потребности или 10–40 мг/сут путем непрерывной подкожной[1]/внутривенной инфузии с титрованием дозы до достижения эффекта

[1] Метод подкожной инфузии является «паллиативным», основанным на принципе «оптимального способа введения»: лекарственные препараты должны вводиться наиболее эффективным, и в то же время наименее болезненным способом. Для проведения подкожной инфузии используется игла-«бабочка» или периферический катетер. Перед введением иглы на место инъекции на 30–60 минут накладывается мазь или пластырь с лидокаином, чтобы сделать инъекцию безболезненной. Максимальный объем подкожной инфузии у детей составляет 2–3 мл в час.

  - (детям 10 мкг/кг/ч плюс болюсная инъекция 10 мкг/кг через каждые 5–10 минут подкожно/внутривенно с титрованием дозы до достижения эффекта)
  - Мидазолам 2,5–5 мг подкожно по потребности или 10–30 мг/сут путем непрерывной подкожной/внутривенной инфузии с титрованием дозы до достижения эффекта (детям 0,1–0,3 мг/кг через каждые 4 часа подкожно или 1 мкг/кг/мин плюс 1 мкг/кг через каждые 15 минут путем непрерывной подкожной/внутривенной инфузии с титрованием дозы до достижения эффекта)
- Дополнительные мероприятия
  - Кислород при гипоксии
  - Пульмонологическая реабилитация
  - Поддерживающее оборудование (например, инвалидное кресло или механическое устройство для перемещения людей вверх и вниз по лестнице)
  - Отвлечение
  - Подбадривание
  - Вентилятор, создающий прохладу
  - Когнитивно-поведенческая терапия

КАШЕЛЬ

- Кодеина фосфат 15 мг через каждые 6 часов перорально по потребности
- Морфин (немедленное высвобождение) 2,5–10 мг через каждые 4 часа перорально по потребности или морфин (модифицированное высвобождение) 10–20 мг в сутки перорально

МОКРОТА

- Удаление
  - Небулизированный 0,9–7 % раствор хлорида натрия через каждые 6 часов
  - Физиотерапия для удаления мокроты
  - Неинвазивная вентиляция легких во время физиотерапии
- Подавление
  - Пластырь с гиосцином гидробромидом 1 мг через каждые 72 часа трансдермально

- Конец жизни — предсмертный хрип
  - Гиосцина гидробромид 250–500 мкг через каждые 4 часа подкожно по потребности или 1–2,5 мг/сут путем непрерывной подкожной/внутривенной инфузии (детям 5–10 мкг/кг через каждые 8 часов подкожно с титрованием дозы до достижения эффекта)
  - Гликопирроний 200 мкг через каждые 4 часа подкожно/внутривенно по потребности или 0,6–1,2 мг/сут путем непрерывной подкожной/внутривенной инфузии (детям 5–10 мкг/кг через каждые 8 часов подкожно/внутривенно, с титрованием дозы до достижения эффекта)
  - Альтернативно можно рассмотреть вопрос о назначении атропина 0,25–0,75 мг через каждые 4 часа подкожно/внутривенно или гиосцина бутилбромида 20 мг через каждые 4 часа подкожно/внутривенно

ТРЕВОГА

- Лоразепам 500 мкг через каждые 6 часов сублингвально по потребности
- Мидазолам 2,5 мг подкожно по потребности или путем непрерывной подкожной инфузии
- Подбадривание
- Отвлечение
- Когнитивно-поведенческая терапия

КРОВОХАРКАНЬЕ

- Транексамовая кислота 1 г через каждые 8 часов перорально
- Эмболизация бронхиальных артерий

Поскольку снижение способности переносить физическую нагрузку является неотъемлемым признаком тяжелого заболевания легких, сопровождающегося одышкой, то пациентам может потребоваться дополнительная поддержка для того, чтобы справляться с повседневной деятельностью.

При непродуктивном кашле могут помочь опиаты [27, 28]. Пациентам с болезнью легких в терминальной фазе, обусловленной МВ, может быть трудно отхаркивать мокроту, и у них присутствует особый страх «умереть от удушья». Гиосцин можно использовать для подсушивания

секрета во время терминальной стадии [29].

В конечной стадии болезни интубацию и искусственную вентиляцию проводят редко, кроме тех случаев, когда имеет место переходный этап к трансплантации легких. Однако для ослабления симптомов и в качестве вспомогательного средства в дополнение к физиотерапии в области грудной клетки может быть рассмотрен вопрос о проведении периодической неинвазивной вентиляции. Перед началом этой формы терапии важно проконсультировать пациента и его семью, поскольку они должны понимать, что метод используется не для продления процесса умирания, а для того, чтобы помочь ослабить такие симптомы, как одышка, и для удаления секрета.

В терминальной фазе болезни обязательной является дополнительная психологическая, духовная и социальная поддержка.

4 Влияние трансплантации легких на оказание помощи в конце жизни

В последние годы помощь в конце жизни при МВ претерпела изменения, что отражает более широкое использование трансплантации легких в качестве резервной терапии заболевания легких во время конечной стадии МВ [3, 30, 31]. Для пациентов, ожидающих трансплантации легких, целью является поддержание состояния больного на максимально возможном стабильном уровне до тех пор, пока не будут найдены потенциальные донорские органы. Вследствие этого может быть трудным обсуждение вопросов, касающихся конца жизни, поскольку психологический подход пациента, его семьи и медицинских работников заключается в том, чтобы «продолжать бороться» в надежде на трансплантацию, а не направлен на «мирное завершение жизни». Когда пациента рассматривают как кандидата для трансплантации, то при гиперкапнической дыхательной недостаточности или в качестве перехода к трансплантации легких играют роль неинвазивная вентиляция с положительным давлением (NIPPV), удаление CO_2 посредством экстракорпоральной мембранной оксигенации (ECMO) и/или инвазивная механическая вентиляция. Более агрессивные вмешательства, такие как интенсивная терапия, энтеральное питание и постоянный катетер, также рассматриваются как подходящие.

До того как трансплантация легких стала широко доступной, интенсивная терапия пациентов, страдающих МВ, в целом считалась бесполезной, поскольку не могла обеспечить обратного развития основного заболевания легких и коррелировала с высокой смертностью. Ни врачи, ни пациенты не желали перевода пациента в отделение интенсивной терапии (ОИТ), если вероятным исходом являлась смерть на аппарате ИВЛ. Позже исходы лечения в ОИТ улучшились, особенно у пациентов, получавших ECMO или NIPPV [32–39], и похоже, что консенсус против применения агрессивной терапии в конце жизни при МВ может ослабиться. Проведенный во Франции опрос относительно применения NIPPV у 4416 пациентов, страдающих МВ, показал, что метод использовали как вариант лечения первой линии при тяжелом обострении гиперкапнической дыхательной недостаточности и при стабильной суточной гиперкапнии, особенно в сочетании с нарушениями сна. В опрошенных центрах сообщили о ряде ожидаемых преимуществ NIPPV, но формально подтверждена лишь малая часть этих преимуществ [36, 37]. У других пациентов эти методики можно применять кратковременно в качестве умеренно эффективной терапии при одышке или для облегчения отхаркивания мокроты при физиотерапии, хотя они требуют периода адаптации. Напротив, применение данных методов вентиляции способно осложнить оказание помощи в конце жизни и оказаться для этих пациентов лишь минимально менее «инвазивным», чем эндотрахеальная интубация. Вопрос об отмене NIPPV может быть таким же трудным, как и прекращение использования аппарата ИВЛ.

В контексте улучшения общей выживаемости и доступности трансплантации легких в ряде исследований повторно оценивали показания к интенсивной терапии при МВ. У пациентов с острой дыхательной недостаточностью, обусловленной острым обратимым состоянием (кровохарканье, пневмоторакс или аллергия на антибиотики), отмечена лучшая выживаемость в течение 1 года, что указывает на то, что лечение в ОИТ, включающее инвазивную вентиляцию, может являться как подходящим для таких пациентов, так и эффективным [10, 38–45]. Выживаемость меньше у тех пациентов, у которых острая дыхательная недостаточность развилась на фоне хронической без какого-либо идентифицированного инициирующего события, требовавшего инвазивной вентиляции, но в исследовании, проведенном Судом и соавт. (Sood et al.), 55 % пациентов дожили до выписки из ОИТ, 40 % перенесли трансплантацию легких и 33 % были живы через год после

этого [10]. Несколько групп сообщили о похожих исходах трансплантации у пациентов, страдающих МВ, находившихся на ИВЛ, используемой в качестве переходного этапа к трансплантации легких, по сравнению с теми кандидатами, у которых вентиляция не проводилась [41].

Несмотря на эти многообещающие результаты, клиницисты и пациенты должны очень тщательно анализировать решение использовать неинвазивную или инвазивную вентиляцию, поскольку оказание помощи в конце жизни страдающим МВ может оказаться более трудным в условиях ОИТ в том отношении, что отмена вентиляционной поддержки будет приводить к смерти. В известном смысле эти методы могут вносить некоторый тревожащий «выбор» в решения, связанные с помощью во время терминальной фазы. Многие пациенты, страдающие МВ, выросли с определенным представлением о том, как пройдут их последние недели и дни, и внедрение этих более новых методов вентиляции, вероятно, изменит ожидания как пациентов, так и лиц, оказывающих им помощь.

В двух одноцентровых исследованиях внимание было сконцентрировано непосредственно на эффекте трансплантации легких на оказание помощи в конце жизни. В исследовании, проведенном Деллоном и соавт. (Dellon et al.) [31] у пациентов, ожидающих трансплантацию легких, отмечена большая вероятность смерти в ОИТ, большая вероятность быть интубированными в последний день жизни и большая вероятность отсрочки обсуждения помощи во время терминальной фазы. Это означает, что больные не могли участвовать в каких-либо планах и принимать решения. В аналогичном исследовании, выполненном Фордом и Флюмом (Ford, Flume) [30], у пациентов, ожидающих трансплантацию легких, выявлена большая вероятность смерти в ОИТ при проведении вспомогательной вентиляции. Форд и Флюм утверждали, что оказание более агрессивной помощи ожидающим трансплантат является адекватным, но предположили, что клиницисты выбирают агрессивную терапию без рассмотрения реалистических шансов дожить до трансплантации. Со стороны врачей, занимающихся лечением МВ, отмечено нежелание обсуждать планирование оказания помощи на поздних стадиях, несмотря на то, что взрослые пациенты, страдающие МВ, желают этого. Более полное понимание факторов, которые способствуют или препятствуют эффективному принятию решений относительно трансплантации легких, и более подробные указания по применению терапевтических вмешательств по мере

приближения смерти должны помочь клиницистам поддерживать пациентов и их семьи во время принятия этих сложных решений.

Применению инвазивной вентиляции с положительным давлением всегда должно предшествовать подробное обсуждение возможных вариантов терапии и целей лечения.

5 Психологические аспекты

Паллиативное лечение представляет собой особый тип помощи пациенту, и это означает, что клиницисты должны осознавать, что они меняют направление терапии. Это в свою очередь изменит путь, по которому шел пациент во время жизни с болезнью. Паллиативное лечение при МВ проводят не всегда, и часто оно может быть начато лишь на поздней стадии. Хороший контакт между медицинскими работниками, оказывающими помощь, пациентом и его семьей имеет первостепенное значение во всех аспектах терминальных стадий. Медицинские работники, осуществляющие лечение МВ, должны учитывать уровень понимания, беспокойство и страх неизвестного, испытываемые как пациентом, так и его семьей при обсуждении любых изменений в лечении, и быть готовыми отвечать на вопросы и повторно обсуждать проблемы в этот период. После принятия решения начать паллиативную терапию медицинские работники, занимающиеся лечением МВ, обязаны подробно обсудить возможные варианты с пациентом и его семьей, выбор лечения должен обеспечивать непрерывный хороший контакт между последними. Важно также оказывать поддержку друзьям и семье в отношении вопросов посещения и нахождения с пациентом.

Важно, чтобы медицинские работники, занимающиеся лечением МВ, понимали возможности и ограничения той помощи, которую они способны оказать [11, 46, 47]. Медики, пациент и семья должны сотрудничать при планировании помощи в конце жизни, включая обеспечение комфорта и применение обезболивания и анксиолитиков. Поддержку друзей и семьи в связи с тяжелой утратой часто начинают до смерти пациента и продолжают после нее. Следует гарантировать, чтобы поддержка предлагалась, когда она необходима. Внимание ко всем этим вопросам способно помочь в обеспечении такого контакта с пациентами и их семьей, чтобы их потребности можно было полностью удовлетворить. Семьи, которые понесли тяжелую утрату, будут продолжать пытаться справиться со своей потерей; однако если они по-

чувствуют, что полностью участвуют в процессе и что получают продолжающуюся и адекватную поддержку и понимание, тогда процесс переживания тяжелой утраты может стать легче.

Заключение

Хотя новые методы терапии могут еще больше увеличить продолжительность жизни и повысить ее качество при МВ, многие пациенты, семьи и врачи по-прежнему будут вынуждены сталкиваться с преждевременной смертностью, которая связана с по существу фатальным диагнозом МВ. Даже в период увеличения продолжительности жизни полная сочувствия и квалифицированная помощь в конце ее будет оставаться важной частью всесторонней помощи пациентам и их семьям и потребует специализированных навыков и тесного сотрудничества между врачами, занимающимися лечением МВ, и специалистами по паллиативному лечению.

Литература

[1] Robinson WM, Ravilly S, Berde C, et al. End of life care in patients with cystic fibrosis. Pediatrics 1997; 100: 205–9.

[2] Robinson WM. Palliative care and end of life care in cystic fibrosis: what we know and what we need to know. Curr Opin Pulm Med 2009; 15: 621–5.

[3] Sands D, Repetto T, Dupont LJ, et al. End of life care for patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2011; 10(Suppl 2): S37–S44.

[4] Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. N Engl J Med 2005; 352: 1992–2001.

[5] Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of care: Best practice guidelines. J Cyst Fibros 2014; 13 Suppl 1: S23–42.

[6] Knoop C, Dupont LJ. Cystic fibrosis. In: Fisher AJ, Verleden GM, Massard G, eds. Lung transplantation. Eur Respir Monogr; 2009; 45:32–45.

[7] Corris PA. Lung transplantation for cystic fibrosis and bronchiectasis. Semin Respir Crit Care Med 2013; 34: 297–304.

[8] Mitchell I, Nakielna E, Tullis E, et al. Cystic fibrosis. End stage care in Canada. Chest 2000; 118: 80–4.

[9] Philip J, Gold M, Sutherlands S, et al. End of life care in adult with cystic fibrosis. J Palliat Med 2008; 11: 198–203.

[10] Sood N, Paradowski LJ, Yankaskas JR. Outcomes of intensive unit care in adults with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 335–8.

[11] Bourke SJ, Doe SJ, Gascoigne AD, et al. An integrated model of provision of palliative care to patients with cystic fibrosis. Palliat Med 2009; 23: 512–7.

[12] Jackson AD, Daly L, Kelleher C, et al. The application of current lifetable methods to compare cystic fibrosis median survival internationally is limited. J Cyst Fibros 2011; 10: 62–5.

[13] Hayes M, Yaster M, Haythornthwaite J, et al. Pain is a common problem affecting clinical outcomes in adults with cystic fibrosis. Chest 2011; 140: 1598–603.

[14] Sawicki GS, Dill EJ, Asher D, et al. Advance care planning in adults with cystic fibrosis. J Palliat Med 2008; 11: 1135–41.

[15] Braithwaite M, Philip J, Tranberg H, et al. End of life care in CF: patients, families and staff experiences and unmet needs. J Cyst Fibros 2011; 10: 253–7.

[16] Chapman AL. End of life care for adult CF patients — facilitating a good enough death. J Cyst Fibros 2005; 4: 249–57.

[17] Robinson W. Palliative care in cystic fibrosis. J Palliat Med 2000; 3: 187–92.

[18] World Health Organization. WHO definition of palliative care. http://www.who.int/ cancer/palliative/definition/en/ — 5 March 2014.

[19] Clisby N, Shaw S, Cormack M. Psychological impact of working with patients with cystic fibrosis at end-of-life, pre-transplant stage. Palliat Support Care 2013; 11: 111–21.

[20] Stenekes SJ, Hughes A, Gregoire MC, et al. Frequency and self-management of pain, dyspnea, and cough in cystic fibrosis. J Pain Symptom Manage 2009; 38: 837–48.

[21] Jennings AL, Davies AN, Higgins JPT, et al. A systematic review of use of opioids in the management of dyspnoea. Thorax 2002; 57: 939–44.

[22] Dorman S, Jolley C, Abernethy A, et al. Researching breathlessness in palliative care: consensus statement of the National Cancer Research Institute Palliative Care Breathlessness Subgroup. Palliat Med 2009; 23: 213–27.

[23] Schwartzstein RM, Lahive K, Pope A, et al. Cold facial stimulation reduces breathlessness induced in normal subjects. Am Rev Respir Dis 1987; 136: 58–61.

[24] Kallet RH. The role of inhaled opioids and furosemide for the treatment of dyspnea. Respir Care 2007; 52: 900–10.

[25] Heslop K. Cognitive behavioural therapy in cystic fibrosis. J Royal Soc Med 2006; 99 (Suppl 46): 27–9.

[26] Abernethy AP, McDonald CF, Firth PA, et al. Effects of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blinded randomised controlled trial. Lancet 2010; 376: 784–93.

[27] Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, et al. Opiate therapy for chronic cough. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 312–15.

[28] Wee B, Browning J, Adams A, et al. Management of chronic cough in patients receiving palliative care: review of evidence and recommendations by a task group of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. Palliat Med 2012; 26: 780–7.

[29] Sleeman KE, Collis E. Caring for a dying patient in hospital. BMJ 2013; 346: 33–7.

[30] Ford D, Flume PA. Impact of lung transplantation on site of death in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2007; 6: 391–5.

[31] Dellon EP, Leigh MW, Yankaskas JR, et al. Effects of lung transplantation on inpatient end of life care in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2007; 6: 396–402.

[32] Hayes D Jr, Kopp BT, Preston TJ et al. Survival of patients with cystic fibrosis on ECMO: analysis of the Extracorporeal Life Support Organization Registry. Int J Clin Exp Med 2014; 7: 1370–2.

[33] Shah N, Perrin F. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev 2014; 15 Suppl 1: 26–8.

[34] Anile M, Diso D, Russo E et al. Extracorporeal membrane oxygenation as bridge to lung transplantation. Transplant Proc 2013; 45: 2621–3.

I35] Moran F, Bradley JM, Piper AJ. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2009; 1: CD002769.

[36] Fauroux B, Burgel PR, Boelle PY, et al. Practice of noninvasive ventilation for cystic fibrosis: a nationwide survey in France. Respir Care 2008; 53: 1482–9.

[37] Efrati 0, Modan-Moses D, Barak A, et al. Long-term non-invasive positive pressure ventilation among cystic fibrosis patients awaiting lung transplantation. Isr Med Assoc J 2004; 6: 527–30.

[38] Vedam H, Moriarty C, Torzillo PJ, et al. Improved outcomes of patient with cystic fibrosis admitted to the intensive care unit. J Cyst Fibros 2004; 3: 8–14.

[39] Texereau J, Jamal D, Choukroun G et al. Determinants of mortality for adults with cystic fibrosis admitted in Intensive Care Unit: a multicenter study. Respir Res 2006; 7: 14–24.

[40] Slieker MG, van Gestel JP, Heijerman HG et al. Outcome of assisted ventilation for acute respiratory failure in cystic fibrosis. Intensive Care Med 2006; 32: 754–8.

[41] Elizur A, Sweet SC, Huddleston CB, et al. Pre-transplant mechanical ventilation increases short-term morbidity and mortality in pediatric patient with cystic fibrosis. J Heart Lung Transplant 2007; 26: 127–31.

[42] Davis P, Di Sant'Agnese P. Assisted ventilation for patients with cystic fibrosis. JAMA 1978; 239: 1851–4.

[43] Berlinski A, Fan LL, Kozinetz CA, et al. Invasive mechanical ventilation for acute respiratory failure in children with cystic fibrosis: outcome analysis and casecontrol study. Pediatr Pulmonol 2002; 34: 297–303.

[44] Kremer TM, Zwerdling RG, Michelson PH, et al. Intensive care management of the patient with cystic fibrosis. J Intensive Care Med 2008; 23: 159–77.

[45] Bartz RR, Love RB, Leverson G, et al. Pre-transplant mechanical ventilation and outcome in patients with cystic fibrosis. J Heart Lung Transplant 2003; 22: 433–8.

[46] Perilongo G, Rigon L, Sainati L. Palliative and terminal care for dying children. Proposal for better care. Med Ped Oncol 2001; 37: 59–61.

[47] Collett L, Lester D. The fear of death and the fear of dying. J Psychol 1969; 72: 179–81.

ГЛАВА 8

Профессиональные и социальные проблемы

Hervé Laborde-Castérot,
Anneke Vertommen,
Geert Hollemans

Введение

Быть взрослым человеком, имеющим диагноз муковисцидоз (МВ), — это и достижение, и испытание [1]. В настоящее время большинство взрослых, страдающих МВ, достигают уровня социального и профессионального развития, нормального для периода взрослости, и, подобно здоровым людям, должны в своей жизни балансировать между различными профессиональными и социальными проблемами (рис. 1). Этот баланс определяется сильным желанием успешно интегрировать МВ в желаемый образ жизни и стремлением считаться «нормальными» и «ничем не отличающимися» [2]. В настоящей

главе рассматриваются социальные аспекты жизни взрослого человека с диагнозом МВ, при этом основное внимание уделяется работе, семье и финансовым проблемам у лиц, живущих с таким заболеванием.

1 Профессиональная деятельность взрослых, страдающих МВ

Сумев совместить получение образования и борьбу с МВ, с большими или меньшими трудностями, в детстве, подростковом возрасте и раннем периоде взрослости, люди, страдающие МВ, могут пожелать начать работать. Это создает новые проблемы для них и людей, оказывающих им помощь.

Однако, как и другие люди с хроническим заболеванием, они могут быть ограничены в своей способности стать полноценными членами рабочего коллектива. Профессиональные проблемы, с которыми сталкиваются взрослые, страдающие МВ,

Рис. 1. Взрослый человек, страдающий МВ: профессиональные и социальные проблемы

такие как выбор карьеры и нетрудоспособность, в последнее время вызвали интерес среди исследователей, что, вероятно, отражает увеличение продолжительности жизни и рост популяции взрослых пациентов с диагнозом МВ. В исследованиях, нацеленных на понимание факторов, связанных с работой людей, страдающих МВ, изучали уровень и характер участия в работе, и результаты оказались полезными в отношении выявления встречающихся трудностей. Однако многие из этих исследований проведены в отдельных центрах, и поэтому результаты не могут быть распространены на остальную популяцию взрослых пациентов, страдающих МВ.

1.1. Показатели занятости и типы занятости

Высокий уровень занятости взрослых людей, страдающих МВ, хорошо документирован. Исследования показали уровни занятости, в большинстве случаев находившиеся в диапазоне от 60 до 70 % на момент проведения опросов [3–8], при этом значительная доля респондентов (в некоторых опросах более 90 %) сообщили «о каком-либо участии в профессиональной деятельности в прошлом» [4–8]. Частота случаев возвращения к работе реципиентов трансплантатов легких представляется обнадеживающей, хотя данные по-прежнему остаются немногочисленными [7, 9, 10].

Профили работы людей, страдающих МВ, представляются достаточно специфическими. По сравнению с общей популяцией значимо более высокая доля взрослых, страдающих МВ, выбирают занятия, не связанные с физическим трудом; 70–80 % являлись служащими, которые занимались сидячей работой или работой с легкими физическими нагрузками [3–5, 7, 11]. Эти занятия относились главным образом к категориям квалифицированного труда, требующим хорошего уровня образования [7, 11], и несколько исследований показали, что люди, страдающие МВ, имеют более высокий уровень образованности, чем в общей популяции [7, 11]. Кроме того, при опросе выявлено, что люди, работавшие до проведения оценки, а не во время нее, в существенно большем проценте случаев занимались неквалифицированным трудом (31 %), чем лица, работавшие на момент оценки (6 %) [11].

Переход на неполный рабочий день является обычным явлением, и он имеет место у 30–50 % работников, страдающих МВ [4, 6–8]. Этот вариант мог бы помочь сохранить работу, несмотря на ухудшающееся здоровье и растущие потребности в оказании помощи [7].

1.2. Факторы, связанные с занятостью

Выявление характеристик взрослых, страдающих МВ, которые работают, по сравнению с неработающими пациентами с МВ рассматривается как ключевой момент для определения пути к занятости для людей, страдающих МВ. Литературные данные по факторам, связанным с занятостью, противоречивы; однако расхождение, вероятно, скорее обусловлено методологическими вопросами (например, в исследованиях использовали различные методы статистического анализа или различные переменные, или отсутствовала статистическая мощность исследований в связи с малыми размерами выборок), а не отсутствием консенсуса. Тем не менее был выявлен широкий круг вопросов.

1.2.1. Клиническое состояние

Гипотеза о том, что занятость зависит от клинического состояния, представляется заслуживающей доверия. Клиническим показателем, чаще всего оценивавшимся в исследованиях, является объем форсированного выдоха за 1 секунду, и в некоторых исследованиях этот показатель коррелировал с рабочим статусом [4, 7, 12, 13], однако в других исследованиях такой связи не выявлено [5, 6]. Общие данные таковы, что большая тяжесть заболевания коррелирует с повышенным риском нетрудоспособности.

1.2.2. Уровень образования

Люди с низким уровнем образования обычно особенно уязвимы на непрочных путях развития карьеры. Это особенно верно для людей, страдающих МВ. Высокая квалификация повышает перспективы устройства на работу независимо от тяжести болезни [3, 5, 7, 8].

1.2.3. Социальная депривация

В одном исследовании сообщалось, что чем больше социальная депривация, тем ниже шансы трудоустройства [13]. Это не явилось неожиданным. Однако интересно то, что социальная депривация, по-видимому, усиливает отрицательное влияние плохого клинического состояния на занятость [13].

1.2.4. Качество жизни

Изучена корреляция между занятостью и некоторыми психологическими факторами. Показано, что качество жизни, определяемое здоровьем, коррелирует с рабочим статусом. У людей, страдающих МВ, которые работали, отмечены лучшие показатели качества жизни, такие как восприятие собственного здоровья, восприятие своей роли в обществе, функциональный статус, социальный статус и ощущение контроля над симптомами болезни, которые были независимыми от клинических показателей тяжести болезни [6, 8]. На основании этих перекрестных исследований было невозможно определить, сообщали ли неработающие о более низком качестве жизни, поскольку они являлись неработоспособными, или субъекты с более низким качеством жизни имели меньшую работоспособность. Однако возможно, что занятость может повышать восприятие качества жизни. Эта дискуссия о причинной связи также применима к выявленному факту, состоящему в том, что работающие взрослые люди, страдающие МВ, имели более низкие оценки депрессии по сравнению с неработающими [5].

1.3. Барьеры для поступления на работу

В исследованиях занятости людей, страдающих МВ, около 70 % из тех, кто не работал, приводили в качестве причины слабое здоровье [3, 4, 7, 8, 13]. Кроме того, подавляющее большинство из числа работающих полагало, что МВ препятствовал их карьерному росту [7]; по меньшей мере половина считала, что результатом МВ были ограничения на работе [7], и примерно четверть сообщила об изменении конкретных рабочих обязанностей в связи с МВ или о необходимости приспособления рабочего места [6–8]. Проблемы в связи с занятостью людей, страдающих МВ, включают ограничения деятельности, необходимость перерывов для ухода и/или лечебных мероприятий, финансовые вопросы, возможность ухудшения здоровья в связи с профессиональными рисками и беспокойство относительно разглашения данных о болезни.

МВ представляет собой болезнь, поражающую многие органы, которая может влиять на функциональные возможности, в первую очередь — на функцию легких. Физическая работоспособность взрослых, страдающих МВ, часто снижена, что не позволяет им выполнять работу, требующую физических усилий. Характеристики работы должны соответствовать степени тяжести болезни. Дополнительной проблемой является прогрессирующий характер болезни; работа может подходить человеку, страдающему МВ, в данный момент, но может стать неподходящей по мере прогрессирования болезни. Это подчеркивает необходимость рассматривать условия работы, а также профессию. Пациенты, страдающие МВ, должны искать должности, которые допускают некоторую гибкость,

например, путем приспособления рабочего места, изменения условий контракта и рабочих часов или перевода на другую работу. Такие соображения также важны с учетом того, что контролирование МВ требует много времени и может являться значимым бременем. Помимо времени, которое ежедневно тратится на лечебные процедуры, большинство работающих людей, страдающих МВ, вынуждены пропускать рабочие дни по причине посещений врачей или госпитализаций [7, 8], что может нарушить выполнение служебных обязанностей [7]. Существует риск того, что пациенты станут откладывать лечебные мероприятия или избегать их по причине беспокойства из-за перерыва в выполнении профессиональных обязанностей.

Больничный лист или необходимость работать в течение неполного рабочего дня также могут отрицательно влиять на доход (см. ниже «Финансовые проблемы»). В целом до одной трети лиц, страдающих МВ, которые были опрошены в ходе исследований, сообщили о сокращении зарплаты по причине их болезни [6–8].

Как указано выше, состояние здоровья может являться преградой для поступления на работу, но существует также проблема, связанная с потенциальным вредом, наносимым работой здоровью. Действительно, некоторые профессиональные воздействия могут быть не полезными для работников, страдающих МВ, и их следует избегать. Так, в исследовании сообщалось, что лица, страдающие МВ, были предупреждены о необходимости избегать следующих видов деятельности (в нисходящем порядке частоты предупреждения): работа в сфере здравоохранения, физический труд, работа, предполагающая контакт с детьми, работа при воздействии пыли или паров, работа вне помещения, работа, предполагающая контакт с животными, работа парикмахера и работа в зеленых зонах [7]. Большинство из этих видов деятельности способны обусловить влияние на человека патогенных микроорганизмов или раздражающих веществ, воздействующих на органы дыхания, что может изменить функцию легких. Наконец, человек, страдающий МВ, который работает или ищет работу, обязательно столкнется с необходимостью принятия решения относительно того, сообщать или не сообщать работодателю и коллегам о своей болезни. Данные о частоте сообщения этой информации на рабочем месте в разных исследованиях широко варьируют [3, 7, 14, 15]. По этому вопросу нет общей рекомендации; все зависит от индивидуальных ситуаций и от контекста, такого как специальные регламенты, существующие в некоторых странах, для защиты работников, имеющих инвалидность. Люди с более тяжелым заболеванием вероятнее сообщат информацию [15], наверное, потому что они сталкиваются с большими трудностями при сочетании работы и МВ, и для достижения успеха им может потребоваться корректировка профессиональной деятельности. По-видимому, эффект раскрытия информации редко оказывает негативное влияние на профессиональные взаимоотношения [15].

1.4. Рекомендации по профессиональным вопросам

Если все большая доля взрослых больных с данной патологией является работающей, необходимо знать трудности, с которыми они сталкиваются. Можно было бы обеспечить профессиональную ориентацию страдающих МВ, которые желают узнать больше о занятости и о том, как ее можно интегрировать в образ жизни [16]. Действительно, половина взрослых сообщают, что МВ повлиял на их выбор профессии или карьеру [4, 6, 8], однако лишь меньшинство обсуждали свой выбор карьеры с врачом [4, 6, 14]. Замечено, что пациенты редко получают официальные консультации по профессиональной деятельности [4, 6, 8, 14].

На практике в центрах лечения МВ для детей и взрослых необходимо развить образовательную и профессиональную ориентацию и консультирование. Для взрослых, страдающих МВ, которые потеряли работу, необходимо планировать профессиональную ориентацию с целью реабилитации. Политика государства должна поддерживать работающих людей, страдающих МВ, например, путем выплаты им компенсации, когда они работают неполный рабочий день, или методом стимулирования работодателей с целью сделать рабочие условия более гибким. Необходимо расширить исследования в области занятости взрослых, страдающих МВ. В связи с этим в исследованиях, проведенных до настоящего времени, критиковалась «медикализация занятости», и вместо этого звучат призывы изучать данную тему с точки зрения социальной модели [17].

2 Социальные проблемы взрослых, страдающих МВ

2.1. Переход в период взрослости

В настоящее время большинство подростков, страдающих МВ, достигают половой зрелости, поэтому многие клиники лечения МВ разработали

специализированные переходные программы для подготовки молодых людей к взрослой жизни при наличии МВ [18]. Это является важным, поскольку социальная роль взрослого, страдающего МВ, отличается от роли подростка. Взрослый человек с диагнозом МВ сталкивается с проблемами, которые являются частью нормальной социальной роли взрослого, включая независимость, самопомощь, возможность получения дальнейшего или высшего образования, поиск работы, интимные отношения, создание семьи и построение дома. Хайэм и соавт. (Higham et al.) [19] сформулировали пять важных для хронически больных взрослых тем: жизнь с непредсказуемым состоянием здоровья и страх смерти и умирания; надежды на нормальную жизнь; надежды на нормальные отношения и/или брак; надежды иметь детей и надежды на нормальную профессиональную деятельность [19].

2.2. Социальные отношения

Важным аспектом роли взрослого человека являются социальные отношения, главным образом отношения с (интимными) партнерами, с семьей, с друзьями и коллегами. На психическое здоровье, поведение в отношении здоровья, физическое здоровье и риск смертности влияют и количество, и качество этих отношений [20]. Влияние симптомов и лечения МВ на эту социальную роль является обширным. Например, в клинике пациенты часто говорят о своем беспокойстве относительно возможности найти партнера, и они обнаруживают, что формирование и поддержание интимных отношений представляет собой проблему. Они часто говорят об обеспокоенности относительно раскрытия диагноза, о первом поцелуе (страх кашля с мокротой) и тревоги об отказе по причине наличия диагноза МВ.

«Она мне очень нравилась, и я знал, что я ей нравлюсь, но я боялся, что она не захочет быть со мной по причине моего диагноза МВ. Мы встречались и говорили о многом, и я боялся упомянуть МВ, но я чувствовал, что должен поговорить об этом. Не говорить об этом было бы некоторой ложью. Выяснилось, что она уже знает! Это было такое облегчение!»

(25-летний молодой человек)

Отношения пациентов с семьей (например, с родителями и братьями и сестрами) обычно являются прочными, и МВ часто отмечают как связующий фактор. Многие взрослые в определенной степени полагаются на своих родителей или братьев и сестер в финансовых вопросах, эмоционально или в отношении медицинской помощи. Например, некоторые пациенты не могут позволить себе иметь собственный дом и вынуждены продолжать жить с родителями. Другие живут со своими родителями по причине ограничения физических возможностей и потребностей.

Наконец, друзья и коллеги для многих пациентов являются важным фактором, вносящим вклад в их благополучие [21]. Эти отношения дают взрослому человеку ощущение того, что он ведет нормальную жизнь и, таким образом, выполняет нормальную роль взрослого.

При ухудшении состояния здоровья пациенты могут уйти от своей социальной жизни и профессиональной деятельности. Уход с работы означает меньшее число социальных контактов, и пациенты часто говорят об ощущении своей бесполезности. Они потеряли свою роль в обществе, и это повлияло на их ощущения самооценки и самоуважения. По этой причине пациенты могут отсрочивать прекращение профессиональной деятельности, тем самым потенциально рискуя своим здоровьем [21].

Существует также группа пациентов, которые, по-видимому, ведут более уединенную жизнь, не работают (не ищут работу) и живут в узком социальном кругу. Сведений об этой группе мало, но наблюдения в клиниках показывают: МВ занял главное место в жизни этих людей, что, по-видимому, мешает им полностью освоить роль взрослого человека.

2.3. Желание иметь детей

Центральным элементом взрослой жизни является желание жить независимо и создать свой дом. Для некоторых взрослых пациентов это может включать наличие детей. Данный процесс принятия решения при создании семьи часто длителен и полон сомнений, что может осложнить отношения с партнером. Пациенты регулярно выражают свою обеспокоенность относительно комментариев и суждений, которые семья, друзья и даже медицинские работники, оказывающие помощь при МВ, могут высказать о потенциальном риске, связанном с наличием ребенка и обеспечением ухода за ним.

Когда решение иметь ребенка принято, взрослый человек должен исполнить другую роль — стать родителем (страдающим МВ). В литературе имеется мало информации относительно влияния воспитания ребенка на психосоциальное благополучие пациента и его семью или относительно эффекта, производимого воспитанием ребенка на течение и лечение МВ [22]. Разговоры с пациентами обнаруживают, что они беспокоятся относительно

своей способности вырастить ребенка, о том, будут ли они жить достаточно долго, чтобы увидеть, как ребенок вырастет, или о том, что будет чувствовать ребенок, зная, что его родитель страдает МВ. Несмотря на эти рассуждения, большинство больных, когда у них появляется ребенок, бывают счастливы, что приняли такое решение. Относительно влияния ухода за ребенком на физическое состояние в исследовании Колперта (Colpaert) [22] было опрошено 28 родителей, страдающих МВ, и выяснилось, что забота о ребенке приводила к тому, что меньше времени оставалось на самопомощь и лечение МВ, что может влиять на функцию легких и ожидаемую продолжительность жизни, а также осложнять отношения с партнером [22]. Тем не менее Колперт выявил, что наличие детей придает дополнительный смысл жизни, и это часто бывает мотивирующим фактором в отношении приверженности к лечению, а кроме того, соответствует роли взрослого, к которой стремятся многие пациенты.

3 Финансовые проблемы

3.1. Финансовая независимость

Как указывалось выше, одной из целей взрослых, страдающих МВ, является независимая жизнь, но это требует финансовых ресурсов. Большинство пациентов, занятых полный рабочий день, способны арендовать жилье. С покупкой ситуация является более сложной по причине проблем с получением ипотеки и страхованием жизни (см. ниже). Если пациенты не могут работать в течение полного рабочего дня по причинам, связанным с состоянием здоровья, что является обычным при МВ [8], часто они не могут жить независимо без финансовой поддержки родителей или супруга/партнера.

Если МВ прогрессирует и здоровье ухудшается, пациенты могут быть вынуждены сократить рабочее время или совсем перестать работать. Так же, как это решение влияет на их социальные отношения, оно может иметь последствия для их финансовой самостоятельности. Когда пациенты перестают работать, их финансовое положение часто осложняется многими подводными камнями в социальном обеспечении. Пенсии и пособия по инвалидности различаются в разных странах и, вероятно, часто изменяются во время взрослой жизни пациента.

«Я работал полный рабочий день в течение 18 лет. По причине своего диагноза МВ я вынужден был взять больничный лист и был уволен по сокращению штатов. Я должен был выбрать между поиском другого места работы с неполной занятостью, что означало намного меньший заработок, и получением пособия, которое сравнимо с заработной платой при работе в течение неполного рабочего дня, что означало немного больше денег. Я хочу работать, потому что это дает мне ощущение стоящего на ногах человека, но моя финансовая ситуация делает выбор трудным».

(34-летний мужчина)

3.2. Административные проблемы

Административные проблемы для пациентов, страдающих МВ, являются сложными и варьируют в разных странах. Административные функции включают оформление медицинских документов, таких как отслеживание назначений врача и времени посещения медицинских учреждений, подача заявлений на получение социальных пособий и другой финансовой помощи, оплата больничных счетов и вопросы медицинского страхования. В некоторых странах люди, имеющие инвалидность, могут получить помощь по оплате счетов за коммунальные услуги. В целом административные вопросы при МВ являются сложными, и многие пациенты нуждаются в помощи при выполнении этих задач для обеспечения успешного лечения и получения финансовой поддержки, на которую они имеют право.

3.3. Страхование

Получение базового страхового пакета является нормальным элементом жизни взрослого человека. Однако людям с хроническим заболеванием трудно получить некоторые типы страховки. Например, в большинстве стран взрослым, страдающим МВ, почти невозможно получить ссуду, ипотеку или застраховать жизнь. Многие страховые компании исключают заболевания, угрожающие жизни, из своих полисов на ипотеку. Это означает, что для большинства взрослых, страдающих МВ, покупка дома возможна только с помощью супруга или родителей.

«Я хотела купить дом и поэтому обратилась в банк для получения ипотеки и страхования жизни. Для получения страхования жизни как части ссуды я должна была заполнить медицинскую анкету. Они спросили о том, есть ли у меня проблемы со здоровьем. Я не была уверена, сообщать ли информацию о моем диагнозе МВ…. Я не хотела лгать, но понимала, что МВ, вероятно, исключит для меня возможность воспользоваться эти-

ми услугами банка, а также желала знать, могу ли я заявить, что у меня МВ легкой степени... Все это было очень противоречиво и трудно. Я так и не получила страхование жизни по причине моей болезни — МВ».

(34-летняя женщина)

Социальное законодательство в области здравоохранения является сложным, и большинству пациентов трудно увидеть главное из-за внимания к мелочам. Часто и быстро меняющиеся регламенты делают вопросы еще более запутанными, и в данном случае многие пациенты нуждаются в помощи с этой частью своей жизни.

4 Выводы

В последние годы отмечается растущий интерес к профессиональной и социальной жизни взрослого человека, страдающего МВ. Многие взрослые работают, и исследования показали, что эти взрослые часто имеют более высокий уровень образования и не занимаются физическим трудом. При прогрессировании заболевания люди, выполняющие физическую работу, вынуждены прекратить работу по причине МВ раньше, чем лица, не занимающиеся физическим трудом. Большинство исследований демонстрируют, что работа коррелирует с тяжестью болезни, функцией легких и физической работоспособностью. Другими коррелятами являются квалификация и социальная депривация, при этом последняя связана с работой отрицательно. Преградами для занятости являются слабое здоровье, лечение, требующее много времени, необходимость особых рабочих условий. Кроме того, раскрытие информации о болезни препятствует началу работы для некоторых людей, страдающих МВ, поскольку они не хотят столкнуться с отказом по причине своей болезни. Другими важными аспектами жизни взрослых, страдающих МВ, являются социальные отношения и выполнение социальной роли. Уровень, до которого пациент может выполнять эти роли взрослого, отражает степень, до которой человек может вести, насколько это возможно, нормальную жизнь. Социальные связи в период взрослости включают отношения с партнерами, собственными детьми, семьей, друзьями и коллегами. Тяжесть болезни оказывает сильное влияние на качество и количество социальных отношений. Кроме того, в личных связях важным вопросом является раскрытие информации о болезни. Финансовое положение пациента влияет на степень, до которой взрослый человек, страдающий МВ, ощущает свой уровень

«нормальной жизни». Некоторые могут достичь финансовой независимости, но многие являются частично зависимыми от своего партнера или семьи в отношении жилья и повседневной жизни. Тяжесть заболевания и течение болезни часто связаны с изменениями финансовой ситуации пациента. Доступность страхования и ипотеки являются важными вопросами, которые часто осложняются быстро меняющимися регламентами, которые исключают пациентов с хроническими заболеваниями из числа тех, кто может получить финансовые услуги, в отличие от их здоровых ровесников.

В заключение следует отметить, что важной задачей для специалистов, оказывающих помощь при МВ, является обеспечение поддержки и ориентирования при получении образования и профессии, а также профессиональная реабилитация. Социальная и финансовая ситуация взрослых пациентов часто осложняется их болезнью, ее тяжестью и лечением. Для многих больных целью является осуществление своих социальных стремлений подобно здоровым ровесникам, но большинство из них хорошо знают, что МВ повлияет на их способность достичь этого и что в течение всей взрослой жизни им будут необходимы стратегии преодоления проблем.

Благодарность

Авторы благодарят профессора Труди Гаверманс, Центр МВ при Университетской больнице в Лёвене, Бельгия, за ее вклад в подготовку настоящей главы.

Литература

[1] Besier T, Schmitz TG, Goldbeck L. Life satisfaction of adolescents and adults with cystic fibrosis: impact of partnership and gender. J Cyst Fibros 2009; 8: 104–9.

[2] Badlan K. Young people living with cystic fibrosis: an insight into their subjective experience. Health Soc Care Community 2006; 14: 264–70.

[3] Walters S, Britton J, Hodson ME. Demographic and social characteristics of adults with cystic fibrosis in the United Kingdom. BMJ 1993; 306: 549–52.

[4] Gillen M, Lallas D, Brown C, et al. Work disability in adults with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 153–6.

[5] Burker EJ, Sedway J, Carone S. Psychological and educational factors: better predictors of work

status than FEV_1 in adults with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2004; 38: 413–18.

[6] Hogg M, Braithwaite M, Bailey M, et al. Work disability in adults with cystic fibrosis and its relationship to quality of life. J Cyst Fibros 2007; 6: 223–7.

[7] Laborde-Casterot H, Donnay C, Chapron J, et al. Employment and work disability in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2012; 11: 137–43.

[8] Targett K, Bourke S, Nash E, et al. Employment in adults with cystic fibrosis. Occup Med (Lond) 2014; 64: 87–94.

[9] Paris W, Diercks M, Bright J, et al. Return to work after lung transplantation. J Heart Lung Transplant 1998; 17: 430–6.

110] Cicutto L, Braidy C, Moloney S, et al. Factors affecting attainment of paid employment after lung transplantation. J Heart Lung Transplant 2004; 23: 481–6.

[11] Burker EJ, Sedway J, Carone S, et al. Vocational attainment of adults with CF: success in the face of adversity. J Rehabil 2005, 71: 22–7.

[12] Frangolias DD, Holloway CL, Vedal S, et al. Role of exercise and lung function in predicting work status in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 150–7.

[13] Taylor-Robinson DC, Smyth R, Diggle PJ, et al. A longitudinal study of the impact of social deprivation and disease severity on employment status in the UK cystic fibrosis population. PloS One 2013; 8:e73322.

[14] Demars N, Uluer A, Sawicki GS. Employment experiences among adolescents and young adults with cystic fibrosis. Disabil Rehabil 2011; 33: 922–6.

[15] Modi AC, Quittner AL, Boyle MP. Assessing disease disclosure in adults with cystic fibrosis: the Adult Data for Understanding Lifestyle and Transitions (ADULT) survey Disclosure of disease in adults with cystic fibrosis. BMC Pulm Med 2010; 10: 46.

[16] Widerman E. Knowledge, interests and educational needs of adults diagnosed with cystic fibrosis after age 18. J Cyst Fibros 2003; 2: 97–104.

[17] Edwards J, Boxall K. Adults with cystic fibrosis and barriers to employment. Disabil Soc 2010; 25: 441–53.

[18] Tuchman LK, Schwartz LA, Sawicki GS, et al. Cystic fibrosis and transition to adult medical care. Pediatrics 2010; 125: 566–73.

[19] Higham L, Ahmed S, Ahmed M. Hoping to live a «normal» life whilst living with unpredictable health and fear of death: impact of cystic fibrosis on young adults. J Genet Couns 2013; 22: 374–83.

[20] Umberson D, Montez JK. Social relationships and health: a flashpoint for health policy. J Health Soc Behav 2010; 51 Suppl:S54–66.

[21] Havermans T, Colpaert K, Vanharen L, et al. Health related quality of life in cystic fibrosis: to work or not to work? J Cyst Fibros 2009; 8: 218–23.

[22] Colpaert K. Parenting with cystic fibrosis. Presented at the 32nd European Cystic Fibrosis conference. 10–13 June 2009; Brest, France. Sante Vous Bien (Adult Cystic Fibrosis Committee of Quebec). 2011; 35: 34–9.

ГЛАВА 9

Пациенты, становящиеся родителями: репродуктивная функция и беременность

Isabelle Durieu,
Raphaele Nove-Josserand

Введение

За последние 20 лет в странах Европы и Северной Америки произошло очень значительное изменение эпидемиологии муковисцидоза (МВ) в связи с увеличением общей продолжительности жизни пациентов. Это привело к росту числа взрослых пациентов, которое в настоящее время равно или превышает число пациентов детского возраста по данным многих регистров — в зависимости от определения понятия «взрослый» [1–3]. Кроме того, у многих взрослых пациентов имеет место очень хорошая социальная и профессиональная интеграция, многие из них проживают с партнером. Эти условия

привели к увеличению числа людей, страдающих МВ, рассматривающих возможность стать родителями. В большинстве регистров пациентов с диагнозом МВ по всему миру отмечено увеличение числа беременностей (например, 211 случаев беременности по данным отчета Фонда муковисцидоза США за 2011 г. и 61 случай беременности по сведениям Французского регистра за 2011 г.) [1, 3]. В случаях бесплодия для обеспечения беременности могут быть использованы вспомогательные репродуктивные технологии. Для мужчин, страдающих МВ, они также предложены, поскольку почти у всех наблюдается врожденное двухстороннее отсутствие семявыносящего протока. В специализированных центрах метод используется в течение многих лет с возрастающей частотой положительного эффекта [4].

Поэтому вопрос о репродуктивной функции и беременности является важным для специалистов, оказывающих помощь при МВ. В настоящей главе обсуждаются проблемы фертильности у мужчин и женщин, страдающих МВ, включая важность генетического консультирования, вспомогательные репродуктивные технологии (почти всегда необходимые для мужчин и иногда для женщин) и этические вопросы, касающиеся отцовства и материнства и вспомогательных репродуктивных технологий, особенно у пациентов с тяжелым заболеванием. Также обсуждаются помощь и ведение беременности у женщин, страдающих МВ.

1 Проблемы фертильности

1.1. Фертильность у женщин

Несмотря на анатомически нормальную репродуктивную систему, у многих женщин с МВ наблюдается снижение фертильности. Общий показатель фертильности у женщин, страдающих МВ, остается предметом обсуждения. Одной из причин бесплодия являются ановуляторные циклы, которые иногда, но не всегда обусловлены недостаточным питанием и нарушением функции легких. Выделение белка регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (*CFTR*) в гипоталамусе может указывать на центральную дизрегуляцию, вызывающую нарушения овуляции, связанные с *CFTR* [5]. *CFTR* также присутствует во всех половых путях (фаллопиевых трубах, эндометрии и слизистой оболочке шейки матки). Поэтому изменение содержания воды и электролитов в секрете матки и патологическая

вязкость шеечной слизи могут вызвать и обструкцию шейки матки, и нарушение активности спермы [6]. Несмотря на эти различные причины нарушения фертильности, многие женщины, страдающие МВ, способны зачать спонтанно, и настоятельно рекомендуется обеспечить их рекомендациями по безопасной и эффективной контрацепции [7].

Оценка фертильности показана, если беременность не возникает естественным путем. Из 222 случаев беременности при МВ во Франции вспомогательные репродуктивные технологии потребовались в 34 % случаев [8] по сравнению с 5,6 % в общей популяции. Применяемый метод зависит от предполагаемой причины бесплодия. Это может быть искусственное внутриматочное оплодотворение с использованием спермы партнера, иногда в сочетании со стимуляцией яичников и оплодотворением *in vitro* [7].

1.2. Фертильность у мужчин

Бесплодие у мужчин, страдающих МВ, было впервые описано в 1968 г. и наблюдается по меньшей мере у 97 % мужчин, страдающих этой болезнью [9]. У мужчин с МВ имеет место азооспермия, которая является вторичной по отношению к врожденному двухстороннему отсутствию семявыносящего протока. Кроме того, в семенных пузырьках выявляют различные аномалии, такие как аплазия или гипоплазия, а также, отсутствуют тело и хвост придатка яичка или имеются пороки их развития. Головка придатка яичка имеет другое эмбриологическое происхождение и обычно не поражена. Яички могут быть атрофическими или нормальными. Эти аномалии связаны с мутациями в гене *CFTR*. Белок *CFTR* присутствует в придатке яичка и семявыносящем протоке, и его недостаточность приводит к дегидратации секрета и обструкции половых путей во время развития плода мужского пола [9, 10].

Белок *CFTR* также может играть важную роль в сперматогенезе или созревании спермы. Гистологическое исследование биоптатов яичка у мужчин, страдающих МВ, показало нарушения сперматогенеза, включая низкую долю зрелых сперматозоидов, остановку созревания или неправильно сформированные поздние сперматиды [10]. Эти отклонения можно ожидать при наличии хронического заболевания или нарушения питания, но они также могут быть другим проявлением патологии белка *CFTR* в сперматозоидах. Однако частота оплодотворения ооцитов сперматидами при МВ *in vitro*, по-видимому, равна таковой у лиц, не страдающих МВ [10].

Для подтверждения бесплодия у мужчин, страдающих МВ, необходимо провести лишь несколько исследований. Диагноз подтверждается анализом спермы, показывающим азооспермию, низкий объем эякулята (менее 1,0 мл) и кислый показатель pH. Клинический осмотр обычно является достаточным для подтверждения отсутствия семявыносящего протока. Также могут применяться осмотр мошонки или трансректальное ультразвуковое исследование. Профиль гормонов сыворотки (фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, тестостерон) показывает, что у мужчин, страдающих МВ, имеет место нормальный сперматогенез [9, 10].

Обструктивную азооспермию невозможно скорректировать хирургической операцией. Альтернативами для мужчин, страдающих МВ, являются усыновление, донорство спермы партнеру и аспирация спермы в сочетании с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида (ИКСИ). Сперму получают или из придатка яичка путем чрескожной или микрохирургической аспирации или путем тестикулярной экстракции.

Затем сперму выделяют и криоконсервируют для последующего использования. После индуцирования овуляции у партнерши собирают ооциты под контролем ультразвукового исследования, и может быть проведено ИКСИ. После оплодотворения соответствующее число эмбрионов переносят в матку [9]. В литературе имеется мало опубликованных данных по результатам применения этих методик у пациентов, страдающих МВ. Сообщалось, что частота развития возникновения беременности составляет 63 % при применении ИКСИ, и примерно 50 % этих беременностей привели к рождению живого ребенка [4, 11]. Эти результаты являются сравнимыми с результатами ИКСИ у мужчин, не страдающих МВ, имеющих врожденное двухстороннее отсутствие семявыносящего протока (частота возникновения беременности составляет от 20 % до 53 %) [11]. В разных регистрах по МВ имеется ограниченная информация о частоте отцовства среди пациентов, страдающих МВ (например, 48 мужчин по данным опроса во Франции в 2003 г. [12]).

Данные о бесплодии часто выявляются в подростковом возрасте, но исследования показали, что малое число пациентов осведомлены о вариантах лечения для достижения фертильности [13]. Необходимо широко распространять сведения о вариантах лечения и их результатах, чтобы пациенты имели всю информацию, которая им необходима для принятия решения относительно возможности стать родителями [10, 13].

2 Консультирование

2.1. Генетическое консультирование

Пациенты, страдающие МВ, желающие стать родителями, должны быть проинформированы о риске рождения ребенка с этой патологией. Их ребенок будет по меньшей мере носителем мутации, и если партнер мужчины или женщины, страдающих МВ, также является носителем мутации, то риск рождения ребенка с заболеванием составляет 50 %. Поэтому перед беременностью или применением программы вспомогательных репродуктивных технологий должно быть предложено генотипирование партнера.

Если скрининг партнера показал отрицательный результат, то риск рождения ребенка с МВ очень мал — примерно 1 из 400, что обусловлено возможными нераспознанными мутациями [13]. Если партнер является носителем мутации, пара имеет возможность пройти пренатальную или предимплантационную генетическую диагностику для минимизации риска рождения ребенка с МВ. Альтернативными мероприятиями являются усыновление или использование донорской спермы.

Генетическое консультирование необходимо провести до любых процедур, предшествующих беременности, и оно должно включать такое объяснение различных возможных вариантов, чтобы пара могла принять информированное и рациональное решение.

2.2. Генетическое консультирование и этические вопросы

Для пациентов, страдающих МВ, желающих иметь ребенка, важным также является консультирование относительно их собственного здоровья и долгосрочных проблем. С пациентом и его партнером должны быть обсуждены эффекты процесса болезни, их потенциальное влияние на семейную жизнь и перспективу более ранней смерти. Не следует забывать о трансплантации легких, и может оказаться необходимым включить в обсуждение показатели выживаемости после трансплантации. Эти обсуждения особенно важны, когда рассматривается возможность применения вспомогательных репродуктивных технологий или усыновления. Пациенты, страдающие МВ, и их партнеры должны обсудить все эти вопросы как с врачами, оказывающими помощь при МВ, так и с репродуктологами, и врачи в свою очередь должны быть

готовы рассмотреть их с пациентами и их партнерами.

3 Беременность при МВ

Доказательная база относительно ведения беременности у женщин, страдающих МВ, ограничена. Со времени первого опубликованного в 1960 г. описания случая [14] и первых исследований, включавших 10 случаев в 1966 г. [15–22], было проведено лишь несколько докладов и анализов баз данных. В 2008 г. было издано руководство по ведению беременности в рамках мультидисциплинарного подхода [23].

3.1. Прогностические факторы и исходы

Недавние исследования продемонстрировали положительные исходы беременности у женщин, страдающих МВ, и отсутствие ее краткосрочного или долгосрочного влияния на функцию легких или состояние питания [21, 24]. Такой положительный исход, вероятно, является результатом усилий по оптимизации помощи до зачатия совместно с тщательным наблюдением и лечением обострений заболевания легких и контролем за состоянием питания. В двух когортных исследованиях по данным национальных регистров был сделан вывод о том, что женщины, страдающие МВ, которые забеременели, изначально являлись более здоровыми, чем контрольные лица [18,25].

Сообщалось, что средняя частота выкидышей составляла 4,6 %, и частыми являются преждевременные роды (24,3 %) [16]. Материнская смертность в перинатальном периоде оказалась равной 7,9 %. 13,6 % умирали в течение 2 лет после родов. Однако более поздние исследования показали лучшие результаты [24, 26]. Снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV_1) и низкий индекс массы тела, конечно, являются предикторами развития осложнений у плода, и некоторые авторы высказали мнение, что пациентки с FEV_1 ниже 50–60 % от прогнозируемых значений должны избегать беременности. Другие публикации подтвердили повышенный риск досрочных родов и те же показатели долгосрочной выживаемости, даже у женщин со слабой функцией легких и FEV_1 ниже 40 % [17, 27]. Поэтому трудно использовать абсолютный пороговый уровень FEV_1 как уровень отсечки для возможной беременности. Стабильное состояние, надлежащее соблюдение лечебных рекомендаций и хорошая реакция на терапию антибиотиками, по-видимому, являются

одинаково важными условиями для благоприятного исхода. Легочная гипертензия остается противопоказанием. В исследованиях отмечены неблагоприятные исходы с быстрым снижением функции легких у беременных женщин, инфицированных *Burkholderia cepacia* [23, 28]. В настоящее время нет согласованного мнения о решениях относительно этих пациенток.

Пониженное состояние питания, обычно сочетающееся с более тяжелым заболеванием, также считается относительным противопоказанием для беременности [23].

В общей популяции наличие сахарного диабета у матери приводит к повышению частоты спонтанных абортов, преждевременных родов и врожденных пороков развития [29]. По данным более поздних исследований представляется, что сахарный диабет не коррелирует с худшей выживаемостью беременных женщин, страдающих МВ [18]. Рекомендуется тщательный контроль уровня глюкозы. У женщин, не страдавших сахарным диабетом до беременности, сообщалось о частоте развития гестационного сахарного диабета, равной 14 %, поэтому во время беременности рекомендуется проводить исследование толерантности к глюкозе [27].

О беременности у женщин с диагнозом МВ, страдающих заболеванием печени или циррозом, сообщений мало.

3.2. Планирование беременности

Планирование беременности является важным для лучшего исхода. Планирование должно включать все аспекты, и в идеале должно быть обсуждено и осуществлено врачами и парой на очень раннем этапе, чтобы обеспечить время для генетического консультирования и анализа психосоциальных вопросов, профессиональной адаптации для работающих и изменений их жизни, связанных с появлением маленького ребенка. Необходимо объяснить влияние беременности на течение МВ и наоборот и описать лечение и текущий контроль, необходимые в это время.

Беременность следует планировать, когда состояние женщины, страдающей МВ, стабильно и после оптимизации всех аспектов помощи при МВ, включая очищение дыхательных путей, ингаляционные препараты и состояние питания. У женщин, страдающих сахарным диабетом, рекомендуемым препаратом является инсулин для оптимизации контроля уровня глюкозы в крови до беременности. Предложен перечень контроль-

ных показателей для расширения процесса оказания помощи до, во время и после беременности [23].

3.3. Фармакотерапия

Период до беременности должен быть использован для обзора лекарств, которые разрешены и противопоказаны во время беременности. Схемы фармакотерапии для пациентов, страдающих МВ, включают применение панкреатических ферментов, витаминов, ингаляционных, пероральных или внутривенных антибиотиков и муколитических и противовоспалительных препаратов, таких как азитромицин (но не ибупрофен). Антисинегнойные бета-лактамные антибиотики являются безопасными для применения во время беременности и представляют собой препараты выбора для лечения обострений болезни легких. Аминогликозиды, вводимые внутривенно, могут вызывать ототоксический и нефротоксический эффект у плода, хотя имеются данные, что тобрамицин, вводившийся внутривенно в рекомендованных дозах, не вызывал нарушения функции почек или снижения слуха у новорожденных. Однако во время первого триместра беременности обычно рекомендуется избегать внутривенного назначения аминогликозидов [23]. Пользу от применения ингаляционного тобрамицина для лечения обострений еще необходимо продемонстрировать. Сохранение здоровья и благополучия матери должно быть важным фактором при принятии решения относительно фармакотерапии МВ во время беременности, особенно для лечения обострения болезни легких. К счастью, многие из этих препаратов широко используются без проблем, связанных с безопасностью. Разрешенные и противопоказанные препараты подробно рассмотрены в недавних сообщениях [6, 23, 30].

3.4. Наблюдение

Беременные пациентки регулярно и тщательно обследуются для обеспечения надлежащего соблюдения рекомендаций по лечению, в особенности по физиотерапии, для определения функции легких, ранней диагностики обострения заболевания бронхов, оценки состояния питания, уровней глюкозы в крови в случае сахарного диабета и проведения скрининга на гестационный сахарный диабет. Для лечения острых приступов болезни либо в случаях малой прибавки веса или необходимости алиментарной поддержки может быть рекомендована госпитализация. Рекомендуемые потребности в энергии при беременности варьируют от 2000 до 3000 ккал/сут, и пациенткам с недостаточным состоянием питания перед зачатием может быть необходимо увеличить потребление энергии. Важно контролировать недостаточность функции поджелудочной железы и мальабсорбцию, а также хроническую инфекцию, поскольку это увеличивает потери энергии. Иногда необходимо дополнительное энтеральное питание, но путь доставки (назогастральный зонд или гастростома) во время беременности иногда затруднен. Кроме того, по мере прогрессирования беременности увеличение матки вызывает повышение внутрижелудочного давления, что усугубляет гастроэзофагеальный рефлюкс. В некоторых трудных случаях может быть рассмотрено парентеральное питание, которое в описанных в литературе случаях обеспечивало некоторый эффект [31].

3.5 Акушерская помощь

Также очень важно работать в тесном сотрудничестве с акушерами, которые имеют опыт оказания помощи женщинам с беременностями высокого риска [23]. Многим женщинам удается выносить ребенка в течение полного срока. В этом случае вагинальные роды являются предпочтительными по сравнению с кесаревым сечением, которое связано с болью в области раны и анестезией, а также с повышением риска развития у пациентки задержки секретов и ателектаза. Однако для женщин с худшей функцией легких на последних стадиях беременности решение об оптимальном времени родов должно быть принято совместно акушером и врачом, занимающимся лечением МВ, после тщательного рассмотрения соотношения рисков и пользы, связанного с недоношенностью плода и здоровьем матери. И при вагинальных родах, и при операции кесарева сечения эпидуральная анальгезия или эпидуральная анестезия позволяют контролировать боль после родов и поддерживать проведение эффективной физиотерапии в области грудной клетки.

Грудное молоко матери, страдающей МВ, имеет нормальные уровни электролитов и белка, что теоретически позволяет осуществлять грудное вскармливание. Однако кормление грудью требует повышенного потребления калорий матерью, и поэтому женщинам с неудовлетворительным состоянием питания этот метод кормления может быть не рекомендован. В послеродовом периоде важно внимание к надлежащей и непрерывной приверженности к физиотерапии в области грудной клетки и к приему обычных лекарственных препаратов.

3.6. Беременность после трансплантации легких

Сообщалось о положительных исходах беременности после трансплантации солидных органов, таких как почки, печень и сердце, с отсутствием повышенного риска для новорожденных. Однако после трансплантации легких значимой проблемой остается хроническое отторжение [32, 33].

В недавнем исследовании выявлено 19 случаев беременности у женщин, перенесших трансплантацию легких; частота благоприятного течения беременности до родов составила лишь 42 %, и частота развития осложнений оказалась высокой [32]. Поэтому женщины, страдающие МВ и перенесшие трансплантацию легких, должны пройти консультации, и их необходимо проинформировать о высоком риске отторжения и связанной с этим смертности.

Заключение

В настоящее время многие молодые женщины и мужчины, страдающие МВ, имеют удовлетворительное состояние здоровья и возможность стать родителями. Врачи, оказывающие помощь при МВ, должны сыграть важную роль, обеспечив исчерпывающую информацию, консультации и рекомендации, чтобы помочь пациентам принять информированное решение. Ведение пациенток до, во время и после беременности должно осуществляться группой врачей различных специальностей, занимающихся лечением МВ, в сотрудничестве с репродуктологами и/или акушерами, оказывающими помощь при беременностях высокого риска.

Литература

[1] Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry annual data report 2011. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 2012. http://www.cff.org/UploadedFiles/research/ClinicalResearch/2011-PatientRegistry.pdf

[2] Cystic Fibrosis Canada. The Canadian Cystic Fibrosis Registry. 2011 Annual report. http://www.cysticfibrosis.ca/wp-content/uploads/2013/10/Registry2011FINALOnlineEN.pdf

[3] Bellis G, Lemonnier L, Sponga M. Registre Frangais de la Mucoviscidose — Bilan des donnees 2012. Paris: Vaincre la Mucoviscidose; 2014. http://www.centre-reference-muco-lyon-fr/Registre_francais_de_mucoviscidose_2012.pdf

[4] McCallum TJ, Milunsky JM, Cunningham DL, et al. Fertility in men with cystic fibrosis. An update on current surgical practices and outcome. Chest 2000; 118: 1059–62.

[5] Johannesson M, Landgren BM, Csemiczky G, et al. Female patients with cystic fibrosis suffer from reproductive endocrinological disorders despite good clinical status. Hum Reprod 1998; 13: 2092–7.

[6] McArdle JR. Pregnancy in cystic fibrosis. Clin Chest Med 2011; 32: 111–20.

[7] Tsang A, Moriarty C, Towns S. Contraception, communication and counselling for sexuality and reproductive health in adolescents and young adults with CF. Paediatr Respir Rev 2010; 11: 84–9.

[8] Lemonnier L, Cazes MH, Bellis G, et al. Cystic Fibrosis pregnancy in the French patient registry. A 20 year survey. J Cyst Fibros 2013; 12: S36.

[9] Lyon A, Bilton D. Fertility issues in cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev 2002; 3: 236–40.

[10] Smith H.C. Fertility in men with cystic fibrosis assessment, investigations and management. Paediatr Respir Rev 2010; 11: 80–3.

[11] Hubert D, Patrat C, Guibert J, et al. Results of assisted reproductive technique in men with cystic fibrosis. Hum Reprod 2006; 21: 1232–6.

[12] Duguépéroux I, Hubert D, Dominique S, et al. Paternity in men with cystic fibrosis: a retrospective survey in France. J Cyst Fibros 2006; 5: 215–21.

[13] Popli K, Bourke S, Stewart J. Fertility issues in men with cystic fibrosis: survey of knowledge and opinion of patients. Fertile Steril 2009; 91: 1297–8.

[14] Siegel B, Siegel S. Pregnancy and delivery in a patient with cystic fibrosis of the pancreas. Obstet Gynecol 1960;16:438-40.

[15] Grand RJ, Talamo RC, Di Sant'Agnese PA, et al. Pregnancy in cystic fibrosis of the pancreas. JAMA 1966; 195: 117–24.

[16] Kent NE, Farquharson DF, Cystic fibrosis and pregnancy. Can Med Assoc J 1993; 149: 809–13.

[17] Cohen LF Di Sant'Agnese PA, Friedlander J. Cystic fibrosis and pregnancy. A national survey. Lancet 1980; 2: 842–4.

[18] Goss CH, Rubenfeld GD, Otto K, et al. The effect of pregnancy on survival in women with cystic fibrosis. Chest 2003; 124: 1460–8.

[19] Edenborough FR Stableforth DE, Mackenzie WE. The outcome of 72 pregnancies in 55 women with cystic fibrosis in the United Kingdom 1977-1996. BJOG 2000; 107: 254–61.

[20] McMullen AH, Pasta DJ, Frederick PD, et al. Impact of pregnancy on women with cystic fibrosis. Chest 2006; 129: 706–11.

[21] Schechter MS, Quittner AL, Konstan MW, et al. Long-term effects of pregnancy and motherhood on disease outcomes of women with cystic fibrosis. Ann Am Thorac Soc 2013; 10: 213–9.

[22] Thorpe-Beeston JG, Madge S, Gyi K, et al. The outcome of pregnancies in women with cystic fibrosis — single centre experience 1998-2011. BJOG 2013; 120: 354–61.

[23] Edenborough FP, Borgo G, Knoop C, et al. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2008; 7: S2–S32.

[24] Ahluwalia M, Hoag JB, Hadeh A, et al. Cystic fibrosis and pregnancy in the modern era: a case control study. J Cyst Fibros 2013; 13: 69–73.

[25] Gillet D, De Braekeler M, Bellis G, et al. Cystic fibrosis and pregnancy. Report from French data. BJOG 2002; 109: 912–18.

[26] Burden C, Ion R, Chung Y, et al. Current pregnancy outcomes in women with cystic fibrosis. Eur J Obst Gynecol Reprod Biol 2012; 164: 142–5.

[27] Gilljam M, Antoniou M, Shin J, et al. Pregnancy in cystic fibrosis — foetal and maternal outcome. Chest 2000; 118: 85–91.

[28] Tanser SJ, Hoson, ME, Geddes DM. Case reports of death during pregnancy in patients with cystic fibrosis. Respir Med 2000; 94: 1004–6.

[29] Jensen DM, Damm R Moelsted-Pedersen L, et al. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. Diabetes Care 2004; 27: 2819–23.

[30] Lau EMT, Moriarty C, Ogle R, et al. Pregnancy and cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev 2010; 11: 90–4.

[31] Cole BN, Seltzer MH, Kassabian J, et al. Parenteral nutrition in a pregnant cystic fibrosis patient. J Parent Enter Nutr 1987; 11: 205–7.

[32] Thakrar MV, Morley K, Lordan JL, et al. Pregnancy after lung and heart-lung transplantation. J Heart Lung Transplant 2014; 33: 593–8.

[33] Gyi KM, Hodson ME, Yacoub MY. Pregnancy in cystic fibrosis lung transplant recipients: case series and review. J Cyst Fibros 2006; 5: 171–5.

ГЛАВА 10

Психологические проблемы: отношение к постепенной инвалидизации

Araxie Matossian,
Helen Solas

Введение

Постоянное улучшение диагностики, лечения и оказания помощи при муковисцидозе (МВ) привело к значимому увеличению ожидаемой продолжительности жизни людей, страдающих этой болезнью. Несмотря на достижения в медицине, МВ остается прогрессирующим, постепенно развивающимся и летальным заболеванием, характеризующимся как видимыми, так и скрытыми физическими симптомами. Высокая нагрузка, обусловленная лечением, делает для пациентов еще более трудным баланс между образованием, семьей, работой и другими обязанностями взрослого человека [1]. Взрослый человек, стра-

дающий МВ, сталкивается с проблемами естественного цикла, который характеризуется чередованиями построения, поддержания и изменения структур жизни [2]. Иногда проблемы могут быть серьезными, и они способны влиять на благополучие больного [3]. Сообщалось о психологических симптомах, таких как тревога и депрессия или демотивация [4, 5].

В настоящей главе описаны различные способы психологической адаптации и механизмы преодоления трудностей, используемые пациентами, страдающими хроническим заболеванием. Кроме того, парадигма Энгельса о биопсихосоциальной модели [6], которая обеспечивает лучшее понимание сложных взаимоотношений между разными сторонами жизни пациента и оказанием помощи и лечением, обсуждается в контексте взрослых больных МВ. Существует несколько параметров, которые могут быть использованы для понимания того, что является важным в жизни взрослого пациента. Эти параметры включают: болезнь как страдание тела и души, МВ в контексте семейного анамнеза и отношения между взрослым пациентом и поставщиком медицинских услуг. Четвертым важным параметром являются взаимоотношения с социальным окружением (см. главу 8 «Профессиональные и социальные проблемы»). Хроническая болезнь оказывается «горькой точкой пересечения» между этими различными биопсихосоциальными факторами [7].

1 Индивидуальные различия в адаптации к болезни

Согласно мнению Коэна и Лазаруса (Cohen и Lazarus) [8], психосоциальная адаптация к болезни определяется субъективным восприятием пациентом своего недуга. Ощущение личного контроля над ситуацией представляется фактором, который способствует хорошей адаптации. Тремя понятиями, связанными с ощущением контроля, являются локус контроля [9], усвоенная беспомощность [10] и самоэффективность [11].

Локус контроля касается мнения человека относительно того, какую власть он имеет над событиями в своей жизни: Контролирую ли я свою жизнь или ее контролирует что-то другое? Люди с внутренним локусом контроля будут ощущать исходы и события как результат своего собственного поведения. Люди с внешним локусом контроля воспринимают аналогичные исходы как результат внешних факторов, таких как судьба или совпадение. Внутренний и внешний локусы контроля представляют два конца континуума, и большинство

людей находятся где-либо между двумя крайними точками [9].

В исследовании Селигмана (Seligman), касающемся усвоенной беспомощности, животных многократно подвергали ударам электрического тока, которых они не могли избежать. В конечном итоге животные переставали пытаться избежать стимула. Когда ситуация изменялась и они могли избежать удара, они не предпринимали никаких действий. У них развилась усвоенная беспомощность — отсутствие уверенности в том, что можно сделать что-то, чтобы себе помочь. Такое же поведение, то есть тенденция сдаваться в ситуациях, в которых человек на самом деле не является беспомощным, наблюдалась и у людей [10].

Самоэффективность означает веру в собственные способности осуществлять планирование и действия, необходимые для достижения цели. Иными словами, это собственная вера человека в возможность преодоления данной ситуации. Поведение в значительной степени контролируется ожиданиями человека или тем, как он будет действовать. Люди с высокой самоэффективностью, то есть те, которые полагают, что они могут действовать успешно, рассматривают трудные задачи как нечто, чем надо управлять, а не то, чего следует избегать. Людей, которые полагают, что они могут эффективно справиться со стрессогенными факторами, эти факторы не приводят в смущение. Однако если люди считают, что не могут контролировать неблагоприятные обстоятельства, у них возникает дистресс и снижается уровень функционирования [11].

Внешний локус контроля и усвоенная беспомощность представляют собой частично перекрывающиеся понятия. Селигман заявлял, что пациенты в состоянии депрессии страдают от отсутствия личного контроля над ситуацией или усвоенной беспомощности [5]. Люди с ощущением низкой самоэффективности страдают от отрицательных эмоций, таких как тревога и стресс, и у них имеет место более высокая резистентность к лечению [11, 12]. Депрессия оказывает отрицательное влияние на приверженность к лечению, функционирование в семье и качество жизни, определяемое здоровьем [13]. Высокая самоэффективность у пациентов с хроническими заболеваниями коррелирует с лучшим физическим, социальным и эмоциональным качеством жизни [14, 15].

2 Совладание (копинг) с хроническим заболеванием

Совладание может быть описано как процесс, через который проходят

люди при преодолении стрессовых событий в своей повседневной жизни. Стратегии совладания направлены на уменьшение дистресса, связанного с болезнью и лечением, с целью поддержания субъективного благополучия. Совладание включает ряд стратегий регулирования эмоций, мыслительных процессов и паттернов поведения. Существуют индивидуальные различия в том, как люди реагируют на стрессовые события. Взрослые, страдающие МВ, сталкиваются с дополнительными потребностями и постепенной инвалидизацией. То, как они справляются с ситуацией, может влиять на качество их жизни.

Лазарус и Фолкман (Lazarus и Folkman) [16] утверждали, что стрессовой является не сама ситуация, а ее интерпретация человеком. Они классифицируют совладание как совладание, концентрирующееся на проблеме, и совладание, концентрирующееся на эмоциях. Совладание, концентрирующееся на проблеме, нацелено на уменьшение или устранение стрессогенного фактора. Это включает такие стратегии, как поиск информации, генерирование альтернативных решений, оценка целесообразности затрат и получение новых навыков. Совладание, концентрирующееся на эмоциях, направлено на регулирование эмоционального дистресса человека. Этот способ совладания более вероятен в том случае, когда невозможно ничего сделать для изменения причины стресса. Стратегии, концентрирующиеся на эмоциях, включают избегание, принятие ответственности, реализацию самоконтроля и положительную переоценку ситуации.

Циммер-Гембек и Скиннер (Zimmer-Gembeck и Skinner) [17] построили схему развития совладания от младенчества до взрослости. Четырьмя наиболее частыми путями являются поиск поддержки, решение проблемы, отвлечение и избегание. Поиск поддержки включает поиск эмоциональной поддержки от друзей и семьи, а также поиск информации и советов от медицинских работников и других людей. Решение проблемы представляет собой когнитивную деятельность для управления проблемой. Оно включает такие стратегии, как планирование, формирование списков и обдумывание. Отвлечение может быть когнитивной или поведенческой деятельностью или и тем и другим. Оно включает загрузку себя деятельностью, размышление о чем-либо приятном или размышление о чем-либо другом с целью попытаться забыть о стрессогенном факторе. Избегание включает уход от стрессогенной среды или избегание прямых действий.

Стратегии совладания могут быть когнитивными или поведенческими, и одновременно используются несколько стратегий. Совладание используется для преодоления проблемы, но не обязательно означает, что человек преодолеет проблему. Активное совладание, такое как стратегии, сконцентрированные на проблеме, решении проблемы и поиске поддержки, чаще коррелирует с положительным функционированием и лучшим состоянием здоровья по сравнению с более пассивными стратегиями или стратегией избегания [18, 19]. Исследования совладания при МВ дало аналогичные результаты. Оптимистическое принятие ситуации коррелировало с более высоким качеством жизни, определяемым здоровьем, а отвлечение (поведенческое избегание) — с более низким качеством жизни [20]. Более высокие уровни активного совладания и более низкие уровни ухода от ситуации коррелировали с лучшим психологическим качеством жизни у пациентов, ожидавших трансплантации легких. Активное совладание также соотносилось с более низкими уровнями стресса, депрессии и тревоги по сравнению с уходом от ситуации [21]. Что касается приверженности к лечению, то оптимистическое принятие ситуации и надежда на будущее коррелировали с большей приверженностью к лечению. Пациенты, не приверженные к лечению, использовали стратегии избегания в большей степени, чем пациенты, приверженные к лечению [22].

Медицинским работникам необходимо изучать, как каждый пациент адаптируется к болезни и пытается совладать с ней. Важно выявить проблемы человека в контексте текущей фазы его жизни. Усилия по модификации стратегий адаптации и совладания пациента во время регулярных визитов в клинику могут привести к улучшению качества жизни.

3 Болезнь как страдание тела и души

С момента постановки диагноза взрослые, страдающие МВ, в отличие от здоровых взрослых, не могут «забыть о собственном теле». Тело взрослого пациента, страдающего МВ, просто не «работает тихо и незаметно» [23]. МВ и его лечение представляют собой ежедневную борьбу с болезнью (или против нее), что делает повседневную жизнь трудной.

«Со времени, когда я был ребенком, каждый раз, когда я иду в туалет, я получаю напоминание о том, что я страдаю серьезным заболеванием»

(22-летний молодой человек)

МВ и его лечение вызывает у пациентов не только страдания организма, но и страдания, связанные с их окружением.

«Что задевает меня больше всего, так это их печальные и сочувственные взгляды, когда я кашляю».

(21-летняя женщина)

При ухудшении здоровья нарушаются многие «нормальные» стремления к выполнению задач взрослой жизни.

«Когда мне представилась возможность работы за границей, я не осмелился уехать из страны, поскольку мое здоровье ухудшалось. И я знал, что трансплантация близка».

(49-летний мужчина, после трансплантации)

Пациенты постоянно и динамично переходят от периодов сильного огорчения своей болезнью к периодам вытеснения ее из сознания (подавления осознанности) и обратно. Эти изменяющиеся антагонистические позиции, вероятнее всего, важны и необходимы для того, чтобы пациенты попытались сбалансировать лечение и достичь как можно более нормального существования [24]. Подобный подход к жизни с МВ является необходимым, поскольку иначе такие эмоции, как беспокойство, гнев, тревога или разочарование, могут захлестнуть пациента.

Старение при наличии МВ также означает совладание с новыми диагнозами и большим числом лекарств. При появлении новых симптомов пациенту необходимо специально уделять внимание своему заболеванию, что выдвигает болезнь на первый план [25]. Болезнь может стать чем-то обременительным и полностью поглотить пациента. В зависимости от обстоятельств и индивидуальности пациент будет реагировать в диапазоне между отрицанием, избеганием и тщательной заботой о здоровье. Стиль совладания путем избегания описан как мальадаптивный [26]. Однако избегание и отрицание могут позволить пациенту адаптироваться к МВ и почувствовать больший контроль над ситуацией. Степень отрицания коррелирует с повышенным самоуважением, меньшим психологическим дистрессом и может повысить качество жизни [20]. Жизнь взрослого, страдающего МВ, представляет собой продолжающийся, постоянно изменяющийся процесс перехода между ощущением благополучия и ощущением себя больным.

Важной темой в контексте МВ как болезни тела и души является проблема приверженности к лечению. Приверженность к выполнению повышенного числа лечебных мероприятий при попытке вести, насколько это возможно, нормальную жизнь, представляет собой настоящее испытание. Приверженность колеблется во времени, причем существуют периоды, когда приверженность к лечению легка для человека, и периоды, когда это становится более затруднительным. Например, если взрослый изменил место работы и не раскрыл информацию о болезни, то лекарства ему придется принимать тайно, а выделение времени на физиотерапию или отдых станет более затруднительным. Взрослым приходится делать выбор относительно своей роли взрослого человека, и это неизбежно влияет на их решения касательно приверженности к лечению. В известном смысле, это поведение является нормальным для всех: приверженность к какому-либо важному решению трудна для нас всех — 80 % новогодних обещаний, которые люди дают сами себе, не выполняются! [27].

Проведено много исследований, почему, когда и как пациенты, страдающие МВ, привержены или не привержены к лечению. Важными факторами являются характер, возраст, пол, тяжесть болезни, знания, ощущения, эмоции, настрой и убеждения, барьеры и социально-экономические вопросы [28–30].

4 МВ в контексте семейного анамнеза

Взрослые, страдающие МВ, имеют свою собственную «историю». Это рассказ об их детстве в семье, которая должна была столкнуться с МВ, адаптироваться к МВ, справляться с МВ, организовывать помощь и интегрировать МВ в интерактивное функционирование. Контекст детства человека влияет на его отношение к жизни и болезни и, следовательно, формирует способы совладания с ситуацией и устойчивость, но также и уязвимость.

«Мой брат умер от МВ, когда мне было 16 лет, моя сестра умерла от МВ, когда мне было 22 года. Моя мать всегда говорила мне, что я другой, несмотря на то, что у меня была та же мутация. Это утверждение моей мамы сделало меня тем, что я есть сейчас, с решимостью выжить».

(49-летний мужчина, после трансплантации)

В контексте семьи МВ может рассматриваться и как кратковременная, и как долговременная угроза. МВ является причиной стресса и боли для всей семьи и может отрицательно влиять на привязанность, приводя к страхам разлуки и утраты [31].

Во время периода взрослости при наличии МВ ухудшение здоровья также влияет на отношения пациента с семьей, причем как с родной семьей, так и с созданной им семьей, если она есть. МВ может нарушать способность пациента выполнять нормальные повседневные задачи, тем самым модифицируя его роль и обязанности внутри семьи.

«Как я могу оставаться ее желанным партнером?»

(32-летний мужчина)

«Мой муж должен выполнять все дела по дому и заботиться о нашем ребенке и обо мне»

(35-летняя женщина)

Кроме того, важным является то, как и пациент, и его семья воспринимают ухудшение состояния здоровья и справляются с ситуацией. Прогрессирование болезни часто вызывает различные эмоции, которые неизбежно нарушают нормальное равновесие в семье. Например, пациент может скрывать информацию о своем состоянии или лечении, чтобы избежать реакции страдания и страха в семье. Такая скрытность необходима для предотвращения сильных эмоций как у пациента, так и в его семье.

«Я в течение длительного времени не говорил матери, что включен в очередь ожидания трансплантации, потому что это вызвало бы у нее воспоминания о том времени, когда умерла моя сестра»

(25-летний мужчина)

Пациенты разделяют со своей семьей определенные жизненные ценности, обязанности и роли. Пациенты имеют семейный анамнез, который включает их собственные личные семейные мифы. Изучение (прежнего и настоящего) функционирования семьи и ее взаимодействий может помочь в понимании реакций пациентов на ухудшение состояния их здоровья и их представления о МВ. Кроме того, это будет способствовать пониманию личных убеждений пациентов и восприятия ими МВ, а также тех решений, которые они принимают.

5 Взрослый пациент и поставщик медицинских услуг

Важной частью жизни взрослого пациента является взаимодействие с медицинскими работниками, оказывающими помощь при МВ. Это взаимодействие включает межсубъектные отношения между пациентом и специалистами, оказывающими помощь

при МВ. Пациент и поставщик медицинских услуг непрерывно влияют друг на друга и через эти взаимоотношения строят «процесс лечения». Пациент и лица, оказывающие помощь, развиваются совместно. Это означает, что и те, и другие вовлечены в процесс лечения посредством активного обдумывания и участия в нем или, напротив, путем пренебрежения к нему [23]. Взаимодействия между взрослым пациентом и поставщиком медицинских услуг будут сильно влиять на качество процесса лечения МВ, а также на благополучие пациента (и поставщика медицинских услуг).

Во время взрослой жизни пациент и поставщик медицинских услуг сталкиваются с вопросами ухудшения здоровья и конца жизни [32–34]. То, как лицо, оказывающее помощь, определяет цель вмешательств на этой стадии страдания и боли, будет влиять на то, как оно будет заботиться о каждом пациенте. Кроме того, лицо, оказывающее помощь, должно учитывать, как больной видит план лечения. Например, период, в течение которого пациент и лицо, оказывающее помощь, адаптируются к изменению состояния здоровья, может быть различным. Некоторым больным требуется время для принятия новой ситуации и адаптации к ней. Они могут испытывать неуверенность и тревогу относительно необходимых новых лечебных средств [35]. Несмотря на то, что пациенты могут ожидать новых ситуаций в течение своей жизни, им по-прежнему трудно представить себе переживание их.

«Мне потребовалось очень длительное время, чтобы принять, что у меня сахарный диабет. Я ела все, что содержало сахар! Так продолжалось примерно 3 года. Мой врач не мог справиться с моим поведением и обвинял меня в том, что я не забочусь о себе. Но я была еще не готова!»

(23-летняя женщина)

«Мне было 19 лет, когда врач сказал мне, что мне нужен трансплантат. Я была в ужасе. Я не чувствовала себя настолько плохо. Трансплантация была нужна для пациентов старшего возраста...»

(25-летняя женщина)

Взрослые пациенты снова и снова должны преодолевать тяжелые обострения легочного заболевания, восстанавливаться после них и справляться с постепенным ухудшением своих функциональных возможностей. Они должны непрерывно адаптироваться и пытаться вести нормальную жизнь. Успех или ощущение успеха в этом отношении может укрепить их веру в свою несокрушимость

или непобедимость. Несмотря на то, что пациенты знают, что ухудшение здоровья неизбежно, они продолжают надеяться, что конец жизни или дискуссии по поводу трансплантации еще далеки. По этой причине эти обсуждения часто бывает трудно начать.

«Я была обеспокоена, но по-прежнему верила, что все будет хорошо… однако врач начал говорить о трансплантации. Я была в шоке. Я не была готова к этому. Возможно, через год!»

(19-летняя женщина)

Пациенты и семьи знают факты, но реально услышать вердикт — это всегда удар. С этим связано и то, что разговор о паллиативной помощи в конце жизни в свете надежды на трансплантацию всегда бывает трудным [36], поскольку эти вопросы представляются взаимоисключающими [37].

Заключение

Взрослые, страдающие МВ, сталкиваются с ухудшением состояния здоровья, которое определяется и биологическими, и психосоциальными факторами. Пациент, его семья и медицинские работники, оказывающие помощь при МВ, взаимосвязаны и развиваются в непрерывном взаимодействии в контексте болезни и постепенного ухудшения состояния здоровья больного. МВ и лечение являются важными модуляторами той степени, до которой взрослый может выполнять свою роль взрослого в непрерывном взаимодействии с окружением, включающим семью и лиц, оказывающих помощь. Эмоциональное благополучие больного колеблется со временем и взаимосвязано с тяжестью МВ, с личностью пациента и его социальной ролью, стратегией совладания и с (медико-)социальными системами поддержки.

Благодарности

Авторы благодарят профессора Труди Гаверманс, Центр МВ Университетской клиники г. Лёвен, Бельгия, за ее вклад в подготовку настоящей главы.

Литература

[1] Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. Associations between illness perceptions and health-related quality of life in adults with cystic fibrosis. J Psychosom Res 201170: 161–7.

[2] Rolland JS. Chronic illness and the life cycle: a conceptual framework. Fam Process 1987; 26: 203–21.

[3] Schwartz L, Droat D. Health-related hindrance of personal goal pursuit and well-being of young adults with CF, pediatric cancer survivors, and peers without a history of chronic illness. J Pediatr Psychol 2009; 34: 954–65.

[4] Cruz I, Marciel KK, Quittner AL, et al. Anxiety and depression in cystic fibrosis. Semin Respir Crit Care Med 2009; 30: 569–78.

[5] Duff AJ, Abbott J, Cowperthwaite C, et al. Depression and anxiety in adolescents and adults with cystic fibrosis in the UK: a cross-sectional study. J Cyst Fibros 2014; 13: 745–53.

[6] Engel GL. The clinical application of the biopsychosocial model. Am J Psychiatry 1980; 137: 535–44.

[7] Onnis L. (1985 original). Corps et contexte. Therapie familiale des troubles psychosomatiques. Translated into French. Paris: Fabert; 2009.

[8] Cohen F, Lazarus RS. Coping with the stresses of illness. In: Stone GC, Cohen F, Adler NE, et al., eds. Health psychology — A handbook: Theories, applications, and challenges of a psychological approach to the health care system. San Francisco: Jossey-Bass; 1979; 217–54.

[9] Rotter JB. Social learning and clinical psychology. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice Hall; 1954.

[10] Seligman MEP. Helplessness: on development, depression and death. San Francisco: W. H. Freeman and Company; 1975.

[11] Bandura A. Self-efficacy the exercise of control. San Francisco: W. H Freeman and Company; 1997.

[12] Mishali M, Omer H, Heymann AD. The importance of measuring self-efficacy in patients with diabetes. Fam Pract 2011; 28: 82–7.

[13] Quittner AL, Barker DH, Snell C, et al. Prevalence and impact of depression in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2008; 14: 582–8.

[14] Cramm JM, Strating MM, Roebroeck ME, et al. The importance of general self-efficacy for the quality of life of adolescents with chronic conditions. Soc Indic Res 2013; 113: 551–61.

[15] Grieve AJ, Tluczek A, Racine-Gilles CN, et al. Associations between academic achievement

and psychosocial variables in adolescents with cystic fibrosis. J Sch Health 2011; 81: 713–20.

[16] Lazarus R, Folkman S. Stress, appraisal and coping. New York: Springer; 1984.

[17] Zimmer-Gembeck MJ, Skinner EA. The development of coping across childhood and adolescence: an integrative review and critique of research. Int J Behav Dev 2011; 35: 1–17.

[18] Graue M, Wentzel-Larsen T, Bru E. The coping styles of adolescents with type 1 diabetes are associated with degree of metabolic control. Diabetes Care 2004; 27: 1313–7.

[19] Anie KA, Steptoe A, Bevan DH. Sickle cell disease: pain, coping and quality of life in a study of adults in UK. Br J Health Psychol 2002; 7(Pt 3): 331–44.

[20] Abbott J, Hart A, Morton A, et al. Health-related quality of life in adults with cystic fibrosis: the role of coping. J Psychosom Res 2008; 64: 149–57.

[21] Taylor JL, Smith PJ, Babyak A, et al. Coping and quality of life in patients awaiting lung transplantation. J Psychosomatic Res 2008; 65: 71–9.

[22] Abbott J, Dodd M, Gee L, et al. Ways of coping with cystic fibrosis: implications for treatment adherence. Disabil Rehabil 2001; 23: 315–24.

[23] Buytendijk FJJ (1948 original). De la douleur. Translated into French. Paris: PUF; 1951.

[24] Vannotti M, Celis-Gennart M. L'experience plurielle de la maladie chronique. Maladie pulmonaire etfamille. In: Corps ettherapie familiale. Cahiers critiques de therapie familiale et de pratique de réseaux. Bruxelles De Boeck-Universite; 1999; 113–38.

[25] Paterson B.The shifting perspectives model of chronic illness. J Nurs Scholarsh 2001; 33: 21–6.

[26] Strauss GD, Wellish DK. Psychological adaptation in older CF patients. J Chronic Dis 1981; 34: 141–6.

[27] Conway SP, Pond MN, Hamnet T, et al. Compliance with treatment in adult patients with CF. Thorax 1996; 51: 29–33.

[28] Dziuban EJ, Saab-Abazeed L, Chaudhry SR, et al. Identifying barriers to treatment adherence and related attitudinal patterns in adolescents with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2010; 45: 450–8.

[29] Sawicki GS, Heller KS, Demars N, et al. Motivating adherence among adolescents with cystic fibrosis: Youth and parent perspectives. Pediatr Pulmonol 2015; 50: 127–36.

[30] Quittner AL, Zhang J, Marynchenko M, et al. Pulmonary medication adherence and healthcare use in cystic fibrosis. Chest 2014; 146: 142–51.

[31] Celis-Gennart M, Vannotti M. Le syndrome douloureux chronique a la lumiere de l'histoire familiale. In Malades et families. Penser la souffrance dans une perspective de la complexite. Geneve: Ed. Medecine et Hygiene; 1998; 103–26.

[32] Clisby N, Shaw S, Cormack M. Psychological impact of working with patients with cystic fibrosis at end-of-life, pre-transplant stage. Palliat Support Care 2013; 11: 111–21.

[33] Sands D, Repetto T Dupont LJ, et al. End of life care for patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2011; 10 Suppl 2: S37–44.

[34] Chapman E, Landy A, Lyon A, et al. End of life care for adult cystic fibrosis patients: facilitating a good enough death. J Cyst Fibros 2005; 4: 249–57.

[35] Collins S, Reynolds F. How do adults with cystic fibrosis cope following a diagnosis of diabetes? J Adv Nurs 2008; 64: 478–87.

[36] Quibell R, Booth Z, Doe S, et al. An integrated model of specialist palliative care (SPC) for cystic fibrosis (CF). BMJ Support Palliat Care 2014; 4 Suppl 1: A13.

[37] Braithwaite M, Philip J, Tranberg H, et al. End of life care in CF: patients, families and staff experiences and unmet needs. J Cyst Fibros 2011; 10: 253–7.

СООБЩЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Сообщение пациента 1

59-летний мужчина

Я 59-летний мужчина, страдающий МВ, и наблюдаюсь в Центре МВ больницы Кошан в Париже.

Когда мне было 6 лет (в 1960 г.), моим родителям сообщили, что у меня МВ; после этого мои братья, сестры и я прошли потовый тест. Сегодня я знаю, что болезнь связана с мутацией F508del. В семье было семеро детей, и четверо из нас страдали МВ. Мои родители были достаточно умными для того, чтобы обеспечить отсутствие различий в образовании между детьми, страдающими МВ, и остальными — все мы получали один и тот же пищевой рацион с низким содержанием жира.

Я был довольно слабым и мечтательным, и мое детство и подростковый возраст были отмечены трудностями с учебой (вследствие дислексии) и болями в желудке. Я узнал о собственных ограничениях. Когда я был студентом, мои родители дали мне большую независимость и послали учиться в другой город; они даже позволили мне путешествовать вдали от дома летом. Я был весьма рад тому, что они поддержали меня при выборе образования, соответствующего моим интересам, в области изобразительного искусства.

Благодаря гранту из Канады я имел возможность получить степень магистра изобразительного искусства в Торонто. Там я впервые встретился с пульмонологами, которые специализировались на лечении МВ.

Будучи студентом, я обычно немного подрабатывал летом, а затем начал работать учителем изобразительных искусств. Это позволило не только развить мои личные творческие способности в изобразительном искусстве, но и построить реальную профессиональную сеть. В 1991 г. я был

назначен учителем в Национальной школе искусств с углубленной подготовкой, где мог проводить все мои уроки при двухдневном расписании. Мне нравится работа, поскольку она дает мне возможность вести дискуссии об искусстве с множеством различных людей.

В течение почти 20 лет я не информировал администрацию школы или коллег о своем заболевании, которое, с моей точки зрения, являлось частью моей личной жизни. Проблемы со здоровьем возникли не все сразу; я знал, что они могут стать серьезными, поскольку потерял старшего брата в 1974 г. и младшего брата в 1996 г. Осведомленность о моих слабостях и ограничениях обусловила многие жизненно важные решения (например, выбор образа жизни или места жительства).

Болезнь является частью меня, но не определяет меня. Важно принять трудности и происходящее снижение трудоспособности и совладать с этим, но это не все; также жизненно необходимо найти область, в которой человек может думать и действовать в рамках собственных ограничений.

Я встретил свою жену 16 лет назад. Это удивительная история: у нее как раз родилась девочка, но биологический отец не признал ее официально. Я был действительно счастлив и горд, что эта женщина доверяет мне. Я удочерил ее ребенка через год после нашей свадьбы. Иметь стабильные отношения и делить повседневную жизнь с ней замечательно, видеть растущую дочь — настоящее счастье. Временами, при осознании ответственности за семью на фоне собственной хрупкости, становится тревожно. Но мне нужно принять это: не забывать о ситуации, но и не фокусироваться на ней полностью. Семья — это источник жизненной энергии; я не думаю, что решился бы на трансплантацию, если бы не ее поддержка. Кроме того, моя самая младшая сестра перенесла трансплантацию 10 лет назад и чувствует себя хорошо, что также является источником оптимизма.

В течение многих лет я мог говорить о моей болезни только с близкими людьми. Я проинформировал начальство о своем состоянии лишь несколько лет назад, примерно в 2009 г. Тогда мне нужно было более подробно рассказать о своей болезни, так как я просил о переводе на другую работу (и в конечном итоге добился его), что стало необходимым по причине моей постепенной инвалидизации (после обострения, вызванного гриппом,

в 2012 г. мне требуется подача кислорода ночью и после длительных нагрузок).

Теперь ситуация меняется, и мой уровень независимости снижается. Уход за собой требует все больше времени, и болезнь влияет на ряд аспектов моей жизни. Поэтому я обсуждаю и объясняю ситуацию, когда это возможно или необходимо. Благодаря каждодневной поддержке жены я могу по-прежнему осуществлять профессиональную деятельность, проводя занятия 2 дня в неделю, и практикую как художник, хотя и менее интенсивно. Что касается посещения врача, лекарств, терапии с помощью небулизированных препаратов, физиотерапии — с этим я по-прежнему справляюсь сам.

Это необходимо — принимать то, что я не могу больше делать, и выбирать виды деятельности, при которых учитываются мои ограничения. Я еще смотрю в будущее, ожидая трансплантата (я включен в очередь ожидания с начала 2015 г.). Благодаря этой перспективе я могу строить планы на десять лет вперед, что фактически совпадает с временными рамками, которые я представлял себе всегда, начиная с 20 лет.

Сообщение пациента 2

28-летняя женщина

Я живу с МВ в течение 28 лет; диагноз мне был поставлен в возрасте 8 лет. Моя жизнь включала подъемы и спады до тех пор, пока я не начала принимать «Калидеко». К этому моменту мое состояние начало серьезно влиять на мою повседневную жизнь, мою работу и мое будущее. В худшие дни мой показатель FEV_1 снижался до 21 %, и я получала больше курсов внутривенной терапии, чем раньше; кроме того, у меня несколько раз случался пневмоторакс, что еще больше усугубило мои проблемы.

Я не лгу, когда говорю, что спрашивала себя, как я проведу остаток своей жизни, и желала знать, потребуется ли мне вскоре трансплантация легких.

Я обсуждала клиническое испытание «Калидеко» со своим врачом в течение нескольких месяцев, прежде чем получила препарат, и несмотря на то, что информация представлялась положительной, это всегда была ситуация-предположение, которая казалась слишком хорошей, чтобы быть правдой. Как пациент, страдающий МВ, я никогда не позволяла своим

эмоциям затуманить разум и стать преградой к выживанию. «Калидеко» являлся выходом, на который я не смела слишком надеяться, опасаясь разочарования.

На данный момент принимаю «Калидеко» более двух лет, и этот препарат не мог появиться в лучшее время. Он действительно в огромной степени изменил мою жизнь. Эффекты этого нового лекарства были весьма впечатляющими в течение первого месяца — в мои лучшие дни мой объем легких увеличился до 34 %, что само по себе обусловило огромное улучшение моей повседневной жизни. Остальное естественным образом следовало за этим улучшением: я меньше устаю, прибавила в весе, у меня меньше инфекций, моя пищеварительная система функционирует более нормально и т. д.

Мне потребовалось некоторое время, чтобы понять, что происходит. Это фаза, когда вы чувствуете, как будто идете по воде, когда вы чувствуете, что можете что-то сделать; это очень приятное ощущение. Затем наступает фаза, когда вы желаете знать, когда это все закончится, когда вы снова будете больны. Я заболевала несколько раз после начала приема «Калидеко», но это было несравнимо с тем, как я себя чувствовала раньше. Мне не требовался курс внутривенной терапии более двух лет! Я не пропустила больше двух дней работы подряд в течение двух лет. Я чувствую, что могу побороть простуду, почти как нормальный человек.

Сегодня я понимаю, что у меня всегда будет МВ и что мои легкие никогда не будут снова функционировать в полном объеме, но я действительно чувствую, что мои жизненные перспективы изменились. Теперь я знаю, что эту болезнь можно контролировать и что пациенты, страдающие МВ, могут жить нормальной жизнью. Я никогда не представляла, что смогу переступить 40-летний рубеж — только если очень повезет; я думала, что к 30 годам буду в инвалидном кресле с кислородом или мне будет сделана трансплантация легких, которая может закончиться неудачей. Я всегда боялась оказаться неспособной иметь собственную семью или не прожить достаточно долго, чтобы увидеть моих детей взрослыми. Я не видела себя сделавшей карьеру, поскольку начинала достигать уровня, который становился слишком изнурительным для меня. Я также боялась, что путешествия тоже станут для меня проблемой; поскольку я франко-американка, для меня важно быть способной посещать мою семью и друзей в США, а мое здоровье начинало препятствовать этому.

Все эти вещи в настоящее время являются возможными для меня. Я уверена, что смогу прожить достаточно долгую жизнь, смогу иметь собственных детей, а моя карьера наконец продвинулась таким образом, что я знаю, что смогу справиться с ней интеллектуально. Мелочи жизни, которые обычно были борьбой, — такие как подъем и спуск по лестнице, занятия спортом, возможность видеться с друзьями на неделе до поздней ночи — больше не представляют для меня трудности и делают меня очень счастливой.

«Калидеко» является исключительно прогрессивным средством в лечении МВ. Препарат изменил жизнь малой доли больных, страдающих МВ, но представляется, что это лекарство открыло много больших возможностей лечения для всех пациентов с диагнозом МВ. «Калидеко» дал мне больше надежд и сил продолжать борьбу с этой болезнью, и результаты говорят сами за себя.

Сообщение пациента 3

54-летняя женщина

Меня зовут Сильвия, мне 54 года, и я страдаю МВ. Диагноз был мне поставлен в возрасте 10 лет. Мое раннее детство было трудным для моих родителей, поскольку у меня было много проблем со здоровьем. Я никогда не чувствовала себя несчастной, даже когда была в больнице. Я второй ребенок в семье из пяти детей, и поэтому мои родители были очень заняты, но они всегда могли найти некоторое время, чтобы прийти и навестить меня. Я занимала себя рисованием или изготовлением поделок. Я росла, окруженная любовью своей семьи. Мой педиатр сказал моим родителям: «Позвольте ей участвовать в различных делах настолько активно, насколько она хочет, поскольку, когда у нее не будет сил продолжать, она остановится». Даже в школе я должна была принимать участие в занятиях физкультурой, но учителя знали, что когда мне нужно было остановиться, это не было капризом. Я хотела делать то, что делали другие, и даже лучше других, показать, на что я способна, показать, что я «нормальная», несмотря на лихорадку или устройство для синус-дренажа, которое я должна была носить. Я убеждена, что это помогло мне развить в себе необычайную силу и энергию.

Моя бабушка обычно говорила: «Всегда существует худшая ситуация, чем та, в которой мы живем. Мы должны радоваться тому, что имеем». Я сделала это своим девизом, и я живу полной жизнью, за что меня регулярно ругают, поскольку я не оставляю себе времени для отдыха.

Я справилась с проблемами в детстве и подростковом возрасте и затем забеременела. Тогда обнаружилась тяжесть болезни. Я худела, и врачи были настроены довольно пессимистично. Мой гинеколог обратился в 11 больниц, чтобы найти ту, в которой пожелали и были способны оказать мне помощь; я чувствовала себя, как отравленный потир. Тридцать лет назад существовало множество рисков для пациентки, страдающей МВ и желающей иметь ребенка. Педиатр даже сказал моей матери, что я рожу «урода», и до 5 месяцев беременности врачи предлагали ее прервать. Я действительно хотела иметь своего ребенка, и это стало целью моей жизни, несмотря на все трудности. Все завершилось в родильном доме в Кламаре, где я родила маленькую дочку. Я потеряла 12 кг, но мой ребенок имел вес 3 кг, его состояние здоровья было хорошим, и в течение первых 4 месяцев я даже смогла кормить грудью. Потом мне пришлось принимать антибиотики в высоких дозах, поскольку я частично потеряла свою емкость легких, но я была счастлива, потому что, несмотря на МВ, стала матерью. Мириам была жива, я тоже. Моя дочь росла при поддержке моей семьи. Я не была уверена, что смогу увидеть, как она повзрослеет, и отдавала ей всю свою любовь, которая у меня была, а также отступала в сторону, чтобы помочь ей построить особые отношения с ее крестной «на случай» того, что со мной произойдет худшее. Мы пережили тысячи прекрасных моментов вместе и радовались, сколько могли. Когда я вынуждена была находиться в больнице, я обычно изготавливала поделки и посылала ей.

Со времени поступления в больницу Кошан я смогла воспользоваться преимуществом внутривенной терапии в домашних условиях. Это было огромным облегчением для всей семьи. Было нелегко начать, поскольку я нуждалась в помощи, но желала большей свободы и постепенно стала решать некоторые вопросы медицинской помощи самостоятельно. Врачи видели, что я способна с этим справиться, и с годами я становилась все более и более независимой.

Моя дочь уже подросла, когда я развелась и приняла решение по-новому построить свою жизнь. С течением лет у меня появился ряд проблем со здоровьем (удаление желчного пузыря, рак кожи), но все эти переживания стоят того, чтобы жить, поскольку они делают человека сильнее. Когда я встретила своего мужа в 2004 г., моя

дочь уже покинула дом, чтобы жить своей собственной жизнью со своим бойфрендом. Танцы стали новой страстью для меня. Реальной стала мечта, которую я всегда считала невозможной при МВ. Сначала кашель отпугивал многих танцоров, но они быстро привыкли к этому.

После снижения функции легких, с 2007 г., мне требуется постоянная подача кислорода. Я использую творческие способности, чтобы украсить свой прибор цветами, которые подходят к моей одежде.

2008 год был замечательным годом, поскольку и моя дочь, и я вышли замуж, и я стала бабушкой, что является мечтой для всех пациентов, страдающих МВ. Моей внучке сейчас 6 лет, и я счастлива, что она бывает у меня дома каждые 2 недели и во время школьных каникул. Она привыкла к моим ингаляциям (к моим «выстрелам», как я обычно говорила), физиотерапии, курсам внутривенной терапии. Для нее все это кажется совершенно нормальным, как это было для ее матери, которая, конечно, сейчас работает в секторе медицины.

Даже несмотря на то, что еще существует много неизвестного, связанного с моим состоянием, и несмотря на неоднократные предсказания катастрофы, в отношении своей жизни я по-прежнему настроена очень позитивно. Если вы имеете возможность наблюдаться у хороших врачей и окружены замечательными людьми, которые помогают вам прожить вашу жизнь, вы можете добиться намного большего, чем большинство здоровых людей. Я полагаю, что пациенты, страдающие МВ, действительно радуются каждому моменту своей жизни и становятся сильнее при преодолении трудностей.

Я хочу поблагодарить врачей, которые помогают нам на этом долгом пути. МВ дал мне силы, в которые трудно поверить другим людям. Я старею, но надеюсь, что мои силы сохранятся в течение долгого времени, поскольку по-прежнему существует множество счастливых моментов для того, чтобы жить!

Сообщение пациента 4

52-летняя женщина

К счастью, моя функция легких была достаточно стабильной в течение всего времени, которое я могу вспомнить. Однако в апреле 2010 г. у меня возникло тяжелое легочное кровотечение, вероятно, как следствие недостатка витамина К. Я чувствовала себя намного хуже обычного, несмотря на изменения моей фармакотерапии. В октябре, после возвращения в Великобританию из Китая, у меня возникли ужасные боли в груди. В 2011 г. я была госпитализирована, и мне впервые назначили кислородотерапию, а также стероиды и бронходилататоры внутривенно. Таким образом, мое здоровье стало ухудшаться, при этом функция легких по показателю форсированного выдоха за 1 секунду снизилась с 60 до 55 %. После выписки из больницы я «не прошла» тест с ходьбой при ежегодном обследовании (т. е. уровни кислорода снизились с 94–95 % до уровня ниже 90 %), и в первый раз мне потребовался кислород, когда я захотела полететь на самолете.

К лету 2012 г. я снова была в больнице, даже снова в той же палате! В клинике начали лечение сахарного диабета, обусловленного МВ. После вакцинации против гриппа в октябре у меня снова наблюдались симптомы ухудшения при обострении инфекции в грудной клетке, небольшая лихорадка, головные боли, тошнота, потеря аппетита и снижение веса. Повторный цикл терапии оральными антибиотиками и ряд изменений в медикаментозной терапии не помогли, и быстрый возврат этих симптомов приводил ко все более длительным пропускам работы. Я имела полную поддержку и сочувствие со стороны моего начальника, поскольку до этого времени за более чем 20 лет практически не пропускала работу. В мае 2013 г., несмотря на плохое самочувствие и снижение функции легких до 53 %, мой муж и я отправились в сказочный круиз вокруг Японии, чтобы отпраздновать наши 50-летние юбилеи. В отпуске я подхватила опасную простуду и по возвращении в Великобританию снова оказалась в больнице для проведения дополнительных курсов внутривенной терапии и дальнейших изменений лекарств. Функция легких снизилась до 50 %. В первый раз мне был назначен кислород при физической нагрузке, и потребовалось большое мужество, чтобы ходить на людях и на занятия физкультурой с баллоном кислорода.

Сначала я рыдала, но затем решила купить футболки с подписью с «МВ», чтобы информировать окружающих. Но в этот раз я не находилась в больнице в течение менее 4 недель перед тем, как уровни кислорода внезапно упали до 86 %; функция легких снизилась до 30 %. Я начала вентиляцию в ночное время, чтобы избавиться от накопления CO_2 в крови. Это был тяжелый удар. У меня были ночные кошмары, и я испытывала панику

при мысли о постоянной зависимости от кислорода. Посевы мокроты показали рост нового микроорганизма, называемого нетуберкулезной микобактерией комплекса Mycobacterium avium (NTM MAC), поэтому была начата терапия тремя оральными антибиотиками, продолжавшаяся год–полтора, хотя эрадикация произошла достаточно быстро.

Во время моего пребывания в больнице в течение 7 недель инфекция не реагировала на различные антибиотики, назначенные внутривенно, но функция легких наконец улучшилась до 33 %. Мне было позволено вернуться домой, но лишь после того, как мой муж и я побеседовали о трансплантации с консультантом и одной из медицинских сестер-специалистов. Все складывалось так хорошо. В течение всей моей жизни с МВ я считала себя одной из «благополучных» и никогда не думала, что буду кандидатом для трансплантации обоих легких. Однако возможность трансплантации дала мне большую надежду. Мне не очень нравилась альтернатива! Странно, что понимание того, что у меня легочная недостаточность, было облегчением — неопределенность относительно моего будущего немного рассеялась, и это объяснило мое постоянное слабое здоровье в течение последних нескольких лет.

После полугодичного пребывания на больничном мне была назначена пенсия по инвалидности от страховой компании моего работодателя, составившая 70 % от моей заработной платы, на неопределенный срок. Я так благодарна за сохранение своей финансовой независимости и за отсутствие необходимости проходить унизительные и все более строгие процедуры проверки для получения государственных пособий. С 2013 г. я также получила право рано уйти на пенсию, если я смогу позволить себе это. Я надеюсь получить пенсию, поскольку я тяжело работала все эти годы, и рада, что мне не нужно продолжать работать для получения государственной пенсии, до получения которой многие люди с МВ могут не дожить.

Ожидание первичной консультации с трансплантологами продолжалось 3 месяца, еще 3 месяца потребовалось для оценки состояния в стационаре и еще 3 месяца — для решения ряда важных вопросов. По причине быстрого ухудшения здоровья и длительного ожидания трансплантата — в среднем около 2 лет — было решено включить меня в очередь на трансплантат легких в конце марта 2014 г.

К счастью, у меня не было никаких антител или других осложнений. Примерно в это же время я перестала применять «ТОБИ Подхалер», поскольку заметила, что он вызывает более сильную одышку. С тех пор функция легких у меня очень медленно улучшилась до 45 %, и я больше не чувствую себя постоянно больной. Однако в Хэзерфилде подтвердилось, что у меня по-прежнему имеется тяжелая болезнь легких, и мне все равно требуется трансплантат. Мне позвонили уже два раза по поводу трансплантата, но донорские легкие оказались в недостаточно хорошем состоянии для выполнения трансплантации. Я так благодарна, что не чувствую себя безнадежно больной — ожидание и разочарование при новой ложной тревоге является намного более терпимым для моей семьи и меня.

Будущее после трансплантации остается очень неопределенным, но люди, страдающие МВ, привыкли принимать много лекарств. Теперь, когда мое состояние стабильно, и я придерживаюсь строгой схемы лечения и физических упражнений, мне подарен наивысший шанс перенести такую обширную операцию.

Между тем усилия по увеличению обеспечения органами требуют более пристального внимания тех, для кого, подобно моему другу, время истекло. На веб-сайте моего врача общей практики нет даже ссылки на онлайн-регистрацию после заполнения регистрационной формы. Как насчет регистрации посетителей, добавления раздела о регистрации доноров? Выяснение мнения каждого наверняка лучше, чем принцип рассылки информации без запроса получателя (с функцией отписки) или рассылки по подписке!

Острова

Благотворительный фонд

Благотворительный фонд «Острова» системно помогает людям с редким и пока неизлечимым генетическим заболеванием — муковисцидозом (МВ).

География работы — все регионы России, от Калининграда до Владивостока.

Краткая информация о программах фонда:

1. **Шопеновская премия** — конкурс достижений пациентов с МВ и возможность отметить людей, помогающих им полноценно жить и поддерживать здоровье. Согласно исследованиям последних лет, всемирно известный композитор Фредерик Шопен страдал муковисцидозом. Несмотря на это он прожил творчески насыщенную жизнь.
2. **Инициатива** — поддержка лучших предложений регионов, направленных на объединение пациентов, их семей и специалистов в решении проблем МВ на местах — проведение тематических школ, акций и других посвященных МВ мероприятий.
3. **Кинезитерапия** — развитие специального направления лечебной физкультуры в регионах России. Кинезитерапия способствует выведению мокроты из легких пациентов, является основным, наиболее действенным способом профилактики осложнений при МВ и помогает улучшить самочувствие пациента.
4. **Научные гранты** — конкурс для российских НИИ и медицинских учреждений на проведение научных исследований, связанных с лечением муковисцидоза.
5. **Обучение врачей** — программа повышения квалификации врачей, специализирующихся на лечении муковисцидоза: педиатров, пульмонологов, кинезитерапевтов, гастроэнтерологов, трансплантологов, микробиологов и других специалистов. Врачам предоставляется возможность обучения в ведущих центрах муковисцидоза в России (Санкт-Петербург, Москва), а также за рубежом в лучших европейских центрах по лечению МВ (Франция, Италия, Великобритания, Израиль и др.)
6. **Информация о МВ** — издание книг и брошюр для докторов, пациентов и их родственников, съемка видеофильмов. Все материалы распространяются бесплатно для целевой аудитории в более чем 50 регионах России.
7. **Конференции и семинары** — содействие медицинскому сообществу и сообществу пациентов в проведении конференций и семинаров, посвященных проблеме муковисцидоза. Ежегодно проводятся два мероприятия: международная медицинская конференция по муковисцидозу и конференция пациентских организаций.
8. **Трансплантация легких** — программа помощи медицинским центрам Санкт-Петербурга и Москвы в освоении сложной операции по пересадке легких (обучение врачей, обустройство палат). Также фонд помогает пациентам, обеспечивает их лечебным высококалорийным питанием и специальным оборудованием (насосы для энтерального питания, устройства для его введения).
9. **Психологическая помощь** — это возможность для пациентов и семей пациентов с МВ обратиться за личной консультацией к профессиональному семейному психологу.
10. **Помощь региональным организациям, пациентам и объединениям родителей детей с МВ** — целевая благотворительная помощь для пациентских организаций и региональных центров муковисцидоза (помощь в регистрации НКО, приобретение медицинского специализированного оборудования, помощь семьям в тяжелых жизненных обстоятельствах).

С подробной информацией о деятельности Фонда можно ознакомиться на сайте *www.ostrovaru.com*

Европейское общество муковисцидоза
(European Cystic Fibrosis Society)

Долгая жизнь с муковисцидозом

Перевод на русский выполнен компанией «Эго-транслейтинг».

Заведующая редакцией	*В. Малышкина*
Ведущий редактор	*Л. Неволайнен*
Литературный редактор	*Э. Синельщикова*
Художник обложки	*С. Заматевская*
Верстка	*М. Жданова*

ООО «Прогресс книга», 194044, Санкт-Петербург, ул. Радищева, д. 39, литер Д, пом. 415
Налоговая льгота — общероссийский классификатор продукции ОК 034-2014,
58.11.19 — Книги, брошюры, листовки печатные прочие и подобные печатные материалы.
Подписано в печать 05.08.16. Формат 60x90/16. Бумага офсетная. Усл. п. л. 13,000. Тираж 2020. Заказ