ЕВРОПЕЙСКОЕ ОБЩЕСТВО МУКОВИСЦИДОЗА
(EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS SOCIETY)

# МЕДИЦИНСКИЕ ВОПРОСЫ

# И ПРОБЛЕМЫ ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Книга переведена и издана
Благотворительным фондом «Острова»

Острова
Благотворительный фонд

ЕВРОПЕЙСКОЕ ОБЩЕСТВО МУКОВИСЦИДОЗА
(EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS SOCIETY)

# МЕДИЦИНСКИЕ ВОПРОСЫ И ПРОБЛЕМЫ ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

2014

# Медицинские вопросы и проблемы подростков, больных муковисцидозом

## Healthcare issues and challenges in adolescents with cystic fibrosis

*Редакторы: Carlo Castellani · Stuart Elborn · Harry Heijerman*
*Перевод на русский О. В. Киготко*
*Научный редактор к.м.н. А. В. Орлов*


| | |
|---|---|
| Заведующая редакцией | *В. Малышкина* |
| Ведущий редактор | *Л. Неволайнен* |
| Литературный редактор | *С. Шевякова* |
| Художник | *С. Заматевская* |

ББК 86.37я25

УДК 23(059)

**Европейское общество муковисцидоза (European Cystic Fibrosis Society)**

П68 Медицинские вопросы и проблемы подростков, больных муковисцидозом. — СПб., 2014. — 160 с.: ил.

ISBN 978-5-4461-0285-3



Муковисцидоз — это заболевание, при котором больным, их родителям и врачам приходится преодолевать множество барьеров, чтобы гарантировать доступность оптимального лечения для особых пациентов. Подростковый возраст, по-видимому, является одним из самых проблемных возрастов для людей, больных муковисцидозом, и в целом представляет недостаточно изученную сферу в данной области. Европейское общество муковисцидоза уполномочило Carlo Castellani и Harry Heijerman собрать высококвалифицированных специалистов для участия в этой монографии. Мы привлекли коллективы, занимающиеся указанной болезнью, и экспертов, связанных с лечением муковисцидоза, которые смогли предоставить консультативную помощь при рассмотрении некоторых трудных вопросов подросткового периода.Авторы, принявшие участие в проекте, с энтузиазмом отозвались на это приглашение и написали несколько глав отличного качества. Мы надеемся, что эта книга станет полезным пособием для медицинских коллективов, занимающихся лечением муковисцидоза, а также ожидаем, что она поможет молодым людям, больным муковисцидозом, и их семьям. (Стюарт Элборн, Президент Европейского общества муковисцидоза)



**12+** (В соответствии с Федеральным законом от 29 декабря 2010 г. № 436-ФЗ)

ISBN 978-3-937480-34-3 англ.
978-5-4461-0285-3



© 2012 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.



ООО «Прогресс книга», 194044, Санкт-Петербург, ул. Радищева, д. 39, литер Д, пом. 415
Налоговая льгота — общероссийский классификатор продукции ОК 005-93, том 2; 95 3005 — литература учебная.
Подписано в печать 23.09.14. Формат 60x90/16. Усл. п. л. 16,000. Тираж 1000. Заказ
Отпечатано в полном соответствии с качеством предоставленных издательством материалов в Чеховский Печатный Двор.
142300, Чехов, Московская область, г. Чехов, ул. Полиграфистов, д.1.

# Оглавление

**Список авторов** . . . . . **4**

**Благодарности** . . . . . **6**

**Предисловие** . . . . . **7**

**Глава 1.** Вопросы и проблемы медицины подростков. . . . . 9
*Susan M. Sawyer*

**Глава 2.** Эпидемиология муковисцидоза и прогрессирование заболевания у подростков . . . . . 27
*Donald R. VanDevanter*

**Глава 3.** Переход из детского центра во взрослый центр муковисцидоза . . . . . 43
*Jane de Vries*

**Глава 4.** Рост, повреждение и репарация легкого при муковисцидозе . . . 57
*Jane C. Davies*

**Глава 5.** Обусловленное муковисцидозом заболевание печени у подростков . . . . . 75
*Jasbir Dhaliwal, Andrew S. Day, Chee Y Ooi*

**Глава 6.** Соблюдение режима лечения подростками с муковисцидозом . . . . . 91
*Alexandra L. Quittner, Adrianne N. Alpern, Laura S. Blackwell*

**Глава 7.** Проблемы питания подростков, страдающих муковисцидозом. . . . . 109
*Sandra Perobelli, Sonia Volpi*

**Глава 8.** Половые и репродуктивные проблемы у подростков с CF . . 131
*Barbara Messore, Alessia Grande, Carlo Albera, Giorgio Scagliotti*

**Глава 9.** Социальная жизнь подростков, больных муковисцидозом . . . . . 145
*Mandy Bryon, Trudy Havermans, Jacquelien J. Noordhoek*

# Список авторов

**Carlo Albera, MS**
Clinical and Biological Sciences Department, San Luigi Gonzaga Medical School — University of Turin, University Hospital San Luigi Gonzaga, Orbassano, Italy

**Adrianne N. Alpern, MS**
Department of Psychology, University of Miami, Coral Gables, USA

**Laura S. Blackwell, MA**
Department of Psychology, University of Miami, Coral Gables, USA

**Mandy Bryon, PhD**
Paediatric Psychology and Play Services, Great Ormond Street Hospital, London, UK

**Carlo Castellani, MD**
Cystic Fibrosis Center, Ospedale Civile Maggiore, Verona, Italy

**Jane C. Davies, MB ChB, MRCP MRCPCH, MD**
Reader & Honorary Consultant, Departments of Paediatric Respiratory Medicine and Gene Therapy, Imperial College, London, UK

**Andrew S. Day, MD**
Department of Paediatrics, University of Otago, Christchurch, New Zealand

**Jasbir Dhaliwal, MBBS**
Department of Gastroenterology, Sydney Children's Hospital Randwick, Sydney, Australia

**Jane de Vries**
Cystic Fibrosis Nurse, Cystic Fibrosis Center, Department of Pulmonary Diseases, Haga Teaching Hospital, The Hague, The Netherlands

**Stuart Elborn, MD FRCP**
Director, Center for Infection and Immunity, Queen's University, Belfast, UK

**Alessia Grande, PsyD**
Adult Cystic Fibrosis Center Orbassano-Torino, University Hospital San Luigi Gonzaga, Orbassano, Italy

**Trudy Havermans, PhD**
Cystic Fibrosis Team, University Hospital Leuven, Leuven, Belgium

**Harry Heijerman, MD, PhD**
Department of Pulmonology, Haga Teaching Hospital, The Hague, The Netherlands

**Barbara Messore, MD**
Adult Cystic Fibrosis Center Orbassano-Torino, University Hospital San Luigi Gonzaga, Orbassano, Italy

**Jacquelien J. Noordhoek, MA MSc**
Dutch Cystic Fibrosis Foundation, Baarn, The Netherlands

**Chee Y Ooi, MBBS**
Department of Gastroenterology, Sydney Children's Hospital Randwick and School of Women's and Children's Health, Faculty of Medicine, University of New South Wales, Sydney, Australia

**Sandra Perobelli, PhD**
Cystic Fibrosis Center, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Verona, Italy

**Alexandra L. Quittner, PhD**
Department of Psychology, University of Miami, Coral Gables, USA

**Susan M. Sawyer, MBBS MD FRACP FSAHM**
Director, Centre for Adolescent Health, Royal Children's Hospital; Chair of Adolescent Health, Department of Paediatrics, The University of Melbourne; and Research Fellow, Murdoch Childrens Research Institute, Parkville, Victoria, Australia

**Giorgio Scagliotti, MD**
Clinical and Biological Sciences Department, San Luigi Gonzaga Medical School — University of Turin, University Hospital San Luigi Gonzaga, Orbassano, Italy

**Donald R. VanDevanter, PhD**
Department of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine, Edgewood, Washington, USA

**Sonia Volpi, MD**
Cystic Fibrosis Center, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Verona, Italy

# Благодарности

Европейское общество муковисцидоза выражает признательность авторам первой тематической книги по вопросам, связанным с муковисцидозом, и выражает благодарность Highfield Communication Consultancy (Oxford, UK) и K.I.T Group GmbH (Berlin, Germany) за помощь в публикации.

Координатор проекта: Sarah Young, European Cystic Fibrosis Society.

# Предисловие

Муковисцидоз — это заболевание, при котором пациентам, родителям и членам врачебного коллектива приходится преодолевать множество барьеров, чтобы гарантировать доступность оптимального лечения для особых пациентов. Подростковый возраст, по-видимому, является одним из самых проблемных возрастов для людей, больных муковисцидозом, и в целом представляет собой недостаточно изученную сферу в данной области. Европейское общество муковисцидоза уполномочило Carlo Castellani и Harry Heijerman собрать вместе коллектив высококвалифицированных специалистов в данной области для участия в этой монографии. Мы стремились сфокусироваться на темах, относящихся к подросткам, чтобы предоставить специалистам, занимающимся лечением муковисцидоза, и другим специалистам, связанным с лечением муковисцидоза, консультативную помощь, рассмотрев некоторые трудные вопросы подросткового периода.

Авторы, принявшие участие в этой книге, с энтузиазмом приняли приглашение и подготовили главы отличного качества.

Мы надеемся, что эта книга станет полезным материалом для коллективов врачей, занимающихся лечением муковисцидоза. Мы также ожидаем, что для молодых людей, больных муковисцидозом, и их семей эта книга также будет полезна. Европейское общество муковисцидоза благодарит редакторов и авторов за их усилия, вложенные в эту публикацию, и с нетерпением ожидает следующих монографий по проблемным областям в лечении муковисцидоза.

Stuart Elborn,

Президент Европейского общества муковисцидоза

# ГЛАВА 1

# Вопросы и проблемы медицины подростков

Susan M. Sawyer MBBS MD FRACP FSAHM

Centre for Adolescent Health, Royal Children's Hospital, Parkville, Victoria, Australia

**Корреспонденция:**

Susan M. Sawyer,
MBBS MD FRACP FSAHM
Centre for Adolescent Health
Royal Children's Hospital
50 Flemington Rd
Parkville
Victoria 3052
Australia
Tel: +61–3-93456457
Fax: +61–3-93456502
E-mail: susan.sawyer@rch.org.au

## 1 Введение

Давно признано, что подростки создают проблемы взрослым. Еще в 450 году до нашей эры Сократ написал: «Наши подростки любят удовольствия. Они обладают дурными манерами и презирают авторитеты. Они проявляют неуважение к старшим и любят пустую болтовню вместо занятий. Дети в этом возрасте — тираны, а не помощники домашних. Они перечат своим родителям, любят посплетничать в компании, прожорливы и мучают своих учителей». В современном обществе подростковый период обычно рассматривают как период «беспорядка», при этом, по-видимому, недостаточно понимая причины этого. Действительно, подростковый возраст считается очень проблематичным для родителей и ближайшего окружения — а также

для профессиональных медицинских работников.

Тем не менее хотя подростковый период, несомненно, сопряжен с повышенным риском для здоровья, теперь также признано, что он является периодом огромных возможностей для развития. То, как молодые люди его преодолевают, насколько хорошо они совершают переход к взрослым ролям и обязанностям, в настоящее время считают одним из наиболее значимых определяющих факторов будущего здоровья и благополучия во взрослом периоде, как при отсутствии, так и при наличии хронических заболеваний [1].

Описано, что проблемы со здоровьем, испытываемые подростками с хроническими заболеваниями, «связаны с болезнью, которой они страдают, с подростковым периодом в целом и с психологическими проблемами, создаваемыми взаимодействием между болезнью, подростком и его непосредственным окружением» [2]. Учитывая широко распространенный недостаток преддипломной и последипломной практики в подростковой медицине и тот факт, что многие проблемы со здоровьем у подростков возникают внезапно, не приходится удивляться, что многие работники здравоохранения сообщают о значительных трудностях в работе с подростками по сравнению с другими возрастными группами [3].

В данной вводной главе авторы намереваются исследовать изменения в определении современного подросткового возраста, обозначить рамки понимания развития подростков и исследовать влияние подросткового периода на хроническое заболевание и их обратное взаимодействие. Тем самым эта глава обозначает предмет для последующих глав, в которых более конкретно описана сложность муковисцидоза (CF; от англ. “cystic fibrosis”) у подростков.

## 2 Изменения в определении подросткового периода

Термин «подростковый период» (англ. adolescence) произошел от латинского слова adolescere, означающего «подрастать». Начало подросткового периода определяется физическими изменениями, сопровождающими комплексную последовательность гормонального созревания, известную как пубертатный период. Окончание подросткового периода скорее характеризуется серией переходов к взрослым ролям и обязанностям, таким как завершение образования, поступление на

оплачиваемую работу, а также вступление в брак и рождение детей, чем физическим созреванием. Раньше эти конечные социальные результаты достигались за относительно короткий промежуток времени: в большинстве регионов мира — к 17–24 годам, что в достаточной степени согласовывалось с достижением совершеннолетия по закону.

Несмотря на широко распространенное мнение, что 18 лет является возрастом, когда подростки приобретают законные права и обязанности взрослых, даже в законодательстве нет единого определения взрослого возраста [1]. Точнее, в законодательствах большинства регионов мира описаны различные возрасты, обозначающие взрослый период. Чаще всего определение возраста наступления взрослости встречается в законах, касающихся ограничения и разрешения на вождение автомобиля, покупку алкогольных напитков и на принятие важных решений, влияющих на здоровье.

До недавнего времени было общепризнано, что подростковый возраст ограничивается вторым десятилетием жизни. Но теперь форма подросткового возраста изменилась [1]. Сдвиги вниз в возрасте начала пубертатного периода и сдвиги вверх в возрасте достижения социальных изменений, которыми исторически отмечен взрослый период, означают, что, как определено выше, подростковый возраст теперь длится намного дольше. Эта увеличенная продолжительность подросткового периода согласуется с новым пониманием когнитивного созревания, которое, как признано в настоящее время, длится по меньшей мере до середины третьего десятилетия жизни.

Что сейчас менее ясно, это то, когда же заканчивается подростковый период и что мы называем его окончанием. В основном это связано с тем, что социальные ролевые переходы этого периода значительно более подвижны, чем раньше. Минувшие поколения переживали достаточно линейные ролевые переходы; традиционно молодые люди завершали свое образование, вступали в короткий период дополнительного образования или профессионального образования (обычно определяемого полом), а затем «оседали» на месте, чтобы вступить в брак и родить детей. В противоположность этому, современные молодые люди теперь завершают второе образование, после которого (или в действительности в период этого образования) они могут сделать «перерыв» на год, во время которого они работают или путешествуют, а затем заняться последипломным практическим обучением. Этот период

практического обучения может осуществляться на основе полной или частичной занятости и сопровождаться работой на условиях полной или частичной занятости. После нескольких отработанных лет молодые люди нередко посвящают свое время дополнительному обучению, рассчитывая на значительные карьерные изменения. Такая модель поведения характерна как для мужчин, так и для женщин. В настоящее время молодые люди, как правило, дольше остаются дома и, переехав, нередко возвращаются в родительский дом на продолжительные периоды, особенно в случае финансовых проблем. Половая жизнь обычно начинается до того, как они покидают дом, и продолжается, несмотря на возвращение домой. Во многих европейских странах в первый брак в настоящее время вступают на десять лет позже, чем 50 лет назад, и брак больше не означает последующее рождение детей. Действительно, появление детей теперь регулярно происходит до брака, независимо от наличия постоянного партнера.

Около 25 лет назад Организация Объединенных Наций и Всемирная организация здравоохранения определили возраст подростков как 10–19 лет, юношества — как 15–24 года и возраст молодых людей как 10–24 года. Несмотря на эти определения, в литературе имеется мало согласованности в отнесении молодых людей к подросткам, юношеству или подросткам и молодым взрослым. Независимо от названия, все более очевидно, что период от 10 до 24 лет лучше охватывает физические, когнитивные и социальные изменения, заключенные в термине «подростковый период».

В научных исследованиях также имеются разночтения по поводу возрастных диапазонов, вне зависимости от того, исследуют они в основном взрослых или включают подростков в исследования детей младшего возраста. Для использования различных возрастных пороговых точек в соответствии с конкретным вопросом исследования имеются веские причины. Например, для исследования паттернов специализированной медицинской помощи у подростков можно выбрать представление данных в отношении возраста, когда медицинское обслуживание специалистами-педиатрами обычно прекращается, причем этот возраст может составлять приблизительно от 12 лет до 21 года в зависимости от того, где проводится исследование. Чаще используют различные возрастные пороговые точки без адекватного обоснования. Так, исследования детей могут включать диапазон 0–12 лет, 0–14 лет, 5–14 лет

или 3–19 лет. Исследования могут распространяться на диапазоны 15–35 лет, 17–45 лет или 19–64 года. Возможно, широко распространенное использование возрастных диапазонов, обладающих малой релевантностью в физиологическом отношении или имеющих лишь небольшую связь с другими переходами (например, образованием, материальным обеспечением), стало механизмом, благодаря которому динамический груз заболевания на протяжении подросткового периода непреднамеренно сделан невидимым. Напротив, использование в последнее время 5-летнего возрастного диапазона, который позволяет дифференцировать ранний подростковый период (10–14 лет), средний подростковый период (15–19 лет) и поздний подростковый или ранний взрослый период (20–24 лет), дало возможность в высокой степени уточнить картину изменений профиля состояния здоровья на протяжении всего подросткового периода [4–6].

## 3 Развитие подростков: организм и головной мозг в процессе созревания

Подростковый период является периодом интенсивного физического, когнитивного и социального созревания, которое основано на возможностях развития, заложенных в раннем детстве [1]. Пубертатный период сопровождается выраженными и, более того, парадоксальными последствиями для здоровья. С одной стороны, пубертатный период — это начало физического созревания пациентов, имеющего пики силы и выносливости. С другой стороны, пубертатный период сопровождается нарастанием эмоциональных и поведенческих проблем, которые будут оказывать воздействие на человека в течение длительного времени. В числе проблем со здоровьем, обычно возникающих после пубертатного периода, — большие аффективные и тревожные расстройства, нарушения питания, преднамеренное причинение себе вреда, употребление табака и лекарственных веществ, психотические состояния и функциональные соматические расстройства. Это поведение, связанное со здоровьем, и патологические состояния психики теснее связаны с пубертатной стадией, чем с хронологическим (паспортным) возрастом [7]. Эти факты позволили сформировать взгляд на пубертатный период как на сенситивный период, в течение которого повышается чувствительность к влиянию общества и окружения, что начинает проявляться в виде психических и поведенческих расстройств.

Интерес к пубертатному периоду как к сенситивному периоду отчасти объясняется стремлением определить, как эти паттерны реагирования могут стать биологически запечатленными или жестко запрограммированными и, следовательно, более устойчивыми к последующим вмешательствам, а также то, как эти вмешательства в данное критическое время могут изменить это направление.

Несмотря на вариативность определения подросткового развития по возрасту, с педагогической точки зрения может быть полезным разделение 10–24-летнего возрастного промежутка на ранний подростковый период (10–14 лет), средний подростковый период (15–19 лет) и поздний подростковый или ранний взрослый период (20–24 года). В таблице 1.1 описаны основные аспекты развития подростков в сфере физического, когнитивного и психологического созревания.

Недавние усовершенствования в технологии визуализации головного мозга внесли вклад в новое понимание развития подростков [8, 9]. В противоположность более ранним мнениям о том, что головной мозг полностью формируется к концу периода детства, в настоящее время имеются данные, что подростковый период является периодом выраженного роста и созревания головного мозга. Механизмы связей и передачи сигналов головного мозга в течение подросткового периода и раннего взрослого периода выборочно меняются на возможности ремоделирования головного мозга в ответ на социальные и поведенческие влияния.

Одной из областей головного мозга, претерпевающих наиболее продолжительное развитие, является префронтальная кора. Эта область выполняет функции контроля исполнительских операций, включающих планирование, эмоциональное регулирование, принятие решений, многопрофильность и самоосмысление. Префронтальная кора в процессе жизни начинает развиваться очень рано. Ее развитие продолжается на протяжении всего подросткового периода, по меньшей мере до третьего десятилетия [8], что может объяснить стабильное усиление самоконтроля на протяжении периода от детства до взрослого периода. Напротив, имеются данные, что лимбическая система, формирующая мотивацию, эмоции, развивается в подростковом периоде раньше, чем префронтальная кора. Наибольшая несоразмерность в созревании этих систем существует в течение периода от раннего до среднего подросткового периода. Одно из объяснений повышенного риска, имеющего место в данное время, состоит в том, что этот дисбаланс

**Таблица 1.1.** Характеристики развития в подростковый и ранний взрослый период [1]

| | Физическое развитие | Когнитивное развитие | Социальное и эмоциональное развитие |
|---|---|---|---|
| **Ранний подростковый период (~10–14 лет)** | Пубертатный период: рост волос на теле, повышенная перспирация и выделение жира на волосах и коже; ускорение роста и прибавление массы тела; развитие молочных желез, расширение костей таза и начало менструаций (у девочек); рост семенников и пениса, поллюции и снижение тембра голоса (у мальчиков) | Рост способности к абстрактному мышлению; наибольший интерес к настоящему при слабом планировании будущего; расширение интеллектуальных интересов и их повышенная значимость; углубление морального сознания | Борьба за идентичность; ощущение неловкости самого себя и своего тела; неуверенность в своей нормальности; понимание того, что родители несовершенны; нарастание конфликта с родителями; усиление подверженности влиянию группы ровесников; стремление к независимости; возврат к детскому поведению при стрессе; склонность к эмоциональной лабильности; проверка правил и границ; усиление индивидуализма; интерес к сексу |
| **Средний подростковый период (~15–19 лет)** | Физический рост замедляется у девочек, но продолжается у мальчиков | Продолжение роста способности к абстрактному мышлению; повышенная способность к постановке целей; интерес к моральному сознанию; обдумывание смысла жизни | Увлеченность собой, при этом высокие ожидания чередуются со слабой самоидентичностью; приспособление к изменениям тела; неуверенность в своей нормальности; склонность дистанцироваться от родителей; постоянное стремление к независимости; желание иметь друзей и больше полагаться на них (популярность может быть важным вопросом); растущая способность к эмоциональному регулированию; первый опыт любви и страсти; интерес к сексу |
| **Поздний подростковый или ранний взрослый период (~20–24 года)** | Молодые женщины обычно полностью развиты физически; у молодых мужчин продолжается прибавление роста, массы тела, мышечной массы и волос на теле | Способность обдумывать идеи от начала до конца; способность к продлению удовольствия; исследование внутреннего опыта; повышенная озабоченность будущим; продолжающийся интерес к моральному сознанию | Сформированное чувство идентичности, включая половую идентичность; эмоциональная стабильность, беспокойство о других, а также независимость и уверенность в себе; важность взаимоотношений с ровесниками; развитие более серьезных взаимоотношений; интерес к социальным и культурным традициям |

в развитии формирует поведение, управляемое преимущественно эмоциями — в ущерб более рациональному принятию решений [9,10].

Недавно полученные данные позволяют предположить, что подростки вовлекаются в рискованные аферы, несмотря на знание о возможных рисках [11]. На них также, по-видимому, большее влияние, чем на взрослых, оказывают возбуждающие или стрессовые ситуации при принятии решений, они ведут себя как «горячие головы», в частности в присутствии ровесников. Это поведение согласуется с понятием поиска острых ощущений (то есть готовность идти на риск для достижения новых, разнообразных и стимулирующих впечатлений), по-видимому, и заставляющего рисковать здоровьем. Такое поведение обычно все сильнее проявляется в возрасте между 10 и 15 годами по схеме, позволяющей предположить влияние пубертатного периода [11,12].

## 4 Виды поведения и состояния, связанные со здоровьем: вопросы социального контекста

Многие типы поведения и ситуации, связанные со здоровьем, которые в дальнейшем внесут вклад в развитие неинфекционных заболеваний у взрослых, формируются в подростковом периоде. Например, более 90% взрослых курильщиков начинают курить табак в подростковом возрасте, первые случаи употребления химических веществ обычно также происходят в подростковом периоде, ряд других поступков, таких как небезопасные сексуальные контакты, акты насилия и другие виды антисоциального поведения, обычно совершаются в подростковом периоде [1]. Подростковый период также является пиковым возрастом начала многих психиатрических расстройств; более 75% взрослых людей, страдающих расстройствами психики, впервые сталкиваются с этой проблемой в подростковом возрасте [13].

Скорее, чем осуждение подростков за их нездоровые решения, может помочь понимание того, что социальное неблагополучие и негативные впечатления в младенчестве и в раннем детстве могут препятствовать достижению нормативных показателей развития ребенка в более позднем периоде детства. Эти впечатления в подростковом периоде могут проявиться в том, что подросток станет жертвой травли и неприятия со стороны ровесников, результатом чего может быть исключение из школы, дружба с асоциальными ровесниками и раннее усвоение мо-

делей поведения, связанных с риском для здоровья, таких как курение табака, употребление алкоголя и лекарственных средств, а также более высокая вероятность психических расстройств [14]. В подростковом периоде на различные виды поведения, связанного со здоровьем, влияет единая группа факторов риска и защитных факторов, что приводит в результате к формированию нескольких групп рискованного поведения у пациентов.

Кроме образцов поведения, сформированных в раннем детстве, также имеет значение то, что происходит в подростковом периоде. Например, социально неблагополучный подросток, прошедший через начальную школу с хроническим заболеванием, в средней школе попадает в группу риска по здоровью и успеваемости, что неизбежно отразится на качестве жизни во взрослом возрасте. Тем не менее его путь через подростковый период будет скорректирован его индивидуальными сильными и слабыми сторонами, такими как интеллект, личностные свойства, навыки общения и половая ориентация, а также воздействием факторов риска и защитных факторов, сконцентрированных внутри семьи, школы или ближайшего окружения пациента [15]. Эти специфичные для подростков впечатления означают, что, принадлежа к одной и той же социально неблагополучной группе, один подросток может быть вовлечен в различные действия, связанные с риском для здоровья, тогда как другой пройдет через подростковый период по более здоровой траектории. Обучение в школе особенно важно для подростков, поскольку, помимо пользы получения образования, школы предоставляют почву для формирования социальной вовлеченности, которая может стимулировать здоровые взаимоотношения ровесников, эмоциональный контроль и в конечном счете хорошее состояние здоровья [16].

Подростковый период является периодом социального обучения посредством имитации поведения, в частности поведения ровесников. Повсеместная вовлеченность молодых людей в социальные сети изменила саму идею группы ровесников, расширяя ее от одной местной школы или сообщества до глобального масштаба. Кроме изменения скорости, с которой в настоящее время можно влиять на социально-культурные нормы [17], новая среда также, возможно, внесла вклад в возникновение отношений или поведения, которые прежде были менее распространенными, например причинение вреда себе и суицид, компульсивное переедание и даже расстрелы учащи-

мися своих одноклассников в школе. Возможные преимущества использования новой социальной среды для улучшения состояния здоровья еще только начинают исследовать.

## 5 Хронические патологические состояния здоровья в подростковом возрасте

За последние 50 лет произошло резкое снижение детской смертности от острых инфекционных заболеваний. Пропорционально увеличилось количество детей, нуждающихся в специальной медицинской помощи с детства и на протяжении всего подросткового периода [18, 19]. Как результат медицинских и технических усовершенствований, дети, страдающие в прошлом фатальными заболеваниями детства (например, муковисцидозом (CF), хроническим заболеванием сердца, хроническим заболеванием почек, расщелиной позвоночника и раком), с большей вероятностью выживают в подростковом возрасте, причем к работе с ними предъявляются высокие требования вследствие сложности схем их лечения [3].

Кроме того, произошел заметный рост числа других хронических состояний, включающих пищевую аллергию и анафилаксию, ряд аутоиммунных расстройств, ожирение и диабет типа 1 и типа 2, а также различных поведенческих и психических расстройств [3].

В обширной специальной литературе описаны способы регулирования и психологической адаптации подростков и их семьи к конкретным нарушениям, депрессии, коморбидным расстройствам и тревоге, а также к поведению, связанному с риском для здоровья. Проблема при данном подходе состоит в недостаточном понимании общей распространенности в данной возрастной группе хронических заболеваний, которые встречаются примерно у 10–15% подростков [3,18,19]. В более широком смысле недостаточно изучены варианты влияния определенных групп заболеваний на подростков. Единственное исключение составляет исследование взаимоотношения между хроническими заболеваниями с оказанием медицинской помощи и функционально определенной инвалидностью, в котором продемонстрировано, что функциональная инвалидность наиболее распространена у детей с нарушениями обучения и поведения (88%), за которыми следуют патологические состояния, обусловленные неврологическим развитием (61%), и клинические патологические состояния (32%).

Опыт, основанный на группах взаимопомощи, выявляет степень общих проблем молодых людей, страдающих различными хроническими заболеваниями [21], и имеет очевидное значение для медицинских служб.

## 6 Влияние хронических патологических состояний здоровья на развитие подростка

Подростковый возраст представляет собой трудный период и без дополнительных проблем, связанных с хроническим патологическим состоянием здоровья. Хотя многие подростки, страдающие хроническими патологическими состояниями, в высокой степени выносливы, обычно справляясь с обычными задачами развития, они сталкиваются с большими трудностями по сравнению с их здоровыми ровесниками.

### 6.1. Воздействие на физическое развитие

Низкорослость и замедленный пубертатный период являются общими последствиями тяжелого хронического заболевания и/или его лечения. Дефицит массы тела может быть связан с рядом состояний, таких как CF, но чаще встречается ожирение в результате заболеваний, ограничивающих физическую активность, например инвалидности или лечения кортикостероидами. Видимые признаки заболевания и его лечения, такие как операционные рубцы, физические «бугорки» в результате постоянного внутривенного доступа, или просто необходимость в приеме лекарства в присутствии ровесников делают заметными физические отличия хронически больных молодых людей, что ставит их особняком. Это особенно мучительно, так как в подростковый период для них очень важен аспект «тождества» — стремление выглядеть так же, как другие ровесники. Чувствительность к физическим отличиям формирует озабоченность и неудовлетворенность своим внешним видом, а также низкую самооценку и сниженную социальную уверенность.

### 6.2. Воздействие на когнитивное развитие

Некоторые хронические патологические состояния в подростковом возрасте могут влиять на когнитивное развитие. Возникающие в результате проблемы, связанные с дефицитом внимания и трудностями в обучении, могут привести к плохой успеваемости. Особенно трудно хорошо учиться молодым людям, страдающим хроническими патологическими

состояниями, поскольку они часто отсутствуют в школе вследствие слабого здоровья, посещений врача или продолжительных периодов госпитализации. Сниженные требования по отношению к молодому человеку со стороны родителей, учителей и врачей могут дополнительно ухудшать качество образования.

### 6.3. Воздействие на психосоциальное развитие

Хроническое патологическое состояние и его лечение, как правило, усиливают зависимость молодого человека от его семьи именно в тот момент, когда у здоровых молодых людей начинает формироваться их индивидуальность и развиваться большая автономия. Усилия родителей, направленные на тщательное отслеживание выполнения подростком режима и назначений, хотя они понятны в ситуации тяжелого хронического патологического состояния, могут дополнительно препятствовать самостоятельному перемещению подростков вне семьи, и, следовательно, снижать их способность к принятию обдуманных решений и становлению независимости.

Многие молодые люди с хроническим заболеванием чувствуют себя в группе ровесников изгоями. Наличие хронического заболевания снижает возможность социализации среди своих ровесников в школе, во время оздоровительных и спортивных мероприятий, что вносит дополнительный вклад в социальную изоляцию. Подростки с хроническими состояниями с вдвое большей вероятностью испытывают плохое эмоциональное состояние по сравнению с их здоровыми ровесниками и, как правило, ежедневно сталкиваются с большим числом стрессов. Недостаток социальных, образовательных и профессиональных возможностей для подростков, имеющих слабое физическое здоровье, может вызывать дополнительный стресс. Хотя многие молодые люди замечательно справляются с хроническими патологическими состояниями, тревожные и депрессивные симптомы могут маскироваться плохим соблюдением режима лечения, проблемным поведением, сниженной школьной успеваемостью, социальным отчуждением и боязнью посещения школы, а также злоупотреблением химическими веществами.

## 7 Влияние развития подростка на хронические патологические состояния здоровья

Сам подростковый период может влиять на хроническое заболевание

и его лечение, причем огромное значение имеет пубертатный период. Например, забота о молодом человеке с тяжелой физической инвалидностью может стать труднее в результате пубертатного скачка роста просто за счет увеличения массы его тела и роста, а также проблем, обусловленных сексуальностью и уходом при месячных, как правило, в большей степени для лиц, осуществляющих уход за больными подростками с интеллектуальной инвалидностью. Контроль диабета на протяжении лет пубертатного периода является более проблематичным вследствие действий гормона роста на резистентность к инсулину. У подростков, страдающих CF, работа легких обычно ухудшается после пубертатного периода, особенно у девочек. В результате изменений в отношении почечного и печеночного метаболизма в пубертатном периоде мониторинг лекарственной терапии требует большего внимания.

Совершенствование когнитивных способностей в раннем подростковом периоде может привести в результате к новым тревогам по поводу хронических состояний, либо в отношении вновь обретенной чувствительности к давним физическим отличиям, либо в отношении критических умозаключений, сопровождающих более зрелое понимание ограничивающей продолжительность жизни природы состояний, таких как CF. Это обычно является признаком раннего подросткового периода.

Тем не менее, несмотря на эти новые знания, подростки не слишком обеспокоены будущими последствиями их поведения, например курения или плохого соблюдения лечения. Концепция неуязвимости (вера в то, что плохие последствия случаются только с другими) делает соблюдение лечения в этот период более проблематичным. Желание молодого человека приспособиться может препятствовать соблюдению им режима лечения; в большинстве случаев обязательства перед ровесниками будут иметь приоритет перед лечением заболевания (например, приемом лекарства), особенно в школе.

Достоверных данных о степени вероятности вовлечения подростков с хроническими патологическими состояниями в компании курящих и выпивающих, в ситуации, связанные с риском для здоровья, нет; в действительности вероятность их вовлечения сопоставима с аналогичным показателем для их здоровых ровесников [22]. При наличии у них хронического расстройства курение и алкоголь вредят им вдове больше [23]. Например, курение может ухудшить прогнозы лечения моло-

дых людей, страдающих астмой, CF и диабетом; вечеринки до поздней ночи и злоупотребление алкоголем могут осложнить лечение подростков с эпилепсией; и у соблюдающих диету нерегулярность приемов пищи и употребление высококалорийных продуктов быстрого питания делает более затруднительным контроль диабета.

## 8 Консультирование подростков

Хотя основные усилия по воспитанию сознательного отношения к здоровью детей адресованы родителям, этот процесс требует определенной вовлеченности самих молодых людей. Консультирование подростков один на один (без присутствия родителей) как часть консультации нацелено на достижение нескольких результатов. Во-первых, оно показывает родителям, что подростки взрослеют и нуждаются в приобретении навыков самостоятельной консультации с врачами. Этот сигнал в равной степени важен для самих подростков, даже если они не признают ценности этого в данный момент. Во-вторых, оно обеспечивает безопасное пространство для подростков, дает возможность задавать любые вопросы об их заболевании и способах лечения, а также выдержать паузу, если есть необходимость обдумать вопрос. В-третьих, индивидуальные консультации обеспечивают режим конфиденциальности, что является существенной потребностью для подростков. Профессиональные работники здравоохранения в беседе с подростком с глазу на глаз могут подвести его к честному и открытому взгляду на важные аспекты его здоровья, такие как плохое соблюдение режима лечения, злоупотребление химическими веществами, сексуальность и эмоциональное состояние [24].

Консультирование подростков не подразумевает уменьшение роли родителей, хотя обычно родители воспринимают это именно так [25]. Родители продолжают обеспечивать принципиально важную поддержку своим детям на протяжении всего подросткового периода. Несомненно, они не прекращают предоставлять необходимую информацию бригаде медицинских работников. Тем не менее это консультирование сигнализирует о том, что к подросткам уже не относятся как к маленьким детям, их подводят к различным вопросам здоровья по мере их созревания. Ответственность профессиональных работников здравоохранения состоит в том, чтобы надлежащим образом гарантировать им всеобъемлющую

медицинскую помощь и достижение наилучшего результата лечения.

Можно утверждать, что системы здравоохранения еще не стали в достаточной мере ориентированными на вопросы здоровья и проблемы развития подростков. Всемирная организация здравоохранения требует, чтобы национальные системы здравоохранения взяли на себя ответственность за улучшение доступа молодых людей к услугам организаций здравоохранения [26].

Помимо специальной экспертизы по CF, врачам требуются знания и навыки в области обеспечения молодых людей специализированной медицинской помощью, дружественной к подросткам. Они включают: знание развития подростков и изменения тяжести заболевания на протяжении подросткового и молодого взрослого возраста; знание медико-правового контекста работы с молодыми людьми и их семьями; навыки сбора психосоциального анамнеза, обеспечение заблаговременного руководства и базового консультирования; знание, куда, когда и как направлять молодого человека с более значимыми проблемами, такими как персистентная депрессия; навыки создания у молодых людей способности к наблюдению за своим здоровьем по мере их созревания.

Ключевая проблема для детских врачей, предоставляющих медицинскую помощь подросткам, состоит в необходимости постепенного смещения фокуса их внимания с родителей на самих молодых людей при сохранении общения с родителями. Ключевая проблема для взрослых врачей состоит в понимании того, что, несмотря на физическое созревание, у многих подростков и молодых взрослых все еще продолжается эмоциональное и когнитивное созревание и для них все еще полезно, чтобы родители были вовлечены в оказание им медицинской помощи, при этом уважая достоинство молодого человека.

Это может прозвучать слишком сложно. Тем не менее подростки способны сами рассказать нам, в чем они нуждаются. Если сомневаетесь, просто спросите их об этом.

## Ссылки

[1] Sawyer SM, Afifi RA, Bearinger LH et al. Adolescence: a foundation of future health. Lancet 2012;379:1630–40.

[2] Miauton L, Narring F, Michaud PA. Chronic illness, lifestyle and emotional health in adolescence: results of a cross-sectional survey on the health of 15–20-year-olds in Switzerland. Eur J Pediatrics 2003;162:682–9.

[3] Sawyer SM, Drew S, Yeo M, Britto M. Adolescents with a chronic condition: challenges living, challenges treating. Lancet 2007;369:1481–9.

[4] Patton GC, Coffey C, Sawyer SM et al. Global patterns of mortality in young people: a systematic analysis of population health data. Lancet 2009;374:881–92.

[5] Gore FM, Bloem PJN, Patton GC et al. Global burden of disease in young people aged 10–24 years: a systematic analysis. Lancet 2011;377:2093–102.

[6] Viner RM, Coffey C, Mather C et al. 50-year mortality trends in children and young people: a study of 50 low-income, middle-income, and high-income countries. Lancet 2011;377:1162–74.

[7] Patton GC, Viner R. Pubertal transitions in health. Lancet 2007; 369:1130–9.

[8] Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. Nat Neurosci 1999;2:861–3.

[9] Blakemore S-J, Burnett S, Dahl RE. The role of puberty in the developing adolescent brain. Hum Brain Mapp 2010;31:926–33.

[10] Casey BJ, Getz S, Galvan A. The adolescent brain. Dev Rev 2008; 28:62–77.

[11] Steinberg L. A social neuroscience perspective on adolescent risk taking. Dev Rev 2008;28:78–106.

[12] Martin CA, Kelly TH, Rayens MK et al. Sensation seeking, puberty, and nicotine, alcohol, and marijuana use in adolescence. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002;41:1495–502.

[13] Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey replication. Arch Gen Psychiatry 2005;62:593–602.

[14] Rutter M. Pathways from childhood to adult life. J Child Psychol Psychiatry 1989;30:23–51.

[15] Catalano RF, Fagan AA, Gavin LE et al. Adolescent health: application of the prevention science research base. Lancet 2012;379:1653–64.

[16] Patton GC, Bond L, Carlin JB et al. Promoting social inclusion in schools: a group-randomized trial of effects on student health risk behavior and well-being. Am J Pub Health 2006;96:1582–7.

[17] Litt DM, Stock ML. Adolescent alcohol-related risk cognitions: the roles of social norms and social networking sites. Psychol Addict Behav 2011;25:708–13.

[18] McPherson M, Arango P Fox H. A new definition of children with special health care needs. Pediatrics 1998;102:137–40.

[19] Bethell CD, Read D, Stein RE, Blumberg SJ, Wells N, Newacheck PW. Identifying children with special health care needs: development and evaluation of a short screening tool. Ambul Pediatr 2002;2:38–48.

[20] Msall ME, Avery RC, Tremont MR, Lima JC, Rogers ML, Hogan DP Functional disability and school activity limitations in 41300 school-age children: relationship to medical impairments. Pediatrics 2003;111:548–53.

[21] Olsson CA, Boyce M, Toumbourou JW, Sawyer SM. The role of peer support in facilitating psychosocial adjustment to chronic illness in adolescence. Clin Child Psychol Psychiatry 2005;10:78–87.

[22] Suris J-C, Michaud P-A, Akre C, Sawyer SM. Health risk behaviours in adolescents with chronic conditions. Pediatrics 2008;122: e1113–18

[23] Sawyer SM, Drew S, Duncan R. Adolescents with chronic disease: the double whammy. Aust Fam Physician 2007;36:2–6.

[24] Sanci LA, Sawyer SM, Kang M, Haller-Hester D, Patton GC. Confidential health care for adolescents: reconciling clinical evidence with family values. Med J Aust 2005;183:410–14.

[25] Duncan RE, Vandeleur M, Derks A, Sawyer S. Confidentiality with adolescents: what do parents think? J Adolesc Health 2011;49:428–30.

[26] World Health Organization. Adolescent friendly health services an agenda for change. Geneva: World Health Organization, 2002.

# ГЛАВА 2

# Эпидемиология муковисцидоза и прогрессирование заболевания у подростков

Donald R. VanDevanter PhD

Department of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine, Edgewood, Washington, USA

**Корреспонденция:**

Donald R. VanDevanter, PhD
Department of Pediatrics
Case Western Reserve University School of Medicine
12520 33rd Street Ct E
Edgewood
WA 98372
USA
Tel: +1–253–379–5859
E-mail: enigmaster@comcast.net

## 1 Введение

У подростков, страдающих муковисцидозом, трудные для всех подростков физиологические и эмоциональные изменения могут сопровождаться ускоренным прогрессированием заболевания легких, приводящим к необратимым изменениям и повышенному риску смертности. В данной главе приведен обзор распространения и прогрессирования CF, а также физических и психосоциальных факторов, которые могут влиять на этот процесс. В опубликованной литературе по эпидемиологии заболевания легких при CF у подростков в настоящее время ведущую роль играют исследования населения североамериканского континента. Наблюдения зафиксированы в Регистре пациентов Фонда муковисцидоза США (US CFF; от англ. CF

Foundation) [1] и в Эпидемиологическом исследовании муковисцидоза (ESCF; от англ. Epidemiological Study of Cystic Fibrosis) [2]. Тем не менее есть основания считать, что испытания и результаты у подростков с CF могут до некоторой степени варьировать в разных странах в результате различий в генетическом фоне, системах предоставления медицинских услуг, паттернов клинической практики, доступных методов лечения и культуры поведения среди подростков, их ровесников и семей. В комплексное исследование эпидемиологии CF среди подростков в идеале следует включать сравнения по всем странам, имеющим популяции подростков с CF. По возможности в данный обзор будут включены эпидемиологические данные как можно большего числа различных стран.

## 2 Оценка прогрессирования заболевания легких на основании спирометрии

Сегодня более 80% смертей от CF являются прямым или косвенным результатом потери функции легких [1], хотя только небольшая доля этих смертей приходится на подростков. В 2010 г. 7,4% всех смертей пациентов, приведенных в Регистре пациентов 2010 US CFF, наступивших среди пациентов в возрасте 12–17 лет, включало только 0,63% популяции 12–17-летних пациентов US CF [1]. Несмотря на относительную редкость смерти в популяции подростков с CF, существует повышенная вероятность необратимой потери функции легких в течение подросткового периода [3], в результате чего возрастает последующий риск смертности [4].

При описании заболевания легких при CF традиционный акцент делают на спирометрию, и в частности на объем форсированного выдоха в 1 с (ОФВ1), и долю фактического ОФВ1 сравнивают с тем же показателем у референтной популяции (% расчетного показателя ОФВ1) [5]. По мере падения % расчетного показателя ОФВ1 стадия заболевания легких прогрессирует, и прогноз 2-летнего выживания снижается [4]. Тем не менее важно отметить, что повреждение легких, вызванное воспалением, предшествует возможности обнаружения потери функции с помощью спирометрии. Захват воздуха, утолщение бронхиальной стенки и бронхоэктаз можно обнаружить у детей с CF с помощью компьютерной томографии высокого разрешения [6–9] и рентгенографии грудной клетки [10]. Аналогично неоднородность газообмена в легких можно заметить значительно раньше, до проведения спирометрических из-

мерений [11–13]. К сожалению, опубликовано относительно мало данных, описывающих эпидемиологию и прогрессирование ранних структурных изменений или изменений газообмена в легких при CF, тогда как спирометрические данные широко доступны. Хотя Rosenthal [14] предположил, что использование врачами ОФВ1 как индикатора состояния здоровья при CF является спорным, эта мера остается влияющим и направляющим фактором лечения пациента, включая (но не ограничиваясь) определение стадии заболевания легких и фенотипа агрессивности заболевания [5,15], подтверждение диагноза обострения заболевания легких [16], оценку ответа на лечение обострения [17–22] и демонстрацию эффективности лечения в контролируемых клинических испытаниях CF [23–28]. Для оценки доли ОФВ1, которая сохраняется у пациентов по сравнению с референтной популяцией того же пола, роста и возраста (% расчетного показателя ОФВ1), применено несколько различных нормативных уравнений [29]. В данной главе, если не указано иное, % расчетного показателя ОФВ1 определяют, используя референтные уравнения Wang et al. [30] для девочек и девушек в возрасте вплоть до 15 лет и для мальчиков и юношей в возрасте вплоть до 17 лет, а для пациентов старшего возраста применено референтное уравнение Hankinson et al. [31].

## 3 Вариабельность прогрессирования заболевания легких

Неудивительно, что у пациентов с CF, умирающих в более молодом возрасте, наблюдаются более высокие средние скорости падения ОФВ1 за период их жизни по сравнению с теми, которые умирают в более старшем возрасте [32]. Тем не менее скорости снижения ОФВ1 не являются постоянными на протяжении всех возрастных периодов [3, 33]. Только у малой части детей с CF наблюдается существенное падение ОФВ1 к 6-летнему возрасту. Например, 91,0% из 3456 детей в возрасте 6 лет в исследовании ESCF имело ОФВ1, составляющий более 70% расчетного показателя, причем у 83,3% ОФВ1 составлял более 80% расчетного показателя, а у 68,1% ОФВ1 — более 90% расчетного показателя [34]. К сожалению, средние скорости снижения ОФВ1 возрастают по мере того, как дети становятся старше, и в исследовании ESCF детей в возрасте 6–18 лет выявлены скорости снижения ОФВ1, составляющие 1,12% расчетного показателя в год для 6–8-летних (n=1811; p=0,369), 2,39% расчетного показателя в год

для 9–12-летних (n=1696; p=0,0060) и 2,34% расчетного показателя в год для 13–17-летних (n=1359; p=0,042) [3].

## 4 Процент расчетного показателя ОФВ1 в зависимости от возраста

Пациенты с CF проходят через различные стадии прогрессирования заболевания легких. Тем не менее прогрессирование заболевания легких при CF является гетерогенным, причем возраст, в котором пациент достигает определенной стадии заболевания легких, обеспечивает показатель относительной агрессивности фенотипа его или ее заболевания легких [5]. Гетерогенность стадии заболевания легких при CF (на основании % расчетного показателя ОФВ1) в пределах популяции подростков позволяет предположить, что индивидуальные скорости снижения ОФВ1 перед подростковым возрастом широко варьируют (рис. 1, вклейка).

Изменения в распределениях ОФВ1, наблюдаемые в группах подростков, распределенных по увеличению возраста, представленные на рис. 1, согласуются с прогрессированием заболевания легких, продолжающимся в течение подросткового периода. Например, в 2010 г. 37,7% 12- и 13-летних детей, наблюдаемых в Регистре пациентов US CFF, имело наилучший зарегистрированный ОФВ1, составляющий более 100% расчетного показателя, по сравнению с 30,8% 14- и 15-летних и только 20,9% 16- и 17-летних (см. рис. 1). Аналогично, в 2010 г. 12,2% самых младших подростков имело ОФВ1 менее 70% расчетного показателя, тогда как в такой же ситуации находилось 18,4% 14- и 15-летних и 26,7% 16- и 17-летних. Тем не менее хотя заманчиво применить такие перекрестные статистические данные для прогнозирования прогрессирования заболевания легких, они неадекватны для оценки скоростей снижения ОФВ1 от года к году.

Точная оценка скоростей снижения в течение подросткового периода требует продолжительного многолетнего исследования одной и той же популяции, чтобы избежать систематической ошибки, вносимой демографическими различиями между возрастными группами, а также пациентами, входящими и выходящими из популяции вследствие новых диагнозов, перемещений или смертей.

## 5 Фенотипы агрессивности заболевания легких

В 2006 г. Schluchter с соавторами разделил гомозиготы по наиболее

распространенной мутации CFTR, F508del, из Регистра пациентов US CFF на квартили на основании % расчетного показателя ОФВ1 в каждом возрасте, чтобы построить топографическую карту возраста против ОФВ1 с целью идентификации гомозигот по F508del с более агрессивными и менее агрессивными заболеваниями легких при CF [15]. Эти исследователи продемонстрировали, что приблизительно 95% пациентов, охарактеризованных как имеющие легкий или тяжелый фенотип на основании картирования (рис. 2A), оставались в их соответствующих фенотипических зонах в течение последующих лет [15]. Проведен обзор потенциальной применимости фенотипов агрессивности заболевания при контроле всей популяции CF [5]. Интересно, что подростков с CF, находящихся в возрасте моложе 15 лет и имеющих относительно высокий % расчетного показателя ОФВ1, оказалось трудно разделить на категории с использованием алгоритма агрессивного фенотипа (см. рис. 2A), поскольку уровень прогрессирования их заболевания еще не полностью реализован. Для этих пациентов степень, с которой ОФВ1 сохраняется или остается неизменным в течение подросткового периода, определяет, будет ли фенотип их заболевания в конечном счете отнесен к категории легкого или промежуточного по агрессивности (рис. 2B).

## 6 Факторы риска ухудшения функции легких у подростков

Как отмечено выше, перекрестные статистические анализы популяций подростков с CF (см. рис. 1) позволяют предположить существенную гетерогенность в прогрессировании заболевания легких. Чтобы идентифицировать факторы риска, связанные с вариабельностью прогрессирования заболевания легких у детей с CF, Konstan с соавторами идентифицировали 11 демографических или клинических параметров (из 28 первоначально исследованных), проявляющих значимые одномерные ассоциации со скоростью снижения ОФВ1 в любой из трех возрастных групп: 6–8 лет, 9–12 лет и 13–17 лет [3]. Эти 11 параметров были включены в многомерную модель для предсказания скоростей снижения ОФВ1 за 5–6 лет. Сохранено включение следующих параметров: клинические проявления (пол, отделение мокроты, влажные хрипы, сухие свистящие хрипы и синусит); объективные меры (% расчетного ОФВ1, история посевов на Pseudomonas aeruginosa, процентили отношения веса к возрасту [OBB] и результаты

показателя функции печени [ПФП]); а также истории назначений (лечение обострений легочного заболевания внутривенными [IV] антибиотиками и назначение добавок панкреатических ферментов) [3].

Было обнаружено, что из этих параметров семь являются статистически значимыми в отношении прогноза снижения ОФВ1 у подростков в возрасте 13–17 лет: базовый уровень % расчетного показателя ОФВ1 ($p<0,001$), пол ($p=0,002$), процентиль ОВВ ($p=0,021$), отделение мокроты ($p=0,003$), влажные хрипы ($p=0,010$), предшествующее лечение обострения IV антибиотиками ($p<0,001$) и применение панкреатических ферментов ($p=0,041$). Оценки параметров и их 95% доверительные интервалы для данной модели представлены на рис. 3.

Уровень снижения ОФВ1 у пациентов оценивают, используя рис. 3, путем суммирования оценок состояния. Например, оцениваемый будущий уровень изменения ОФВ1 для 13-летнего мальчика, имеющего ОФВ1, составляющий 95% расчетного показателя, 55-й процентиль ОВВ и отсутствие инфекции P. aeruginosa, отделения мокроты, влажных хрипов, сухих свистящих хрипов, синусита, предшествующей истории обострений, которые лечили IV антибиотиками, или повышенного ПФП, но которому требуются добавки панкреатических ферментов, будет представлять собой: (-2,34) + (-0,37) + + (-0,3) + (0,13) + (-0,41) + (0,33) + (0,18) + + (-0,04) + (0,0) + (0,42) + (0,02) + (-0,04) = = -2,42% расчетного показателя в год.

Данным способом можно оценивать воздействие различий в одном параметре на скорость ухудшения функции легких, где все остальные параметры являются равными. Например, прогнозируют, что общая скорость снижения ОФВ1 у подростков мужского пола на 0,61% расчетного показателя ОФВ1 больше, чем скорость его снижения у подростков женского пола (см. рис. 3). Этот результат может казаться парадоксальным с учетом предшествующих сообщений о более интенсивном прогрессировании заболевания легких при CF среди девушек по сравнению с юношами [35], но вклад оценок других параметров может резко изменить эти различия, и вычисления скорости снижения ОФВ1 для пациентов требуют суммирования оценок всех параметров.

## 7 Прогрессирование заболевания легких: природа или воспитание?

Некоторые параметры, зафиксированные при моделировании скорости

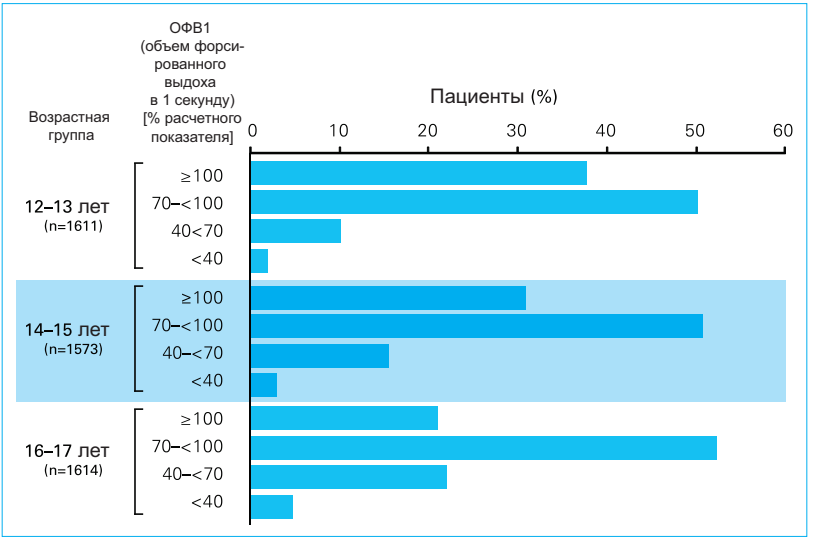


**Рис. 1.** Гетерогенность % расчетного показателя ОФВ1 среди подростков США, страдающих муковисцидозом (CF). Распределение подростков, данные о которых находятся в Регистре пациентов Фонда муковисцидоза США 2010 г. (CF Foundation Patient Registry [1]), стратифицированы на основании их лучшего зарегистрированного % расчетного показателя ОФВ1 в 2010 г. для различных возрастных групп. Пациентов распределяли по возрастным группам, основываясь на их возрасте в день их рождения в 2010 г., и проценты представлены от общего числа 100% в пределах каждой возрастной группы.

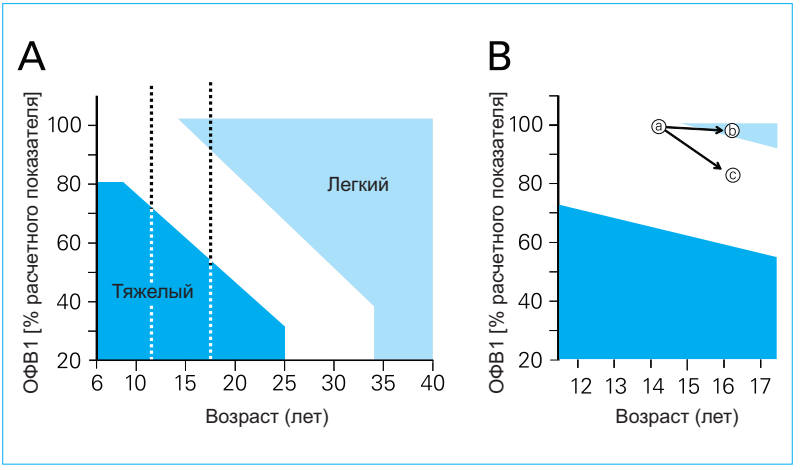


**Рис. 2.** Топографическое картирование фенотипов заболевания легких при муковисцидозе (CF). Панель A: карта фенотипа агрессивности заболевания по материалам статьи Konstan et al. [5]. Пациенты, имеющие тяжелый фенотип заболевания легких (черная зона), обладают более высоким риском смертности в молодом возрасте, тогда как пациенты, имеющие легкий фенотип заболевания (серая зона), обладают большей вероятностью доживания до старшего возраста. Популяция подростков с CF находится между вертикальными пунктирными линиями. Панель B: агрессивность заболевания среди подростков с CF в возрасте 12–17 лет. Фенотип агрессивности в 14-летнем возрасте при ОФВ1, равном 100% расчетного показателя (круг «a»), является неопределенным и зависит от скорости снижения ОФВ1 за последующие 2 года (круг «b» по сравнению с «c»). По материалам статьи Journal of Cystic Fibrosis, Volume 8S, Konstan MW, Wagener JS, VanDevanter DR, Characterizing aggressiveness and predicting future progression of CF lung disease, pages 8S:S15-S19, copyright 2009 with permission from Elsevier.

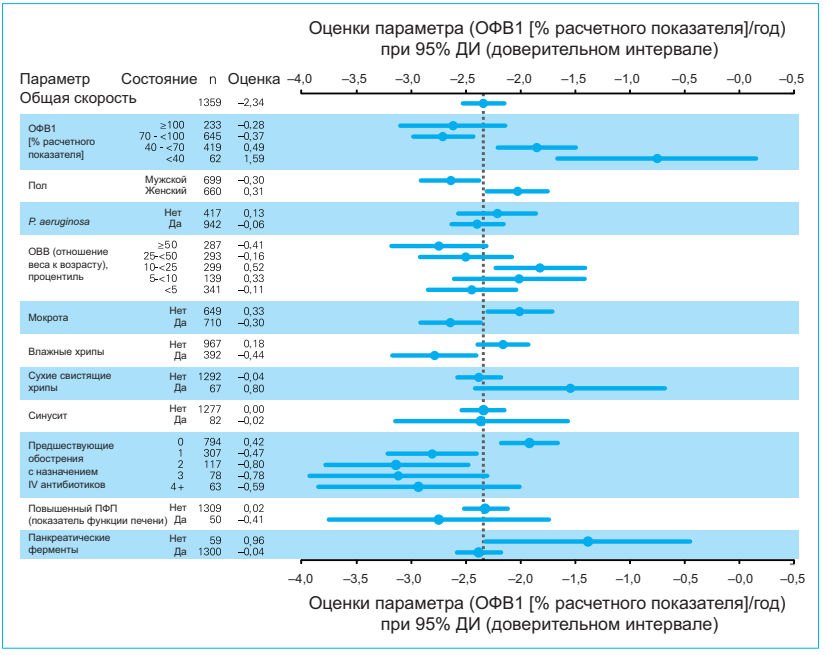


**Рис. 3.** Многовариантное моделирование скоростей снижения ОФВ1 у подростков с муковисцидозом (CF) в возрасте 13–17 лет [3]. Параметры представлены в левой колонке. n = число пациентов, включенных в модель с данным значением параметра. Полосы представляют собой 95% доверительные интервалы (ДИ). Пунктирная вертикальная линия представляет собой общую оценку скорости снижения ОФВ1 для популяции (2,34% расчетного показателя/год). ПФП = показатели функции печени; ОВВ = отношение веса к возрасту. По материалам статей: Journal of Pediatrics, Volume 151 Number 2, Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, Stokes DC, Wohl MB, Wagener JS, Regelmann WE, Johnson CA, Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis, pages 134–139, copyright 2007 with permission from Elsevier.

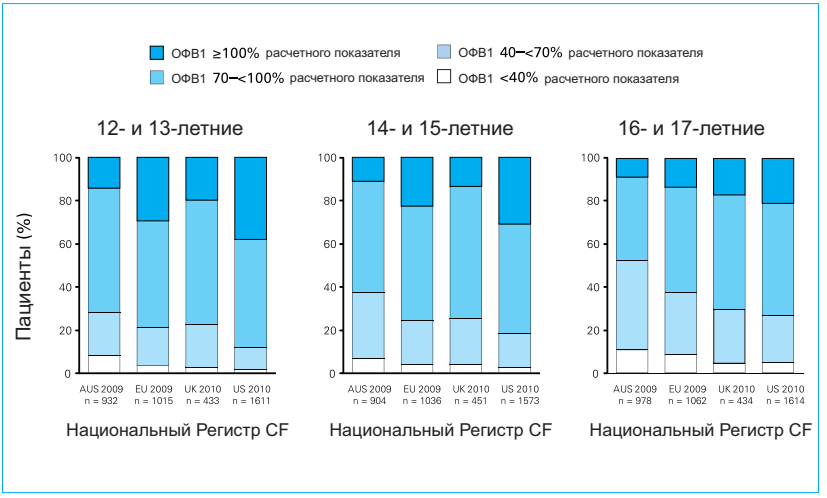


**Рис. 4.** Распределение функции легких у подростков с муковисцидозом (CF) по возрасту и географическому положению. Столбики, расположенные друг над другом, показывают доли подростков с CF данной возрастной группы в пределах различных диапазонов функции легких (в виде % расчетного значения ОФВ1) по географическому региону. Aus 2009, Пациенты, наблюдаемые в Регистре CF Австралии в 2009 г.; EU 2009, Пациенты, наблюдаемые в Регистре CF Европейского Союза в 2009 г. из Австрии, Бельгии, Чешской Республики, Дании, Франции, Германии, Греции, Ирландии, Израиля, Италии, Латвии, Молдовы, Португалии, Сербии, Словении, Испании, Швеции, Швейцарии и Нидерландов; UK 2010, Пациенты, наблюдаемые в Регистре CF Великобритании в 2010 г.; US 2010, Пациенты, наблюдаемые в Регистре Фонда пациентов CF США в 2010 г.

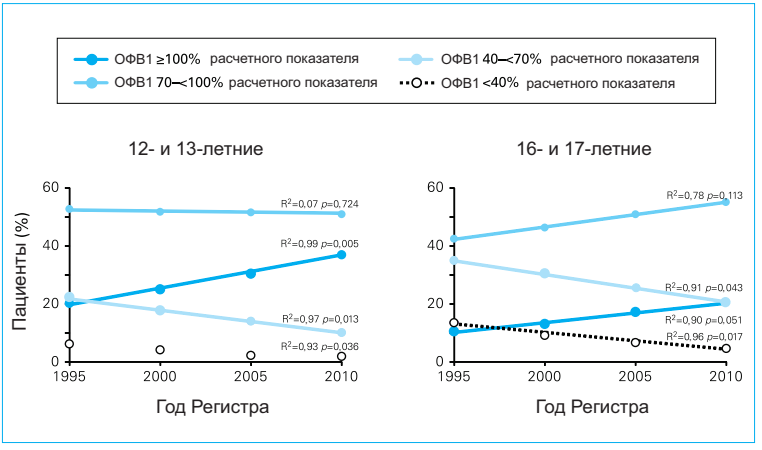


**Рис. 5.** Изменения в распределении ОФВ1 среди подростков в Регистре пациентов фонда CF США, 1995–2010. Левая панель: Распределение % расчетного показателя ОФВ1 среди 12- и 13-летних пациентов. Правая панель: Распределение % расчетного показателя ОФВ1 среди 16- и 17-летних пациентов. Линии представляют собой простые линейные регрессии долей пациентов в каждой категории ОФВ1 против времени, для которых приведены коэффициенты корреляции (R2) и значения p.

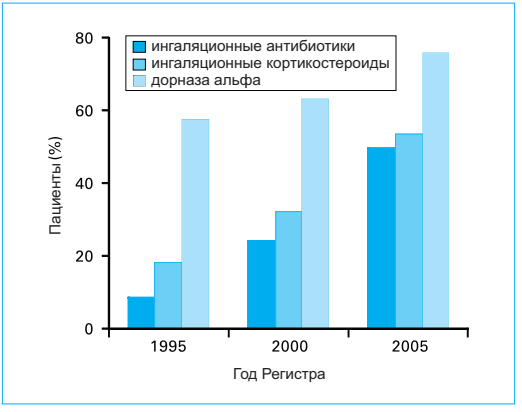


**Рис. 6.** Назначения ингаляционных антибиотиков, ингаляционных кортикостероидов и дорназы альфа среди пациентов в возрасте 13–17 лет, наблюдаемых в эпидемиологическом исследовании Регистра муковисцидоза для 1995, 2000 и 2005 г. [42].

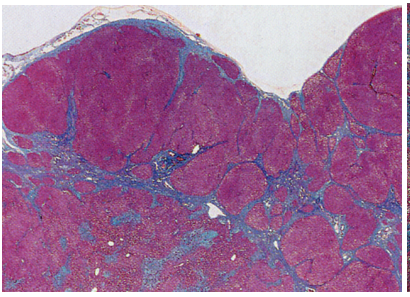

**Рис. 7A**

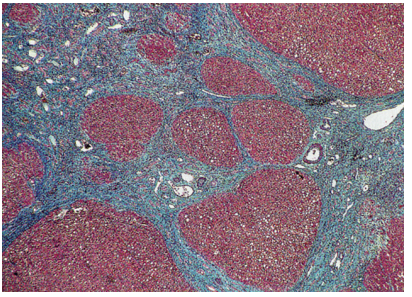

Рис. 7B

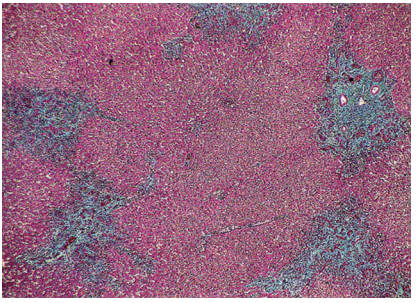

**Рис. 7C**

Эксплантат печени 13-летнего мальчика с муковисцидозом. (Рис. 7A) Общий вид в малом масштабе, показывающий макронодулярную капсулу печени. В глубоких отделах печени видны стадии изменения фиброза от перипортального фиброза до полного цирроза. (Рис. 7B) Изображение в увеличенном масштабе (исходное увеличение ×100) показывает фокальный билиарный цирроз с фиброзными перегородками, связывающими портальные области, и окружающие регенеративные узелки гепатоцитов. Расширенные портальные области демонстрируют пролиферацию желчных протоков, вторичную по отношению к закупорке желчных протоков. (Рис. 7C) Изображение в увеличенном масштабе (исходное увеличение ×100), показывает более раннюю стадию фиброза, еще не цирротическую. Имеется фиброзное портальное расширение с перипортальными фиброзными перегородками и периодические портальные тракты без регенеративных узелков. Окрашивание трихром по Массону: красный = гепатоциты, зеленый = коллаген. Любезно предоставлены Dr Amanda Charlton, Children's Hospital at Westmead (Сидней, Австралия).

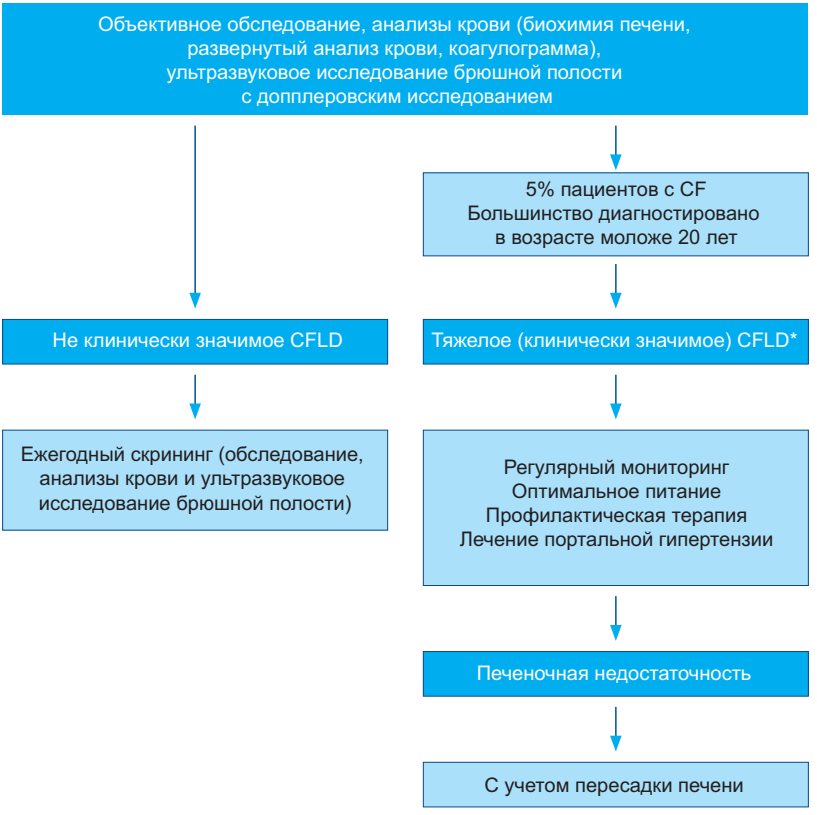


**Рис. 8.** Обзор лечения обусловленного муковисцидозом заболевания печени (CFLD). * Цирроз и портальная гипертензия.

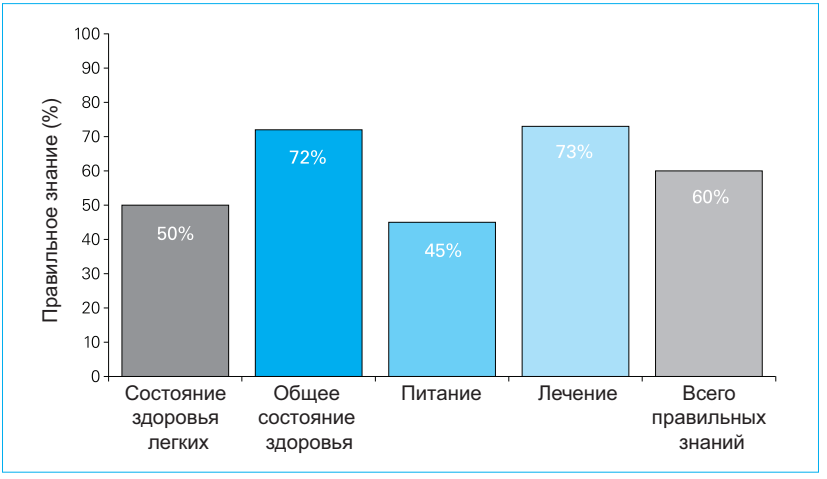


**Рис. 9.** Индивидуальный профиль выборки для подростков, завершивших измерение Знаний о лечении заболевания (KDM; от англ. Knowledge of Disease Management).

**Рис. 10.** Пять компонентов Интерактивной модели персонализированного и совместного лечения (IMPACT; от англ. Interactive Model of Personalized and Collaborative Treatment) — Соблюдения режима лечения.

снижения ОФВ1 (см. рис. 3), предполагают учет лежащих в основе биологических факторов, являющихся маркерами заболевания легких, которые по большей части не поддаются лечению. Отделение мокроты и влажные хрипы предполагают обострение воспаления и обструкцию дыхательных путей, и неудивительно, что эти симптомы сопутствуют более быстрому снижению ОФВ1. Аналогично некоторым пациентам с CF, несущим по меньшей мере одну легкую мутацию CFTR, если функция поджелудочной железы достаточна, не требуется добавка панкреатических ферментов [36, 37]. Эти пациенты также обладают относительно большей общей выживаемостью по сравнению с несущими две тяжелые мутации CFTR [38, 39]. В данном контексте неудивительно, что скорости снижения ОФВ1 выше у пациентов, которым назначались добавки панкреатических ферментов, чем у тех, которым эти добавки не назначались.

Отношения между скоростями снижения ОФВ1 и другими параметрами могут быть более сложными, чем кажется на первый взгляд. Например, взаимосвязь между историей обострения легочного заболевания и будущим снижением ОФВ1 создает интуитивное ощущение, как недавно предположили, что значительная доля пациентов с CF, у которых лечили обострение легочного заболевания, не способна восстановить сопутствующее падение ОФВ1 [20]. Тем не менее чаще всего большее число обострений легочного заболевания в Северной Америке лечат ингаляционными и/или пероральными антибиотиками, чем IV антибиотиками [40], и, следовательно, выбор врачом IV антибиотиков для лечения обострения может включать субъективную оценку состояния и риска прогрессирования заболевания у пациента, а также объективную оценку тяжести обострения.

Наконец, отношения между некоторыми параметрами и скоростями снижения ОФВ1 кажутся парадоксальными и необъяснимыми в строго биологическом смысле, и они могут обеспечить ценную информацию по поводу вариаций в стандартах лечения. Например, трудно найти рациональную биофизическую связь между наличием сухих свистящих хрипов и уменьшением скорости снижения ОФВ1 (связь, которая, по наблюдениям, является статистически значимой у детей более младшего возраста, и почти то же самое наблюдали у подростков [3]). Тем не менее если постулировать, что наличие сухих свистящих хрипов может повысить точность пульмонологической помощи и/или соблюдения режима лечения, сухие свистящие хрипы можно

рассматривать как косвенный маркер более качественной пульмонологической помощи и имеет смысл связывать его с лучшими результатами для ОФВ1. Наиболее поразительный пример парадоксального отношения между значением параметра и оцениваемой будущей судьбой снижения ОФВ1 можно найти в самом % расчетного показателя ОФВ1, где лучшая базовая функция легких ассоциирована с большей скоростью снижения в будущем. Логично предположить, что у пациентов с самыми низкими % расчетного показателя ОФВ1 имеется мало пространства для дальнейшего ухудшения функции легких (то есть существует эффект «нижнего этажа»), то биологическое основание для заключения о том, что самые высокие уровни функции легких вызовут ускоренное снижение ОФВ1, отсутствует.

Тем не менее документировано, что врачи — специалисты по CF могут быть более нерешительными при назначении постоянных пульмонологических терапий более здоровым подросткам [41, 42], а также то, что более здоровые подростки могут быть в меньшей степени мотивированы на соблюдение режима назначенных терапий [43]. Кроме того, показано, что ответственность за соблюдение режима лечения все больше смещается в сторону подростка и дальше от его родителей или лиц, осуществляющих уход, что приводит к ухудшению соблюдения режима лечения [44]. Рассмотренная в данном контексте лучшая функция легких может быть маркером менее строгого лечения/соблюдения режима лечения и, в свою очередь, маркером повышенного риска снижения ОФВ1. Интересно, что данный феномен, по-видимому, распространяется, помимо подростков, на молодых взрослых, где более высокие значения ОФВ1 также ассоциированы с более высоким риском ухудшения функции легких в ближайшей перспективе [45].

Данные о том, что поведение врача и пациента влияет на прогрессирование заболевания легких у подростков, являются в основном косвенными, но существенными. Во-первых, показано, что по меньшей мере три постоянные пульмонологические терапии CF уменьшают средние скорости снижения ОФВ1: ибупрофен в высокой дозе [46–48], ингаляционные кортикостероиды [49] и дорназа альфа [50]. Из этого следует, что решение врача назначать или не назначать такие терапии потенциально оказывает влияние на будущее снижение ОФВ1, как и решение пациента соблюдать эти режимы лечения или нет. Во-вторых, показано, что назначение или неназначение постоянных пульмонологических терапий зависит от стадии заболева-

ния легких, причем доля пациентов, которым назначают эти терапии, возрастает с уменьшением % расчетного показателя ОФВ1 [41, 42]. Если врачи в меньшей степени склонны к назначению терапий, снижающих скорость ухудшения функции легких у пациентов с лучшей функцией легких [41, 42], неудивительно, что эти пациенты обладают относительно более высоким риском снижения ОФВ1.

Дополнительные данные, подтверждающие, что клиническая практика может играть роль в прогрессировании заболевания легких у подростков, можно найти при сравнении распределения ОФВ1 среди подростков из различных стран, где сложившаяся практика до некоторой степени различается (рис. 4).

Такие сравнения должны быть унифицированы с учетом возможности системной ошибки, вносимой за счет различного генетического фона пациентов, способов диагностики CF и смертности. Возможно, еще важнее, что такие сравнения осложняются фундаментальными различиями в протоколах сбора данных по CF в различных регионах, поэтому данные может быть трудно унифицировать [51]. Помимо очевидной проблемы сравнения данных, собранных в различные (но близкие) годы (рис. 4), есть и другая. Следует отметить, что в региональных протоколах не используют однородный стандарт для вычисления % расчетного показателя ОФВ1; данные Регистра CF Великобритании на рис. 4 получают, используя нормативные уравнения Knudson et al. [52], тогда как данные из других регионов получают, используя уравнения Wang [30] и Hankinson [31]. Кроме того, оценка единственного показателя функции легких для каждого пациента за данный год сама по себе является в некотором роде произвольной практикой и варьирует в зависимости от региона. Большей частью данные на рис. 4 используют «лучше всего зарегистрированный» % расчетного показателя ОФВ1 за данный год; исключение составляют данные, внесенные в Регистр ECFS Францией (N=898), где приведено последнее измерение ОФВ1 за год, и Германией (N=950), где приведен ОФВ1, ближайший к дню рождения пациента. Наконец, в Регистре CF Великобритании зарегистрирована функция легких из «периодического измерения».

С учетом того, что сравнение демографических данных, полученных в разных странах, нужно производить с оговорками [51], рис. 4 действительно позволяет предположить, что существует географическая вариабельность состояния здоровья легких при CF у подростков, и есть основания заключить, что по меньшей мере от-

части в эти различия вносит вклад то, как детям с CF оказывается медицинская помощь в этих регионах.

Наконец, указание на то, что различия в лечении пациента могут влиять на прогрессирование заболевания легких у взрослого, можно найти при сравнении распределений заболевания легких у взрослых в США между 1995 и 2010 г. Опять же перекрестные сравнения различных популяций подростков с CF одного и того же возраста могут таить в себе системную ошибку вследствие неспособности учитывать демографические различия. С учетом этих оговорок процент 12- и 13-летних в Регистре пациентов CFF США, имеющих ОФВ1 более 100% расчетного значения, повысился с 22,4% до 37,7% с 1995 по 2010 г., тогда как процент 16- и 17-летних, имеющих ОФВ1 более 100% расчетного значения, почти удвоился — с 11,4% до 20,9% за тот же период времени (рис. 5).

Постепенное улучшение состояния здоровья легких у подростков с CF за период с 1995 по 2010 г. и соответствует уменьшению признаков и симптомов респираторных заболеваний у подростков [53]. Возможно, не случайно с 1995 по 2010 г. также наблюдалась тенденция роста применения постоянных пульмонологических терапий в пределах популяции подростков ESCF, причем назначение ингаляционных антибиотиков возросло с 8,0% до 50,0%, ингаляционных кортикостероидов — с 18,1% до 53,5% и дорназы альфа — с 57,5% до 76,0% (рис. 6) [42]. Такая тенденция примечательна, поскольку она формировалась в популяции с улучшенной функцией легких [53] против тенденции к более редкому назначению этих терапий у пациентов с более высоким % расчетного значения ОФВ1, чем у пациентов с более низкими значениями ОФВ1 [41, 42]. Наблюдаемое улучшение состояния здоровья легких во взрослой популяции с CF США, вероятно, также связано с заметными улучшениями нутритивного статуса, роста и телосложения младших детей с CF по сравнению с достигнутыми в последние десятилетия [1].

## 8 Выводы

Для большинства пациентов, страдающих CF, характерна неотвратимая потеря функции легких и преждевременная смерть. Тем не менее средние скорости, с которыми падает функция легких, варьируется на протяжении срока жизни или у пациентов одного возраста. Прогрессирующее повреждение дыхательных путей при CF может начаться в ранний период жизни, но % расчетного значения ОФВ1, яв-

ляющийся наиболее распространенным показателем заболевания легких при CF, в раннем детстве подвержен лишь умеренному влиянию. Средние скорости снижения ОФВ1 возрастают по мере того, как дети с CF становятся старше. К подростковому возрасту общие скорости снижения ОФВ1 приблизительно удваиваются по сравнению с таковыми у тех же пациентов в возрасте 6–8 лет. Несмотря на общее повышение скорости прогрессирования заболевания легких на уровне популяции непосредственно перед подростковым возрастом или в течение подросткового периода, индивидуальные скорости снижения ОФВ1 могут широко варьировать, создавая распределение стадий заболевания легких в данном возрасте.

Хотя подростковый период характеризуется повышенным риском прогрессирования заболевания легких при CF, за последние десятилетия произошло значительное улучшение состояния здоровья легких у подростков с CF. Косвенные данные о том, что поведение врача и пациента может оказывать существенное влияние на прогрессирование заболевания легких (например, посредством более строгого применения постоянных пульмонологических терапий), позволяют предположить, что остается потенциал для дальнейшего улучшения состояния здоровья легких у подростков с CF.

## Благодарности

Автор хотел бы поблагодарить Bruce Marshall и Alexander Elbert за предоставление доступа к данным Регистра пациентов CFF США, Scott Bell и Geoff Sims за предоставление доступа к данным Регистра CF Австралии, Anil Mehta, Jo Anne Osmond и Elaine Gunne за предоставление доступа к данным Регистра Великобритании, Veerle Bulteel и Jacqui van Rens за предоставление доступа к данным Регистра ECFS и Genen-tech, Inc. за предоставление доступа к ранее не опубликованным анализам из Регистра ESCF.

Автор признателен Michael Konstan за детальные обсуждения и критическое прочтение данной главы.

**Ссылки**

[1] Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: 2010 Annual Data Report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation, 2011.

[2] Morgan WJ, Butler SM, Johnson CA et al. Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis: design and implementation of a prospective, multicenter, observational study of patients with cystic fibrosis in the U.S. and Canada. Pediatr Pulmonol 1999; 28:231–41.

[3] Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM et al. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. J Pediatr 2007; 151:134–9.

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

[5] Konstan MW, Wagener JS, VanDevanter DR. Characterizing aggressiveness and predicting future progression of CF lung disease. J Cyst Fibros 2009; 8S:S15-S19.

[6] Bonnel AS, Song SM, Kesavarju K et al. Quantitative air-trapping analysis in children with mild cystic fibrosis lung disease. Pediatr Pulmonol 2004; 38:396–405.

[7] Sly PD, Brennan S, Gangell C et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180:146–52.

[8] Stick SM, Brennan S, Murray C et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. J Pediatr 2009; 155:623–8.

[9] Pillarisetti N, Linnane B, Ranganathan S; AREST CF. Early bronchiectasis in cystic fibrosis detected by surveillance CT. Respirology 2010; 15:1009–11.

[10] Farrell PM, Li Z, Kosorok MR et al. Longitudinal evaluation of bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2003; 36:230–40.

[11] Gustafsson PM, Aurora P Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. Eur Respir J 2003; 22:972–9.

[12] Kraemer R, Blum A, Schibler A, Ammann RA, Gallati S. Ventilation inhomogeneities in relation to standard lung function in patients with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171:371–8.

[13] Kieninger E, Singer F, Fuchs O et al. Long-term course of lung clearance

index between infancy and school-age in cystic fibrosis subjects. J Cyst Fibros 2011; 10:487–90.

[14] Rosenthal M. How good are pulmonary function tests as an indicator of short and long term health status? Pediatr Pulmonol 2009; S32:171–2.

[15] Schluchter MD, Konstan MW, Drumm ML, Yankaskas JR, Knowles MR. Classifying severity of cystic fibrosis lung disease using longitudinal pulmonary function data. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174:7 80–6.

[16] Rabin HR, Butler SM, Wohl ME et al. Epidemiologic study of cystic fibrosis. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2004; 37:400–6.

[17 Regelmann WE, Elliott GR, Warwick WJ, Clawson CC. Reduction of sputum Pseudomonas aeruginosa density by antibiotics improves lung function in cystic fibrosis more than do bronchodilators and chest physiotherapy alone. Am Rev Respir Dis 1990; 141:914–21.

[18] Smith AL, Fiel S, Mayer-Hamblett N, Ramsey B, Burns JL. Susceptibility testing of Pseudomonas aeruginosa isolates and clinical response to parenteral antibiotic administration: lack of association in cystic fibrosis. Chest 2003; 123:1495–502.

[19] Blumer JL, Saiman L, Konstan MW, Melnick D. The efficacy and safety of meropenem and tobramycin vs ceftazidime and tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. Chest 2005; 128:2336–46.

[20] Sanders DB, Hoffman LR, Emerson J et al. Return of FEV(1) after pulmonary exacerbation in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2010; 45:127–34.

[21] Collaco JM, Green DM, Cutting GR, Naughton KM, Mogayzel PJ Jr. Location and duration of treatment of cystic fibrosis respiratory exacerbations do not affect outcomes. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182:1137–43.

[22] VanDevanter DR, O'Riordan MA, Blumer JL, Konstan MW. Assessing time to pulmonary function benefit following antibiotic treatment of acute cystic fibrosis exacerbations. Respir Res 2010; 11:137.

[23] Fuchs HJ, 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.

[24] 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.

[25] 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.

[26] Jaques A, Daviskas E, Turton JA et al. Inhaled mannitol improves lung function in cystic fibrosis. Chest 2008; 133:1388–96.

[27] European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis. EMEA/CHMP/EWP/9147/2008, October, 2009. Available at: http://www.emea.europa. eu/pdfs/human/ewp/914708en.pdf. Accessed 18 September 2012.

[28] 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.

[29] Rosenfeld M, Pepe MS, Longton G, Emerson J, FitzSimmons S, Morgan W. Effect of choice of reference equation on analysis of pulmonary function in cystic fibrosis patients. Pediatr Pulmonol 2001; 31:227–37.

[30] Wang X, Dockery DW, Wypij D, Fay ME, Ferris BG. Pulmonary function between 6 and 18 years of age. Pediatr Pulmonol 1993; 15:75–88.

[31] Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159:179–87.

[32] Corey M, Edwards L, Levison H, Knowles M. Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. J Pediatr 1997; 131:809–14.

[33] Konstan MW, Wagener JS, Yegin A, Millar SJ, Pasta DJ, VanDevanter DR. Design and powering of cystic fibrosis clinical trials using rate of FEV1 decline as an efficacy endpoint. J Cyst Fibros 2010; 9:332–8.

[34] VanDevanter DR, Wagener JS, Pasta DJ et al. Pulmonary outcome prediction (POP) tools for cystic fibrosis patients. Pediatr Pulmonol 2010; 45:1156–66.

[35] Demko CA, Byard PJ, Davis PB. Gender differences in cystic fibrosis: Pseudomonas aeruginosa infection. J Clin Epidemiol 1995; 48:1041–9.

[36] Kristidis P Bozon D, Corey M et al. Genetic determination of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. Am J Hum Genet 1992; 50:1178–84.

[37] The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. New Engl J Med 1993; 329:1308–13.

[38] 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.

[39] McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. Chest 2006; 130:1441–7.

[40] Wagener JS, VanDevanter DR, Pasta DJ, Regelmann W, Morgan WJ, Konstan MW. Oral, inhaled, and intravenous antibiotic choice for treating pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2012. (In press) DOI: 10.1002/ppul.22652.

[41] Konstan MW, Butler SM, Schidlow DV, Morgan WJ, Julius JR, Johnson CA. Patterns of medical practice in cystic fibrosis: part II. Use of therapies. Investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Pediatr Pulmonol 1999; 28:248–54.

[42] Konstan MW, VanDevanter DR, Rasouliyan L et al. Trends in the use of routine therapies in cystic fibrosis: 1995–2005. Pediatr Pulmonol 2010; 45:1167–72.

[43] Dziuban EJ, Saab-Abazeed L, Chaudhry SR, Streetman DS, Nasr SZ. Identifying barriers to treatment adherence and related attitudinal patterns in adolescents with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2010; 45:450–8.

[44] Modi AC, Marciel KK, Slater SK, Drotar D, Quittner AQ. The influence of parental supervision on medical adherence in adolescents with cystic fibrosis: developmental shifts from pre to late adolescence. Children's Health Care 2008; 37:78–92.

[45] Vandenbranden SL, McMullen A, Schechter MS et al. Lung function decline from adolescence to young adulthood in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2012; 47:135–43.

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

[47] Lands LC, Milner R, Cantin AM, Manson D, Corey M. High-dose ibuprofen in cystic fibrosis: Canadian safety and effectiveness trial. J Pediatr 2007; 151:249–54.

[48] Konstan MW, Schluchter MD, Xue W, Davis PB. Clinical use of ibuprofen is associated with slower FEV1 decline in children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176:1084–9.

[49] Ren CL, Pasta DJ, Rasouliyan L, Wagener JS, Konstan MW, Morgan WJ. The initiation of inhaled corticosteroid therapy in cystic fibrosis patients is associated with a slower rate of lung function decline. J Pediatr 2008; 153:746–51.

[50] Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ et al. Clinical use of dornase alpha is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2011; 46:545–53.

[51] Martin B, Schechter MS, Jaffe A, Cooper P, Bell SC, Ranganathan S. Comparison of the US and Australian cystic fibrosis registries: the impact of newborn screening. Pediatrics 2012; 129:348–55.

[52] Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. Am Rev Respir Dis 1983; 127:725–34.

[53] VanDevanter DR, Rasouliyan LH, Murphy TM et al. Trends in the clinical characteristics of the U.S. cystic fibrosis patient population from 1995 to 2005. Pediatr Pulmonol 2008; 43:739–44.

# ГЛАВА 3

# Переход из детского центра во взрослый центр муковисцидоза

Jane de Vries
Cystic Fibrosis Centre, Department of Pulmonary Diseases, Haga Teaching Hospital, The Hague, The Netherlands

**Корреспонденция:**
Jane de Vries
Cystic Fibrosis Centre
Department of Pulmonary Diseases
Haga Teaching Hospital /
location Leyweg 275
2545 CH The Hague
The Netherlands
Tel: +31–62–3639833
Fax: +31–70–2102150

## 1 Введение

В связи с ранней диагностикой, усовершенствованными методами терапии и централизованной медицинской помощью ожидаемая продолжительность жизни для людей, страдающих муковисцидозом (CF), за последние десятилетия значительно увеличилась [1]. Для детского возраста заболевание и ухудшение функции легких менее характерно, и большинство молодых людей с CF имеют шанс достичь взрослого возраста. Это приводит в результате к значительному и возрастающему перемещению пациентов, страдающих CF, с детской на взрослую медицинскую помощь. Данный процесс перехода представляет собой важнейший этап для подростков и их родителей. Чтобы оптимизировать процесс изменения

условий лечения, им необходимы помощь и руководство.

В большинстве клиник подготовку к переходу пациентов во взрослую клинику CF в настоящее время начинают в возрасте примерно 16 лет. Тем не менее растет осознание того, что подготовка к этому переходу должна начинаться в более раннем возрасте, даже с рождения. Этот процесс перехода должен быть начат детской клиникой, предпочтительно в тесном сотрудничестве со взрослой клиникой. После действительного перехода этот процесс сотрудничества должен продолжаться, чтобы обеспечить непрерывность медицинской помощи.

Различия между детским и взрослым медицинским обслуживанием необходимо согласовывать, чтобы гарантировать плавный переход как молодому человеку, так и его родителям. И детское, и взрослое медицинское обслуживание должны быть нацелены на то, чтобы свести к минимуму эмоциональное и физическое напряжение, чтобы обеспечить молодому человеку уверенность и гарантию того, что данное изменение не будет шагом назад в его лечении. Переход лучше всего документировать — примененять протокол, который следует разработать детским и взрослым службам в соответствии с существующими руководствами.

В данной главе обсуждается значение перехода в целом, главные действующие лица в переходе пациентов с CF с детской на взрослую медицинскую помощь и трудности, с которыми сталкиваются пациенты, родители и профессиональные работники здравоохранения.

## 2 Процесс перехода

Переход представляет собой перемещение от одного этапа жизни к другому, либо от одного физического или психологического состояния к другому, либо от одной социальной роли к другой, которое временно нарушает нормальную жизнь и требует периода адаптации [1, 2]. В переход вовлечены другие люди в течение процесса изменения в целях управления этим изменением и его регулирования. Данный процесс является поступательным процессом, а не одиночным событием.

Авторы Schumacher and Meleis [3] различают четыре типа перехода.

1. Переход в развитии: изменения в этапах жизни человека; этот переход является нормальным биологическим процессом, например переход от тинейджера к взрослому.

2. Ситуационный переход: изменения в социальном статусе, например меняющиеся роли между родителями и детьми в семье.
3. Переходы между здоровьем и болезнью: перемещение хронического заболевания на другую стадию, например ухудшение функции легких при CF.
4. Организационный переход: изменение обеспечиваемой медицинской помощи на медицинскую помощь, управляемую потребностями; централизация медицинской помощи.

В переход с детской на взрослую медицинскую помощь вовлечены все четыре типа изменений. Каждое из главных действующих лиц в данном перемещении медицинской помощи проходит свой собственный процесс перехода в целях урегулирования проблем, с которыми оно сталкивается.

### 2.1. Факторы, которые могут влиять на процесс перехода

В целях оказания правильной помощи людям, проходящим процесс перехода с детской на взрослую медицинскую помощь, важно, чтобы медицинские работники понимали факторы, которые могут влиять на этот процесс [3, 4]. Эти факторы включают ожидания пациентов, их семей и работников здравоохранения, а также уровень и вид поддержки, доступной со стороны семьи и более широких социальных структур. Кроме того, уровень знаний и понимания хронического заболевания как пациента и семьи, так и работников здравоохранения, вовлеченных в оказание медицинской помощи пациенту, влияет на их способность реагировать на изменения, связанные с увеличивающимся возрастом и переходом на взрослую медицинскую помощь. Также важна доступность ресурсов для поддержания эмоционального равновесия и физического самочувствия.

## 3 Главные действующие лица в переходе с детской на взрослую медицинскую помощь при CF

Главными действующими лицами, участвующими в процессе перехода с детской медицинской помощи при CF на взрослую медицинскую помощь, являются: пациент, страдающий CF, его родители, а также представители детских и взрослых учреждений здравоохранения.

### 3.1. Пациент, страдающий CF

Все дети проходят несколько изменений в развитии, как физическом, так

и эмоциональном, за относительно короткий период времени. Эти этапы развития характеризуются следующим образом:

- 0–3 года: очень важно ощущение безопасности и связи с родителями;
- 4–6 лет: дети отделяют себя от родителей, у них развиваются собственные желания и раздвигаются границы;
- 7–10 лет: ребенок обучается, как контактировать с детьми своего возраста, у него развивается чувство собственного достоинства, он хочет быть независимым, но все еще полагается на своих родителей.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, подростками являются молодые люди в возрасте от 10 до 19 лет [5]. В течение подросткового периода у пациентов начинает формироваться собственная идентичность, а также происходит изменение тела и приходит осознание собственной сексуальности. Они смотрят в будущее и задумываются над ролью, которую будут играть в нем. Они сталкиваются с выбором образования, карьеры, взаимоотношений и планирования семьи. Заболевание CF может делать этот выбор более трудным в связи с растущим осознанием ограниченности продолжительности жизни и с нарушением естественного процесса самоидентификации, особенно в таких чувствительных областях, как физическая инвалидность и сексуальное осознание [2]. Формирование собственной идентичности является трудной проблемой, особенно в ситуации заботы, которую им приходится принимать от родителей, с одной стороны, и от работников здравоохранения, с другой стороны. На этом этапе своей жизни они не хотят как-либо отличаться от своих ровесников, и ощущения изоляции и небезопасности мира могут выражаться в гневе, направленном на самих себя, на свою семью и на лиц, осуществляющих уход и лечение [2]. Это может оказать отрицательное влияние на становление их независимости.

Подростки с CF сталкиваются с проблемами, связанными с заболеванием, на одном из самых уязвимых этапов их жизни. Сохранение открытости и общение на равных с родителями и лицами, осуществляющими уход, являются непростыми задачами; на данном этапе жизни они имеют интересы, далекие от CF и от терапии. Важно, чтобы подростки чувствовали поддержку своей семьи и лиц, осуществляющих уход, при принятии их собственных решений и побуждались к корректировке и изменению решений, если они

совершили ошибку, независимо от их поведения. Подростки с CF хотят, чтобы их лечили, как взрослых, и их родители и работники здравоохранения должны знать об этой потребности и реагировать соответственно.

### 3.2. Родители

Родители являются надежной опорой для своего ребенка по мере совершения ими перехода ко взрослой медицинской помощи. В течение этих лет родители играют важную роль в обеспечении своего ребенка медицинской помощью.

После первого получения известий о том, что их ребенок страдает CF, родителям также пришлось пройти через процесс трансформации. Они были вынуждены не только отклонить эмоциональные аспекты, но и привыкнуть к роли лиц, осуществляющих уход и лечение. Этот процесс может сопровождаться различными эмоциями: опасением за будущее, чувством вины, неуверенностью, печалью, гневом и отрицанием. Для родителей важно распознать свои эмоции на раннем этапе и стараться регулировать их интенсивность, чтобы они не оказывали отрицательного влияния на взаимоотношения с ребенком и не осложняли его путь к самодостаточности и управлению самим собой.

Переход с детской медицинской помощи к взрослой медицинской помощи является логичным этапом для подростков с CF. Пациент хочет быть более независимым и взять жизнь в собственные руки. Для родителей этот этап является эмоциональным: прежде они были ответственны за уход за своим ребенком, а теперь они должны постепенно передать заботы о подростке ему самому и работникам взрослой медицинской помощи. Это может вызвать опасения, ощущение утраты непрерывности медицинской помощи и потери контроля здоровья ребенка. Таким образом, родители должны быть вовлечены в процесс перехода, который включает адекватную родительскую поддержку и руководство. То, от чего они должны освободиться, их ребенку приходится взять на себя. Обеспокоенность соблюдением режима медицинской помощи своему ребенку и боязнь, что этот режим ухудшится, могут противоречить той роли, которая им отведена в процессе перехода. Данное опасение понятно, и родителям может быть трудно его преодолеть. Для них может быть проблематичным не отменять решение, принятое их ребенком, если это решение не совпадает с их собственным; вместо этого им необходимо оказывать ребенку позитивную поддержку и обучать его принимать

собственные решения, при необходимости учитывать обстоятельства и доводить их до результата. Родители должны с любовью сопровождать своего ребенка в жизнь во взрослом мире, таком, как он существует в реальности, даже если это не всегда совпадает с их желаниями и ожиданиями [2].

### 3.3. Бригада педиатрической помощи

Подготовка пациентов с CF к переходу на взрослую медицинскую помощь осуществляется в основном работниками детских медицинских учреждений [6]. В действительности этот процесс перехода начинается с того момента, когда поставлен диагноз CF, и в случае скрининга новорожденного это произойдет очень рано. Родители и ребенок поступают в учреждение здравоохранения с самого его рождения. Они нуждаются в руководстве и поддержке со стороны работников детских медицинских учреждений с целью установления оптимальных отношений взаимного уважения друг к другу [2]. Родители должны научиться доверять собственному мнению и умению осуществлять правильный уход за своими детьми. Они должны быть способны построить нормальные взаимоотношения со своим ребенком, и эти взаимоотношения не должны быть основаны на опасениях и беспокойстве. Способ, которым ребенок реагирует на свое хроническое патологическое состояние, тесно зависит от реакции родителей, а также братьев и сестер. Впечатления пациентов и их родителей в процессе педиатрической помощи влияет на их восприятие всего процесса перехода [7].

Таким образом, задача работников детских медицинских учреждений состоит в бережном и уважительном руководстве как родителями, так и детьми и в предоставлении медицинской помощи соответственно возрасту. Работники детских медицинских учреждений осуществляют на практике лечение в соответствии с ростом и развитием ребенка. Тем не менее руководство родителями в процессе их обучения оказанию медицинской помощи и построению хороших взаимоотношений со своим ребенком требует дополнительных навыков коммуникации и эмпатии, а также практических знаний и затрат времени.

Родители и ребенок должны укреплять связь с медицинскими работниками, осуществляющими уход и лечение. Важно, чтобы работник здравоохранения учитывал тот факт, что эти взаимоотношения являются профессиональными и впоследствии закончатся.

Необходимо, чтобы работники здравоохранения положительно относились к взрослой системе медицинской помощи, чтобы родители и ребенок могли с уверенностью пережить процесс перехода [2]. Когда ребенок становится подростком, родители должны отойти в сторону и дать возможность своему ребенку взять ответственность за лечение на себя, а педиатрической бригаде необходимо грамотно направлять процесс перехода.

Протокол, одобренный всеми заинтересованными сторонами, может быть полезным инструментом. Он может применяться в качестве руководства и использоваться при оценке обслуживания и мониторинге развития ребенка и родителей.

Установление оптимального сотрудничества и контакта со взрослыми больницами важно не только для совершенствования методов работы, но также для эффективного информирования друг друга и обмена опытом. Взрослая медицинская помощь имеет больше опыта в вопросах образования, планирования карьеры, а также планирования семьи. Врачи-педиатры имеют свои преимущества, и их бригада может информировать родителей и ребенка о последних разработках во взрослой медицинской помощи. Целесообразно также обмениваться протоколами.

Работникам взрослой медицинской помощи встреча с подростком с CF в детском лечебном учреждении и участие в амбулаторной помощи могут быть полезны при знакомстве с пациентом и его семьей. Это верный путь к началу общения в семейной обстановке. Для работника взрослого медицинского учреждения может быть также полезен опыт детского медицинского центра по поддержке подростков, и его можно использовать в работе с юным взрослым во взрослом лечебном учреждении.

Важная роль должна быть отведена среднему медицинскому персоналу — консультанту по CF или координатору по CF [4, 8, 9]. Средний медицинский персонал, работающий с пациентами, может помочь идентифицировать изменения, спровоцированные болезнью, и найти новые возможности лечения [4]. Задачи среднего медицинского персонала по CF могут включать следующее:

- поддерживать тесный контакт с родителями и их ребенком;
- являться связующим звеном между лечащими врачами детской и взрослой медицинской помощи, поддерживая связи со своими коллегами — средним медицинским персоналом — консультантами по CF/координаторами по CF детской поликлиники;

- участвовать в процессе перехода с самого начала и поддерживать родителей и детей/подростков в их переходе к новому этапу жизни;
- гарантировать, что все профессиональные работники, обслуживающие больного, работают по возможности одними и теми же методами и в соответствии с одними и теми же протоколами и руководствами;
- поддерживать связь с врачебным руководством;
- координировать объединенную детскую и взрослую амбулаторную помощь и переводить подростка и его родителей на взрослую медицинскую помощь;
- быть готовым отвечать на вопросы;
- давать советы подросткам и их родителям в их выборе больницы;
- выстраивать связи там, где существуют различия в культуре между детскими и взрослыми центрами;
- являться доверенным лицом в процессе перехода.

### 3.4. Бригада взрослой медицинской помощи

Системы здравоохранения откликнулись на рост числа взрослых, страдающих CF. В результате в большинстве стран основаны централизованная медицинская помощь и многопрофильные бригады для взрослых, страдающих CF [1].

Подростки в возрасте около 18 лет и иногда младше переводятся во взрослую систему медицинской помощи, которая должна надлежащим образом нести ответственность за удовлетворение их потребностей [1]. Работники здравоохранения взрослой медицинской помощи все же не могут лечить подростка как взрослого, а должны предлагать медицинскую помощь соответственно возрасту, осуществляя плавный переход от педиатрической медицинской помощи.

Формальный переход из одной структуры в другую проблематичен вследствие различий между педиатрической и взрослой медицинской помощью. Важно назначить одного врача, ответственного за медицинскую помощь подростку в целом. Этот ведущий врач должен быть профессиональным работником здравоохранения, с которым подросток будет поддерживать связь во время своих посещений амбулаторной клиники. Обычно во взрослой медицинской помощи этот ведущий врач является пульмонологом. Средний медицинский персонал — консультанты по CF/координаторы по CF во взрослой медицинской помощи —

снова играет важную роль при координации многих аспектов медицинской помощи, касающихся CF. Они могут взять под свою личную ответственность первое посещение взрослого центра и приложить все усилия, чтобы этот визит оказался комфортным для подростка и его родителей. Консультант по CF может также обеспечить передачу всей медицинской информации из педиатрического центра во взрослый центр задолго до первого посещения, чтобы бригада взрослой медицинской помощи могла вникнуть в конкретные детали оказанной ранее медицинской помощи и осложнений, обусловленных CF [1].

Несмотря на общее улучшение физического и эмоционального состояния детей с CF, роль медицинской помощи остается высокой, и ее значение будет в большинстве случаев усиливаться с возрастом. Взрослая медицинская помощь будет в большей степени сосредоточена на предупреждении и лечении прогрессирования заболевания. Осложнения CF становятся более частыми и включают обусловленный CF диабет, метаболическое заболевание костей, полирезистентные легочные патогены, множественные лекарственные аллергии, печеночную и почечную недостаточность и психосоциальные осложнения жизни, вызванные хроническим заболеванием. Для женщин стала возможной беременность, для мужчин — лечение бесплодия, поэтому семейная жизнь в обстоятельствах хронического заболевания, такого как CF, стала реальностью и встречается с возрастающей частотой [1, 2]. Следовательно, в медицинскую помощь при CF теперь вовлечено больше узких специалистов. Важно, чтобы они получали образование по медицинской помощи при CF и понимали, что ни одна задача никогда не стоит отдельно, а включает множество аспектов. Междисциплинарная связь между специалистами становится существенной для подростка, нуждающегося в получении одинаковых инструкций и одинакового отношения, касающегося лечения; это особенно важно для подростков, все еще неопытных в общении непосредственно со специалистами в отсутствие родителей. Если инструкции, касающиеся планирования медицинской помощи, различаются, пациент начнет чувствовать себя неуверенно и уязвимо, что может подорвать его доверие как к системе, так и к своему собственному контролю CF. Специалист может быть приведен в замешательство подростком, который хочет обсуждать все и имеет ясное понимание того, что он хочет. Такие ситуации требуют навыков коммуникации, времени и терпения, что не всегда возможно. Специалист должен по-

нимать, что подросток может иметь больше скрытых эмоциональных нарушений, не проявляющихся сразу [2]. Хорошая коммуникация является проблемой и для тех, и для других.

Лечение подростков с CF во взрослом стационаре требует определенных ресурсов. Тактика разделения, например, рекомендует отдельные палаты с ванной комнатой. Становится необходимым доступ в Интернет, поскольку подростки проводят большую часть дня в своей палате. Правила внутреннего распорядка нужно обсуждать с пациентами по мере их попыток расширить эти границы. Сестринский персонал должен обладать опытом и навыками коммуникации, чтобы иметь дело с таким типом поведения, а также понимание особенностей CF; знания процесса перехода и факторов, влияющих на данный процесс, являются обязательными.

## 4 Европейские требования к переходу на взрослую медицинскую помощь

В 2005 г. комитет по консенсусу, назначенный Европейским обществом муковисцидоза, разработал стандарты медицинской помощи пациентам с CF, включающие требования к переходной медицинской помощи с педиатрического на взрослое медицинское обслуживание [10]. Их ключевыми пунктами являются следующие.

- Переход на взрослую медицинскую помощь должен происходить в раннем взрослом возрасте, составляющем 16–19 лет.
- Подход к определению возраста перехода должен быть гибким, но переход завершается к 19-летнему возрасту.
- В редких случаях переход может быть замедлен или ускорен по психологическим или медицинским показаниям, например в связи с трансплантацией или задержкой развития.
- Идея перехода на взрослую медицинскую помощь должна внедряться вскоре после постановки диагноза. Все пациенты и их родители должны иметь возможность встретиться с взрослой бригадой перед переходом.
- В деталях перехода должна присутствовать гибкость.
- Между взрослыми центрами и соответствующими детскими клиниками должен быть разработан совместный страховой полис.
- С 15–19-летним подростком должна работать объединенная бригада представителей педиатрической и взрослой медицинской службы. Всеми прикрепленными членами бригад должен быть

представлен отчет по переходу, включающий подробности диагноза и планы на последующую медицинскую помощь, а также прочие вопросы особой важности для пациента и родителей.

## 5 Модель протокола перехода

Протокол перехода может предложить структуру предоставления медицинской помощи при CF. Такой инструмент должен быть соответствующим возрасту и исчерпывающим как для педиатрической бригады, так и для многопрофильной бригады взрослой медицинской помощи. Основная цель протокола перехода для медицинской помощи пациентам с CF состоит в облегчении разработки системы, гарантирующей непрерывность в таких областях, как обучение психологической адаптации к изменениям, представление информации о состоянии здоровья и медицинской помощи, поддержка семьи и социальных структур и подготовка рекомендаций по оказанию самопомощи.

### 5.1. Ключевые элементы для детских медицинских учреждений

В протоколе перехода должны быть сформулированы приоритеты для бригады педиатрической помощи, включающие ее партнерские взаимоотношения с молодым человеком, его родителями и бригадой взрослой медицинской помощи:

- обучение родителей и их ребенка практическим и теоретическим навыкам, связанным с CF;
- мониторинг стратегий психологической адаптации, принятых родителями и ребенком, и при необходимости обсуждение с ними этих стратегий;
- стимулирование родителей постепенно передавать ответственность за медицинскую помощь ребенку;
- помощь подростку в принятии им ответственности за свое лечение, решении проблем; обучение независимости;
- коррекция образа жизни подростка (алкоголь, лекарственные средства, питание и физическую активность), забота о его сексуальном здоровье, детородной функции, способности к продолжению образования и трудоустройству;
- сопровождение подростка при его посещениях педиатра без родителей;
- поддержка и советы родителям и ребенку при выборе ими взрослой больницы;
- помощь родителям и ребенку при посещении взрослой клиники.

### 5.2. Ключевые элементы для взрослых медицинских учреждений

В пределах взрослого центра помощи больным CF в протоколе перехода следует учитывать следующие ключевые элементы:

- укрепление имеющихся практических и теоретических навыков, касающихся CF, и обучение новым;
- внимание к новому распределению ролей: меньшая вовлеченность родителей и большая ответственность подростка за его собственную медицинскую помощь и терапию;
- продолжение коррекции образа жизни (алкоголь, лекарственные средства, питание и физическую активность), забота о его сексуальном здоровье, детородной функции, способности к продолжению образования и трудоустройству;
- дальнейшее развитие навыков самопомощи.

Задолго до действительного перехода бригаде взрослой профессиональной медицинской помощи следует отправить письменные рекомендации, которые должны включать историю болезни, осложнения, госпитализации, лечение, осложнения лечения, текущий прием лекарственных средств, операции и возможные осложнения, а также психосоциальное развитие пациента.

## 6 Выводы

Подростки предпочитают компетентных и честных работников здравоохранения, внушающих доверие и заботящихся об их потребностях. Поскольку они постепенно вырастают из детского окружения, они желают, чтобы отношение к ним персонала стало в меньшей степени детским и более соответствующим возрасту, и приветствуют обращение с ними как с равными партнерами по медицинской помощи. Профессиональные работники здравоохранения должны наводить справки, касающиеся этих предпочтений, и соответственно регулировать стиль общения.

В данном процессе перехода важная роль отведена каждому участнику. Проблема для всех действующих лиц состоит в том, чтобы постоянно приспосабливаться к непрерывному развитию и оставаться восприимчивыми к новым изменениям; процесс перехода является индивидуальным процессом.

Не все детские или взрослые службы здравоохранения имеют необходимые системы поддержки,

рекомендованные существующими руководствами.

Тем не менее важнейшим элементом работы является общение и способность выслушивать пациента, что возможно для каждого вовлеченного в процесс перехода.

**Ссылки**

[1] Own SJ, Bell SC. Transition of adolescents with cystic fibrosis from paediatric to adult care. Clin Respir J 2011; 5:64–75.

[2] Conway SP Transition from paediatric to adult-orientated care for adolescents with cystic fibrosis. Disabil Rehabil 1998; 20:209–16.

[3] Schumacher KL, Meleis AI. Transition: a central concept in nursing. Image J Nurs Sch 1994; 26:119–27.

[4] Kralik D, Visentin K, van Loon A. Transition: a literature review. J Adv Nurs 2006; 55:320–9.

[5] World Health Organization. Child and adolescent health. Available at: http://www.searo.who.int/en/Section13/Section1245_4980.htm. Accessed 19 September 2012.

[6] Brumfield K, Lansbury G. Experiences of adolescents with cystic fibrosis during their transition from pediatric to adult health care: a qualitative study of young Australian adults. Disabil Rehabil 2004; 26:223–34.

[7] Eiser C. Effects of chronic illness on children and their families. Adv Psychiatr Treat 1997; 3:204–10.

[8] Cowlard J. Cystic fibrosis: transition from paediatric to adult care. Nursing Standard 2003; 18(4):39–4.

[9] Viner R. Transition from paediatric to adult care. Bridging the gaps or passing the buck. Arch Dis Child 1999; 81:271–5.

[10] Kerem E, Conway S, Heijerman H; Concensus Committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. J Cyst Fibros 2005; 4:7–26.

# ГЛАВА 4

# Рост, повреждение и репарация легкого при муковисцидозе

Jane C. Davies, MB ChB, MRCP, MRCPCH, MD

Departments of Paediatric Respiratory Medicine and Gene Therapy, Imperial College, London, UK

**Корреспонденция:**

Jane C. Davies,
MB ChB, MRCP, MRCPCH, MD
Department of Gene Therapy National Heart and Lung Institute Emmanuel Kaye Building Manresa Road London SW3 6LR UK
Tel: +44–207–3518333
Fax: +44–207–3518340
E-mail: j.c.davies@imperial.ac.uk

## 1 Нормальный рост легкого

### 1.1. Пренатальное развитие

Пренатальное развитие сложных разветвленных дыхательных путей и альвеол, в которых происходит газообмен, традиционно делят на четыре фазы [1].

1. Эмбриональная фаза (недели 0–6): в течение данного периода органогенеза легкое выглядит как вентральный зачаток пищевода. Долевые и сегментарные участки цилиндрического эпителия формируются по мере развития дыхательных путей.
2. Псевдожелезистая фаза (недели 6–16): начинается субсегментарное разветвление, направляемое мезенхимальными сигналами;

все дыхательные пути, в которых не происходит газообмен, и сосудистые структуры полностью формируются к концу данного периода. В течение этой фазы эпителиальная клеточная дифференциация начинается проксимально и распространяется дистально; начинают появляться слизистые железы, и в стенках дыхательных путей закладывается хрящевая и гладкомышечная ткань.

3. Каналикулярная фаза (недели 16–24): характерным признаком данной фазы является развитие легочной паренхимы, которая будет дифференцироваться в альвеолы, и параллельное увеличение капиллярных структур. Эпителий преобразуется из кубического вида в более плоские структуры в тесном контакте с мелкими сосудами. В отличие от развития дыхательных путей, образование альвеол начинается на периферии под воздействием ростовых факторов и сигналов эпителиального происхождения и развивается проксимально; распознаваемые пневмоциты типа I и II присутствуют к 20-м неделям, хотя продуцирование сурфактанта не начинается до более поздних этапов беременности. К концу этого периода альвеолярные структуры, в которых происходит газообмен, являются тонкостенными, обеспечивая эффективную структуру газообмена крови, и сурфактант начинает продуцироваться на поверхности эпителия.
4. Мешотчатая фаза (неделя 24 — окончание срока): данный период представляет собой период, в течение которого образуются альвеолярные ходы и мешочки, число кровеносных сосудов резко увеличивается, и значительно увеличивается площадь поверхности легкого. Продуцирование сурфактанта возрастает, чтобы способствовать выживанию вне матки.

К настоящему времени большинство из имеющихся данных позволяет предположить, что эти механизмы хорошо сохраняются и являются нормальными у плода с муковисцидозом. Аутопсичные образцы, взятые несколько десятилетий назад, показали некоторую степень обструкции подслизистых желез или расширение ацинусов подслизистых желез [2–4], но в остальном — нормальную морфологию легкого; в других исследованиях не смогли обнаружить даже эту аномалию [5]. В исследованиях транзиторной, внутриамниотической генотерапии CF регулятора трансмембранной проводимости (CFTR; от англ. transmembrane conductance regulator) на мышах CF выдвинута

гипотеза, что CFTR является важным регулятором дифференциации легкого антенатально и постепенно изменяет летальный кишечный фенотип [6], хотя эти результаты не были повторены в последующем исследовании с использованием аналогичных методов [7].

### 1.2. Постнатальное развитие

Число дыхательных путей и система разветвления полностью формируются к окончанию срока беременности, но периферические дыхательные пути являются короткими, и паренхима содержит многочисленные транзиторные протоки и мешочки. Теперь известно, что большая часть альвеоляризации, посредством которой эти структуры вырастают до многочисленных, полностью сформированных альвеол, происходит после рождения. Первоначально считали, что она завершается в пределах первых 2 лет жизни, хотя в некоторых работах, начиная с 1960-х годов, предположили, что она может продолжаться вплоть до примерно 8-летнего возраста [8]. Недавно Narayanan et al. применили метод визуализации с помощью гиперполяризационного магнитного резонанса на основе гелия, чтобы исследовать альвеоляризацию после этого возраста [9]. В этом исследовании получено первое свидетельство того, что этот процесс не прекращается в ранний период жизни, вероятнее, он продолжается на протяжении всего подросткового периода до раннего взрослого возраста. Эти данные относятся к ранней стадии заболевания легких при CF и являются более важными, если необратимое повреждение легкого происходит в период незавершенного роста легкого.

## 2 Механизмы повреждения и поражения дыхательных путей при CF

### 2.1. Инфекция и обострения заболевания легких

Основой патофизиологии дыхательных путей при CF является аномальный ионный транспорт на поверхности эпителия, приводящий к низкому объему перицилиарной жидкости (PCL; от англ. periciliary liquid), дегидратированной вышележащей слизи и нарушенному мукоцилиарному клиренсу (MCC; от англ. mucociliary clearance) [10]. Тем не менее in vivo само по себе отсутствие нормального гена CFTR может быть недостаточным для снижения MCC. В модели на культуре, подвергнутой воздействию фазового движения, предназначенной для моделирования легкого in vivo,

в PCL присутствовали высокие уровни аденозинтрифосфата (АТФ), которые корректировали ионный транспорт и за счет этого поддерживали высоту PCL и MCC [11]. Данное исследование подразумевало необходимость «второго удара», в данном случае в форме вирусной инфекции, которая повышает АТФ-фазы и нарушает хорошо поддерживаемый баланс. Поскольку ни одному ребенку невозможно избежать таких инфекций, MCC, вероятно, становится аномальным на каком-либо этапе между рождением и полным созреванием легких. Относительная частота бактериальных инфекций и тягучая слизь, выделяющаяся у ребенка младшего возраста, несомненно, подтверждала бы это мнение.

В возрасте от младшего школьного до подросткового, несмотря на современные, агрессивные стратегии эрадикации, большинство детей с CF имеют в анамнезе перенесенные бактериальные инфекции нижних дыхательных путей, и у значительной их части инфекция становится хронической. Наиболее распространенным организмом является Pseudomonas aeruginosa, хотя нередкими являются хронические инфекции Staphylococcus aureus и новые грамотрицательные патогены, такие как Stenotrophomonas maltophilia и Achromobacter xylosoxidans [12]. Если в раннем детстве атипичные микобактерии являются редкими, они становятся более частыми с увеличением возраста, причем Mycobacterium abscessus представляет собой организм, обладающий наибольшим потенциалом неблагоприятных клинических последствий и наиболее проблематичный для лечения. Отчасти возрастающая распространенность этих организмов параллельно с такими видами грибов, как Aspergillus fumigatus, по-видимому, связана с кумулятивной нагрузкой антибиотиков, которые получают эти юные пациенты, хотя, вероятно, другие факторы также являются релевантными. Возрастающая сосредоточенность на молекулярных методах для исследования всего «микробиома», вероятнее, чем только селективная культура микроорганизмов, привела к осознанию того, что в дыхательных путях при CF присутствуют многочисленные виды [13, 14]; остается определить, какие из них являются наиболее релевантными клинически, а какие из них могли бы быть действительно полезными.

Что касается P. aeruginosa, в частности, теперь стало понятнее, как эта бактерия приспосабливается к легкому при CF и переходит в хроническое состояние [15]. Альгинат синтезируется в результате спонтанных мутаций в гене Muc A, приводящих

к мукоидному фенотипу. Механизм бактериальной чувствительности, посредством которого растворимые молекулы, такие как ацилгомосериновые лактоны, свободно диффундируют через бактериальные клеточные стенки, работает таким образом, что их концентрация, являющаяся индикатором бактериальной плотности, запускает образование биопленок, внутри которых бактерии изолированы как от защитных механизмов хозяина, так и от антибиотиков. Бактерии внутри биопленок метаболически неактивны, делятся очень медленно, и в этом состоянии антибиотики, даже если они присутствуют в окружающем пространстве, будут неэффективными. На пике данного хронического состояния инфекции пациенты испытывают обострения ее симптомов (усиленный кашель, выделение мокроты, изменение консистенции или цвета мокроты, одышка, сухие свистящие хрипы и реже лихорадка) при сопутствующем снижении функции легких [16]. Причина (причины) этих обострений не полностью понятна. Вирусы вовлечены [17] и могут быть важнее в детстве, чем во взрослом возрасте. Большинство данных свидетельствует против нового патогена или массового увеличения бактериальной нагрузки в большинстве случаев. Возможные альтернативные объяснения включают незаметное изменение в относительных пропорциях количеств бактерий в пределах микробиома, изменения в фенотипе и секреции экзопродукта основными бактериями или даже изменение воспалительной реакции. Какой бы ни была лежащая в основе причина, такие обострения далеки от доброкачественных, поскольку сопровождаются длительным ухудшением функции легких [18], и действительно, приблизительно у 25% пациентов они приводят к резкому падению функции легких, не способной вернуться к базовому уровню [19, 20].

### 2.2. Воспаление дыхательных путей

На воспаление при CF преобладающее влияние оказывает увеличение количества нейтрофилов, проходящих в просвет дыхательных путей. Хотя в моделях ксенотрансплантатов получены некоторые данные о том, что сами по себе мутации в гене CFTR могут быть провоспалительными, большинство данных клинических исследований [22] и более недавние данные, полученные на модели CF у свиней [23], указывают, по мнению автора, на воспаление как на вторичное явление. Пусковым механизмом могут быть вирусные, бактериальные или грибковые инфекции или, возможно, даже вдыхание вещества

в виде частиц в загрязненном воздухе. Эпителий и резидентные макрофаги продуцируют ряд провоспалительных медиаторов, являющихся хемоаттрактантами для нейтрофилов. Интересно, что, даже скорректированные по числу патогенов, уровни нейтрофилов и соответствующих медиаторов являются более высокими в нижних дыхательных путях пациентов с CF, чем у детей с бактериальной инфекцией нижних дыхательных путей, не страдающих CF [24]. Предложено несколько механизмов, включающих повышенное связывание патоген-ассоциированных молекулярных паттернов с их паттерн-распознающими рецепторами [25], более высокие уровни активации кальций-зависимой передачи сигнала [26] и перегруз эндоплазматического ретикулума неправильно процессированным белком CFTR [27].

Чтобы воспалительный ответ был наиболее полезным для хозяина, необходимо, чтобы он был и инициирован и остановлен правильно. Что касается последнего, ответ при CF оказывается недостаточным. Интерлейкин (ИЛ)-10, один из основных противовоспалительных цитокинов, снижен в дыхательных путях при CF [28], и показано, что уровни липоксинов, являющихся основными медиаторами разрешения воспаления, также являются низкими [29]. Несколько исследований подтверждает концепцию замедленного апоптоза в нейтрофилах при CF [30]. Эти и другие механизмы могут объяснить трудноизлечимое воспаление, наблюдаемое в дыхательных путях в случаях CF при отсутствии явной инфицированности. Хотя некоторые интерпретируют эти данные как подтверждающие гипотезу первичного воспаления, автор предположил бы, что посредством этих механизмов равновероятно достигается цитолиз бактерий, но их нормальное удаление из дыхательных путей замедлено в результате нарушенного апоптоза или недостаточности противовоспалительных механизмов переключения.

Как только нейтрофилы попадают в дыхательные пути, их деятельность состоит в том, чтобы способствовать устранению инфицирующих организмов, и данный механизм хорошо действует у хозяев, не страдающих CF, при инфекциях нижних дыхательных путей. Он может быть полностью эффективным на ранней стадии CF и успешно устранять микроорганизмы, в частности при помощи правильного распознавания инфекции и направленного введения антибиотиков. Тем не менее на более поздних стадиях заболевания и конкретно к подростковому возрасту присутствие хронической инфекции,

несмотря на значительную нейтрофилию, подразумевает, что защитные механизмы хозяина теперь не полностью эффективны. Существуют некоторые данные, позволяющие предположить, что, поскольку лейкоциты экспрессируют CFTR, их функция при CF является наследственно аномальной; это подтверждает работа на мышиных моделях, перенесших трансплантацию костного мозга (как и ряд клинических исследований) [31]. Кроме того, как только присутствует значительное воспаление, протеазы нейтрофильного происхождения расщепляют рецепторы, вовлеченные в клиренс бактерий с поверхности соседних нейтрофилов, что делает их неактивными [32]. Таким образом, на ранних стадиях заболевания защитные механизмы хозяина/воспалительный ответ могут достаточно хорошо сохраняться, но на поздних стадиях, в подростковом и более старшем возрасте, они могут начать страдать в результате их собственной избыточности. Это является клинически значимым, поскольку, помимо неспособности осуществлять свою основную функцию, воспалительный ответ приводит к высоким локальным уровням ферментов, таких как нейтрофил-эластаза, матриксные металлопротеиназы и катепсины [33]. Эти ферменты нарушают функцию вновь вовлеченных воспалительных клеток, но также, вероятно, являются основной причиной деструкции стенок дыхательных путей, которая переходит в рентгенологически видимый бронхоэктаз и в конечном счете ведет к сокращенной продолжительности жизни.

### 2.3. Ремоделирование и деструкция стенки дыхательных путей

Легкие от пациентов, умерших от CF, или удаленные перед трансплантацией (в наши дни, к счастью, лишь немногие из них от подростков), характеризуются массивной бронхиальной дилатацией, утолщением стенок дыхательных путей, обструкцией слизистых желез и нижележащим фиброзом. Относительно длительный период времени, в течение которого происходит это преобразование здоровых дыхательных путей, каковыми они были при рождении, и ограниченное число доступных методов делает затруднительным исследование этого процесса. С использованием бронхоскопического лаважа и эндобронхиальной биопсии показано, что ремоделирование начинается уже в детстве: утолщение ретикулярной пластинки базальной мембраны, увеличенное количество гладкомышечной ткани и повышенные уровни гликозаминогликанов являются показателями разрушения

ткани [34, 35]. Другие группы исследователей сообщили о повышенном уровне таких продуктов разрушения, как десмозин, в моче [36]. Некоторые из этих процессов, по-видимому, непосредственно связаны с воспалением в дыхательных путях, но другие кажутся не связанными с ним, что позволяет предположить параллельный процесс; тот факт, что воспалительный инфильтрат в самой стенке дыхательных путей в значительной степени состоит из Т-клеток [37], включающих вновь описанный фенотип Th17 [38], может быть связан с этим и требует дальнейшего исследования.

## 3 Нормальные механизмы репарации легких

Поскольку подавляющее большинство патологических процессов CF встречается вероятнее в дыхательных путях, чем в альвеолярной области, этот раздел описывает механизмы репарации.

### 3.1. Миграция клеток

После повреждения дыхательных путей, приводящего в результате к образованию бреши в целостности эпителия, сочетание распространения и миграции клеток инициирует процесс репарации. Миграция клеток представляет собой комплексный процесс, который можно разделить на пять этапов [39, 40].

1. Морфологическая поляризация: клетки-предшественники, расположенные близко к краю раны, приобретают ориентацию в направлении раны; это важно при образовании клеточных выпячиваний, ламеллиподий и филоподий. Этот процесс, вероятно, запускается в результате отсутствия контакта между клетками или между клеткой и внеклеточным матриксом по краю раны и отчасти наличия широкого ряда секретируемых сигнальных молекул и факторов роста.
2. Расширение мембраны: полимеризация актина приводит в результате к клеточным выпячиваниям на крае клетки, обращенным в просвет дыхательных путей. В этих процессах тесно задействовано семейство сигнальных молекул Rho/Rac.
3. Образование адгезий: плазматическая мембрана этих выпячиваний прочно прикрепляется к субстрату посредством транзиторных комплексов адгезии, содержащих рецепторы, киназы и структурные молекулы.

4. Вытягивание и сократительная способность: вытягивание на этих выпячиваниях и сокращение миозина дает возможность клетке двигаться вперед. Вовлеченные сигнальные молекулы, вероятно, перекрещиваются с молекулами, вовлеченными в расширение мембраны, посредством регуляции фосфорилирования легкой цепи миозина.
5. Разрушение адгезий: разрушение адгезий в части клетки, которая обращена к мембране, дает возможность завершения движения вперед; это происходит посредством ряда протеолитических ферментов.

Эпителиальные клетки могут проходить эти процессы массово, сохраняя контакт с соседними клетками посредством комплексов межклеточных контактов, и, следовательно, вероятнее движутся в виде пласта, чем в виде изолированных клеток. Таким образом, их распространение до покрытия пораженной области происходит эффективно и быстро.

### 3.2. Пролиферация

Как только произошла миграция клеток (первые 12–24 часа), эти клетки пролиферируют и дифференцируются с восстановлением структуры и функции дыхательных путей; этот процесс может занимать от суток до недель, но полное восстановление не всегда возможно, если повреждение персистирует. Базальные клетки в проксимальных дыхательных путях и клетки Клара в дистальных отделах обладают способностью к дифференциации в поверхностные цилиарные эпителиальные клетки и повторно заселяют поврежденные или полностью обнаженные области [41]. Недавно получены данные, позволяющие предположить, что, в противоположность всем предшествующим наблюдениям, сами цилиарные эпителиальные клетки могут действовать как предшественники, вероятно, за счет дедифференциации в клетки, подобные базальным клеткам. Предполагаемые клетки-предшественники также идентифицированы в проксимальных подслизистых железах [42] и в нейроэпителиальных тельцах на бронхиолярном уровне [43]. В альвеолах клетки типа II являются предшественниками клеток типа I [44]. Описана миграция в легкие и последующая дифференциация в альвеолярные клетки стволовых клеток костного мозга [45], хотя менее ясно, происходит ли это в сколь-нибудь значительной степени в дыхательных путях, в которых не происходит газообмен, то есть в основном аспекте патологии при CF.

### 3.3. Роль внеклеточного матрикса и факторов роста и репарации

Внеклеточный матрикс принципиально важен при миграции клеток, секретирующих молекулы, такие как фибронектин. Они являются хемотаксическими факторами для бронхиальных эпителиальных клеток. Матриксная металлопротеиназа-9 накапливается на крае мигрирующего эпителия, обращенного в просвет проводных дыхательных путей [46], и ее активация внеклеточным матриксом существенна для эффективной репарации раны, как и молекула активатора плазминогена урокиназного типа [47]. Также вовлечено большое число растворимых факторов эпителиального происхождения, включающих эпителиальный фактор роста, фактор роста кератиноцитов, фактор роста гепатоцитов, семейство пептидов фактора «трилистника», инсулиноподобный фактор роста, трансформирующий фактор роста β, цитокины и воспалительные медиаторы [39].

## 4 Влияние дисфункции CFTR на репарацию легкого

Существуют некоторые данные в подтверждение того, что CFTR вовлечен в репарацию ран эпителия дыхательных путей, и что эти механизмы могут быть, следовательно, нарушены при CF. Hajj et al. использовали модель ксенотрансплантата иммунодефицитных мышей для исследования процессов репарации в трахеальных имплантатах и наблюдали значительные различия между эпителиями дикого типа и CF; последний пролиферировал с более высокой скоростью, но затем дифференцировался медленнее, что приводило к аномально глубокому гиперплазированию эпителия [48]. Данные, приведенные в этой статье, параллельно с другими данными этой группы исследователей показали, что экспрессия воспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ была также повышена в дыхательных путях, претерпевающих репарацию, при CF. В некотором противоречии с этими данными, Trinh et al. сообщили о нормальных скоростях пролиферации, но сниженной миграции в эпителии при CF; эти авторы определили, что это связано с дефектами в передаче сигнала между эпителиальным фактором роста и его рецептором, сопряженными со сниженной функцией калиевого канала [49]. Schiller et al. сообщили, что клетки CF, либо клетки, обработанные химическим ингибитором CFTR, CFTRinh-172, либо клетки с супрессированной экспрессией CFTR посредством сайленсинга РНК,

проявляли значительно замедленную репарацию раны в модели клеточной культуры.

Данный механизм осуществлялся посредством пониженного выпячивания ламеллоподий на крае мигрирующих клеток, обращенных в просвет проводящих дыхательных путей, и был связан с транспортом хлоридного иона. Недавно подобные результаты описаны Trinh et al. Репарация раны клеток Phe508del CF может быть значительно улучшена корректирующим средством фармацевтической компании Вертекс, VRT-325 [51]. Взятые вместе, эти результаты подтверждают первичный дефект в репарации эпителия дыхательных путей при CF, который, вероятно, дополнительно осложняется воспалением, присутствующим in vivo.

## 5 Действие бактериальной суперинфекции на заживление эпителия

Обнаженный эпителий может представлять собой благоприятную среду для микроорганизмов; в таких областях отсутствуют нормальные механизмы мукоцилиарного клиренса, и они богаты молекулами, такими как фибронектин, с которыми могут связываться бактерии. Кроме того, показано, что репарирующие, мигрирующие эпителиальные клетки имеют повышенное количество асиалилированных гликолипидов, являющихся рецепторами для ряда бактерий, таких как S. aureus и P. aeruginosa [25]. Это может объяснять частое обнаружение положительной бактериальной культуры после тяжелой вирусной инфекции и постгриппозных бактериальных пневмоний. Репарация может замедляться некоторыми экзопродуктами бактерий, такими как протеазы, которые нарушают тесно сбалансированные механизмы адгезии/высвобождения при репарации раны.

## 6 Почему подростки являются проблемой?

Подростковый возраст является уникальным периодом в развитии: быстрое увеличение линейного роста, пубертатные гормональные изменения, психологическое регулирование и потенциально разрушительные модели поведения присущи практически всем подросткам. В ситуации CF такие модели могут оказывать особенно тяжелое воздействие на здоровье (например, курение или несоблюдение режима лечения). Кроме того, существует повышенный риск новых осложнений, таких как сахарный диабет, который дополнительно

влияет на состояние здоровья дыхательных путей.

### 6.1. Физиологические проблемы

В течение нескольких десятилетий врачи и исследователи CF наблюдают, что взрослые женщины оказываются в клинически неблагоприятном состоянии по сравнению с их сверстниками-мужчинами в отношении распространенности хронической инфекции, функции легких и выживаемости [52, 53]. Это явление менее очевидно или отсутствует в детстве [54], хотя педиатры знают, что нужно опасаться, когда девочке-подростку становится «хуже», поскольку часто это предшествует стремительному ухудшению. Недавно полученные данные, связывающие женский половой гормон эстроген с системами роста бактерий и обострением, могут пролить некоторый свет на основу этого явления. Chotirmall et al. продемонстрировали, что мукоидное переключение в P. aeruginosa может запускаться ростом в среде с добавлением эстрогенов, но этого не происходит в среде с тестостероном.

Пациенты женского пола более подвержены хроническому инфицированию мукоидным штаммом организма, чем пациенты мужского пола, и степень вероятности заражения инфекцией значительно повышается во время фолликулярной фазы их менструального цикла, когда уровни эстрогена являются самыми высокими. Это наблюдали у женщин при приеме пероральных контрацептивных таблеток, и эти открытия могут привести к разработке дальнейших клинических испытаниний.

Сахарный диабет является относительно редким у детей младшего школьного возраста, но к взрослому возрасту он поражает приблизительно треть пациентов с CF [56]. Многие из этих новых случаев возникают в течение подросткового периода по причинам, которые неясны, но, по-видимому, связаны с пороговым значением, которого достигает число бета-клеток, обеспечивающих достаточное количество инсулина для адекватного гликемического контроля. Глюкоза секретируется на дыхательные пути при наличии гипергликемии и может быть субстратом для бактериального роста [57], что может стать причиной тяжелых пневмоний и гриппа у пациентов с диабетом. В течение лет, прошедших до постановки окончательного диагноза диабета, у пациентов обычно проявляется не только слабый рост и снижение аппетита, но также серьезное ухудшение функции легких. Наличие диабета, обусловленного CF, даже при адекватном лечении, дает неблагоприятный прогноз.

### 6.2. Проблемы, связанные с поведением и соблюдением режима лечения

Нормальный подростковый возраст является для молодого человека периодом становления независимости, для которого характерно отрицание ограничений и принятие собственных решений. Молодые люди, прошедшие через детство с CF, с его психологическими (в отличие от ровесников, они осознают хрупкость и скоротечность жизни) и практическими нагрузками (лечением, посещениями клиники, госпитализациями), рискуют стать слишком агрессивными по отношению к другим. К сожалению, для этих пациентов влияние «обычного» подросткового поведения может быть значительно сильнее. Несоблюдение режимов лечения, требующих затрат времени, весьма неблагоприятно, и возможно, еще более неблагоприятное влияние оказывает курение. У девочек-подростков, в частности, желание быть стройными [58] в некоторых случаях может приводить к несоблюдению приема препаратов панкреатических ферментов и игнорированию рекомендаций по режиму питания; поскольку существует тесная связь между питанием и состоянием здоровья легких, это может иметь значительные отрицательные последствия.

Переход к взрослому медицинскому обслуживанию может быть стрессовым периодом, как для молодого человека, так и для его родителей; тщательно структурированные программы, вероятно, позволят снизить стресс и приведут к повышению уровней удовлетворенности [59]; во многих случаях, если подросток наблюдается взрослой бригадой и лечится как независимый взрослый человек, для него это часто является стимулом к формированию более ответственного отношения к соблюдению режима лечения.

**Ссылки**

[1] Smith LJ, McKay KO, van Asperen PR Selvadurai H, Fitzgerald DA. Normal development of the lung and premature birth. Paediatr Respir Rev 2010; 11:135–42.

[2] Esterly JR, Oppenheimer EH. Observations in cystic fibrosis of the pancreas. 3. Pulmonary lesions. Johns Hopkins Med J 1968; 122:94–101.

[3] Sturgess J, Imrie J. Quantitative evaluation of the development of tracheal submucosal glands in infants with cystic fibrosis and control infants. Am J Pathol 1982; 106:303–11.

[4] Bedrossian CW, Greenberg SD, Singer DB, Hansen JJ, Rosenberg HS. The lung in cystic fibrosis. A quantitative study including prevalence of pathologic findings among different age groups. Hum Pathol 1976; 7:195–204.

[5] Chow CW, Landau LI, Taussig LM. Bronchial mucous glands in the newborn with cystic fibrosis. Eur J Pediatr 1982; 139:240–3.

[6] Larson JE, Delcarpio JB, Farberman MM, Morrow SL, Cohen JC. CFTR modulates lung secretory cell proliferation and differentiation. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2000; 279:L333–41.

[7] Davies LA, Varathalingam A, Painter H et al. Adenovirus-mediated in utero expression of CFTR does not improve survival of CFTR knockout mice. Mol Ther 2008; 16:812–18.

[8] Weibel ER, Gomez DM. A principle for counting tissue structures on random sections. J Appl Physiol 1962; 17:343–8.

[9] Narayanan M, Owers-Bradley J, Beardsmore CS et al. Alveolarization continues during childhood and adolescence: new evidence from helium-3 magnetic resonance. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185:186–91.

[10] Matsui H, Grubb BR, Tarran R et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. Cell 1998; 95:1005–15.

[11] Tarran R, Button B, Picher M et al. Normal and cystic fibrosis airway surface liquid homeostasis. The effects of phasic shear stress and viral infections. J Biol Chem 2005; 280:35751–9.

[12] de Vrankrijker AM, Wolfs TF, van der Ent CK. Challenging and emerging pathogens in cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev 2010; 11:246–54. Zemanick ET, Sagel SD, Harris JK. The airway microbiome in cystic fibrosis and implications for

treatment. Curr Opin Pediatr 2011; 23:319–24.

[13] Zemanick ET, Sagel SD, Harris JK. The airway microbiome in cystic fibrosis and implications for treatment. Curr Opin Pediatr 2011; 23:319–24.

[14] Sibley CD, Surette MG. The polymicrobial nature of airway infections in cystic fibrosis: Cangene Gold Medal Lecture. Can J Microbiol 2011; 57:69–77.

[15] Williams HD, Davies JC. Basic science for the chest physician: Pseudomonas aeruginosa and the cystic fibrosis airway. Thorax 2012; 67:465–7.

[16] Stenbit AE, Flume PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2011; 17:442–7.

[17] Asner S, Waters V, Solomon M et al. Role of respiratory viruses in pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2012; 11:433–9.

[18] Waters V, Stanojevic S, Atenafu EG et al. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. Eur Respir J 2012; 40:61–6.

[19] Sanders DB, Hoffman LR, Emerson J et al. Return of FEV1 after pulmonary exacerbation in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2010; 45:127–34.

[20] Parkins MD, Rendall JC, Elborn JS. Incidence and risk factors for pulmonary exacerbation treatment failures in patients with cystic fibrosis chronically infected with Pseudomonas aeruginosa. Chest 2012; 141:485–93.

[21] Tirouvanziam R, de Bentzmann S, Hubeau C et al. Inflammation and infection in naive human cystic fibrosis airway grafts. Am J Respir Cell Mol Biol 2000; 23:121–7.

[22] Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB et al. Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:1197–204.

[23] Stoltz DA, Meyerholz DK, Pezzulo AA et al. Cystic fibrosis pigs develop lung disease and exhibit defective bacterial eradication at birth. Sci Transl Med 2010; 2:29–31.

[24] Muhlebach MS, Stewart PW, Leigh MW, Noah TL. Quantitation of inflammatory responses to bacteria in young cystic fibrosis and control patients. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:186–91.

[25] Saiman L, Prince A. Pseudomonas aeruginosa pili bind to asialo GM1 which is increased on the surface of

cystic fibrosis epithelial cells. J Clin Invest 1993; 92:1875–80.

[26] Ratner AJ, Bryan R, Weber A et al. Cystic fibrosis pathogens activate Ca2+-dependent mitogen-activated protein kinase signaling pathways in airway epithelial cells. J Biol Chem 2001; 276:19267–75.

[27] Knorre A, Wagner M, Schaefer HE, Colledge WH, Pahl HL. DeltaF508-CFTR causes constitutive NF-kappaB activation through an ER-overload response in cystic fibrosis lungs. Biol Chem 2002; 383:271–82.

[28] Bonfield TL, Konstan MW, Burfeind P Panuska JR, Hilliard JB, Berger M. Normal bronchial epithelial cells constitutively produce the anti-inflammatory cytokine interleukin-10, which is downregulated in cystic fibrosis. Am J Respir Cell Mol Biol 1995; 13:257–61.

[29] Karp CL, Flick LM, Park KW et al. Defective lipoxin-mediated anti-inflammatory activity in the cystic fibrosis airway. Nat Immunol 2004; 5:388–92.

[30] Moriceau S, Lenoir G, Witko-Sarsat V. In cystic fibrosis homozygotes and heterozygotes, neutrophil apoptosis is delayed and modulated by diamide or roscovitine: evidence for an innate neutrophil disturbance. J Innate Immun 2010; 2:260–6.

[31] Hayes E, Pohl K, McElvaney NG, Reeves EF1 The cystic fibrosis neutrophil: a specialized yet potentially defective cell. Arch Immunol Ther Exp 2011; 59:97–112.

[32] Hartl D, Latzin P Hordijk P et al. Cleavage of CXCR1 on neutrophils disables bacterial killing in cystic fibrosis lung disease. Nat Med 2007; 13:1423–30.

[33] Griese M, Kappler M, Gaggar A, Hartl D. Inhibition of airway proteases in cystic fibrosis lung disease. Eur Respir J 2008; 32:783–95.

[34] Hilliard TN, Regamey N, Shute JK et al. Airway remodelling in children with cystic fibrosis. Thorax 2007; 62:1074–80.

[35] Regamey N, Ochs M, Hilliard TN et al. Increased airway smooth muscle mass in children with asthma, cystic fibrosis, and non-cystic fibrosis bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177:837–43.

[36] Laguna TA, Wagner BD, Starcher B et al. Urinary desmosine: a biomarker of structural lung injury during CF pulmonary exacerbation. Pediatr Pulmonol 2012; 47:856–63.

[37] Regamey N, Tsartsali L, Hilliard TN et al. Distinct patterns of inflammation in the airway lumen and bronchial mucosa of children

with cystic fibrosis. Thorax 2012; 67:164–70.

[38] Tan HL, Regamey N, Brown S, Bush A, Lloyd CM, Davies JC. The Th17 pathway in cystic fibrosis lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184:252–8.

[39] Xiao H, Li DX, Liu M. Knowledge translation: airway epithelial cell migration and respiratory diseases. Cell Mol Life Sci 2012. (In press) DOI: 10.1007/s00018–012–1044-z.

[40] Crosby LM, Waters CM. Epithelial repair mechanisms in the lung. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2010; 298:L715–31.

[41] Rock JR, Hogan BL. Epithelial progenitor cells in lung development, maintenance, repair, and disease. Annu Rev Cell Dev Biol 2011; 27:493–512.

[42] Hegab AE, Ha VL, Gilbert JL et al. Novel stem/progenitor cell population from murine tracheal submucosal gland ducts with multipotent regenerative potential. Stem Cells 2011; 29:1283–93.

[43] Hong KU, Reynolds SD, Giangreco A, Hurley CM, Stripp BR. Clara cell secretory protein-expressing cells of the airway neuroepithelial body microenvironment include a label-retaining subset and are critical for epithelial renewal after progenitor cell depletion. Am J Respir Cell Mol Biol 2001; 24:671–81.

[44] Fujino N, Kubo H, Suzuki T et al. Isolation of alveolar epithelial type II progenitor cells from adult human lungs. Lab Invest 2011; 91:363–78.

[45] Krause DS. Bone marrow-derived lung epithelial cells. Proc Am Thorac Soc 2008; 5:699–702.

[46] Legrand C, Gilles C, Zahm JM et al. Airway epithelial cell migration dynamics. MMP-9 role in cell-extracellular matrix remodeling. J Cell Biol 1999; 146:517–29.

[47] Legrand C, Polette M, Tournier JM et al. uPA/plasmin system-mediated MMP-9 activation is implicated in bronchial epithelial cell migration. Exp Cell Res 2001; 264:326–36.

[48] Hajj R, Lesimple P Nawrocki-Raby B, Birembaut P Puchelle E, Coraux C. Human airway surface epithelial regeneration is delayed and abnormal in cystic fibrosis. J Pathol 2007; 211:340–50.

[49] Trinh NT, Prive A, Maille E, Noel J, Brochiero E. EGF and K+ channel activity control normal and cystic fibrosis bronchial epithelia repair. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2008; 295:L866–80.

[50] Schiller KR, Maniak PJ, O'Grady SM. Cystic fibrosis transmembrane

conductance regulator is involvedin airway epithelial wound repair. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2010; 299:C912–21.

[51] Trinh NT Bardou O, Prive A et al. Improvement of defective cystic fibrosis airway epithelial wound repair after CFTR rescue. Eur Respir J 2012. (In press) DOI: 10.1183/09031936.00221711.

[52] Rosenfeld M, Davis R, FitzSimmons S, Pepe M, Ramsey B. Gender gap in cystic fibrosis mortality. Am J Epidemiol 1997; 145:794–803.

[53] Davis PB. The gender gap in cystic fibrosis survival. J Gend Specif Med 1999; 2:47–51.

[54] Verma N, Bush A, Buchdahl R. Is there still a gender gap in cystic fibrosis? Chest 2005; 128:2824–34.

[55] 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.

[56] 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.

[57] Brennan AL, Gyi KM, Wood DM et al. Airway glucose concentrations and effect on growth of respiratory pathogens in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2007; 6:101–9.

[58] Walters S. Sex differences in weight perception and nutritional behaviour in adults with cystic fibrosis. J Hum Nutr Diet 2001; 14:83–91.

[59] Towns SJ, Bell SC. Transition of adolescents with cystic fibrosis from paediatric to adult care. Clin Respir J 2011; 5:64–75.

# ГЛАВА 5

# Обусловленное муковисцидозом заболевание печени у подростков

Jasbir Dhaliwal MBBS[a], Andrew S. Day MD[b], Chee Y Ooi MBBS[a,c]

[a]Department of Gastroenterology, Sydney Children's Hospital Randwick, Sydney, Australia

[b]Department of Paediatrics, University of Otago, Christchurch, New Zealand

[c]School of Women's and Children's Health, Faculty of Medicine, University of New South Wales, Sydney, Australia

**Корреспонденция:**

Chee Y Ooi, MD
Sydney Children's Hospital Randwick
School of Women's and Children's Health
High Street
Randwick, Sydney
New South Wales
Australia 2031
Tel: +61–2-93–821752
Fax: +61–2-93–821787
E-mail: keith.ooi@unsw.edu.au

## 1 Введение

Муковисцидоз представляет собой комплексное моногенное заболевание, вызванное мутациями в обеих аллелях CF рецептора трансмембранной проводимости (CFTR; от англ. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Это заболевание может быть представлено широким рядом фенотипов, отчасти вследствие модифицирующих эффектов факторов, отличающихся от CFTR (генетических факторов и/или факторов окружающей среды). Высокая заболеваемость и смертность, обусловленная CF, преимущественно является следствием легочных осложнений. Тем не менее достижения в диетотерапии и пульмонологической терапии увеличили продолжи-

тельность жизни и, следовательно, выявили возрастающую значимость других органов, пораженных CF, включая печень. Подростковый период представляет собой важный этап, касающийся того, вероятно ли развитие у пациентов с CF клинически значимых последствий CF-ассоциированного заболевания печени (CFLD; от англ. cystic fibrosis-associated liver disease).

## 2 Спектр гепатобилиарного заболевания при CF

CFLD является третьей ведущей причиной смерти при CF и насчитывает 3–5% общей смертности [1]. Как и для других систем органов, пораженных CF (например, синусно-пульмонального тракта), существует широкий спектр гепатобилиарных манифестаций, отражающих комплексные взаимодействия между мутациями CFTR и другими факторами. Тем не менее большинство гепатобилиарных манифестаций не являются клинически значимыми.

Действительная распространенность CFLD и его различных манифестаций остается неясной по нескольким причинам: 1) не существует универсально принятого определения для CFLD; 2) у большинства пациентов CFLD является бессимптомным, включая пациентов с циррозом и портальной гипертензией; 3) отсутствуют высокочувствительные и специфичные неинвазивные тесты на CFLD.

Фокальный билиарный цирроз печени, дифференциальный клинический признак повреждения печени при CF, характеризуется прогрессирующим фокальным перипортальным фиброзом, вторичным по отношению к закупорке желчных протоков (рис. 7). У меньшинства пациентов (5–7%) клинически «молчащий» фокальный билиарный цирроз печени прогрессирует до дольчатого билиарного цирроза печени [2, 3]. Несмотря на наличие цирроза, печеночная недостаточность является редкой в детской/подростковой популяции. Тем не менее жировой гепатоз (распространенность 20–60%) обычно приводит к клиническому проявлению в форме гепатомегалии, аномальной биохимии печени и аномальному результату ультразвукового исследования [4].

Могут также присутствовать внепеченочные аномалии желчных протоков [4]. У пациентов, число которых составляет вплоть до 10%, развиваются желчные камни, у 5–20% — нефункционирующий микрожелчный пузырь, и у 3–20% — закупоренный растянутый желчный пузырь. Редко также описаны изменения, напоми-

нающие первичный склерозирующий холангит при визуализации, например утолщения, и образование стриктур желчных протоков [5].

## 3 Определения

Хотя универсально принятое определение для CFLD отсутствует [3], важно делать различие между клинически и не клинически значимым CFLD. Следовательно, для целей данного обсуждения клинически значимое, или тяжелое CFLD определяют как цирроз с портальной гипертензией при отсутствии другой причины заболевания печени.

## 4 Патогенез

Белок CFTR функционирует в качестве циклоаденозинмонофосфат-зависимого хлоридного канала, бикарбонатного канала и в качестве модулятора других ионных каналов. Манифестации CF обычно возникают в результате закупорки желчных протоков и протока железы вследствие неспособности к гидратации макромолекул внутри просветов протоков. В пределах гепатобилиарной системы CFTR экспрессируется во внутрипеченочных и внепеченочных холангиоцитах (включая желчный пузырь), но не экспрессируется в гепатоцитах [4]. CFTR играет роль в системе транспорта холангиоцитов. Следовательно, дисфункция CFTR вызывает задержку токсичных желчных кислот, приводящую к повышенной экспрессии фиброгенных и провоспалительных цитокинов, активации звездчатых клеток печени и возможному перибилиарному фиброгенезу [6, 7]. Продолжающееся воспаление может привести к возникновению других воспалительных клеток, которые дополнительно образуют цитокины, ответственные за возникновение и активацию звездчатых клеток печени. Этот замкнутый круг фиброгенеза, приводящий к дольчатому циррозу печени, встречается только у меньшинства пациентов.

## 5 Генетика

Тяжелое CFLD обусловлено функционально тяжелыми мутациями CFTR (например, классов I-III). Таким образом, в подавляющем большинстве случаев у пациентов с тяжелым CFLD имеется недостаточность поджелудочной железы [3]. К настоящему времени убедительно продемонстрировано, что только Z-аллель

SERPINA1 (α1-антитрипсин) является генетическим фактором риска развития тяжелого CFLD; отношение шансов для ассоциации с тяжелым CFLD является высоким и составляет приблизительно 5 [3].

## 6 Диагностика тяжелого CFLD

### 6.1. Клинические признаки

Диагноз тяжелого CFLD может быть обычно поставлен к моменту достижения ребенком подросткового возраста. В самой большой выборке тщательно отобранных пациентов с тяжелым CFLD [2, 3] 90% пациентов с CFLD диагноз был поставлен к 20-летнему возрасту, средний возраст диагноза составлял 10–11 лет. Менее чем 3% пациентов диагноз был поставлен после 30-летнего возраста. Вероятно, что пациенты, диагностированные во взрослом возрасте, имели нераспознанное CFLD в течение детского/подросткового возраста. Тяжелое CFLD было более распространенным у пациентов мужского пола с более ранним возрастом диагноза CFLD (мальчики — 8,5 лет, девочки — 10,5 лет; p=0,007).

Заболевание печени у пациентов с CF часто является субклиническим даже при тяжелом CFLD. Распространенной клинической картиной является гепатомегалия, часто являющаяся следствием стеатоза. Размер печени можно измерить путем перкуссии, но следует учитывать, что край печени может продолжаться ниже реберного края вследствие гиперинфляции легких. Изолированная гепатомегалия является распространенной и встречается у 6–30% больных CF, но редко имеет клинические последствия. Напротив, твердая или дольчатая печень позволяет предположить цирроз, а обнаружение спленомегалии — портальную гипертензию. Следует искать признаки хронического заболевания печени (ладонную эритему или паукообразные невусы), нарушения питания и дефицита жирорастворимых витаминов.

### 6.2. Анализы крови

Аномалии в биохимических анализах печени, такие как повышение аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы или гамма-глутамилтрансферазы, являются распространенными. Тем не менее эти биохимические анализы слабо предсказывают тяжелое CLFD [3, 8]. Действительно, до 25% больных CF имеют аномальную биохимию печени при отсутствии явных гистологических данных гепатобилиарного

фиброза. Кроме того, следует проводить развернутый анализ крови, коагулограмму и измерять уровни жирорастворимых витаминов. Тромбоцитопения вследствие гиперспленизма наблюдается при портальной гипертензии, и Международное нормализованное отношение (МНО) обеспечивает показатели оценки синтетической функции печени. Повышения МНО вероятнее могут быть следствием дефицита витамина К, чем дисфункции печени; рекомендуется дотация витамина К.

### 6.3. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости

Ультразвуковое сканирование органов брюшной полости с помощью метода Допплера для измерений портального венозного кровотока может быть полезным для обнаружения CFLD. В частности, обнаруженные узелковые уплотнения и спленомегалии представляют собой надежные маркеры тяжелого CFLD [9]. Тем не менее нормальные результаты УЗИ не исключают тяжелое CFLD. Повышенная эхогенность является неспецифическим признаком, общим для стеатоза и для фиброза. Кроме того, УЗИ обладает слабой предсказательной способностью для будущего развития CFLD [8].

### 6.4. Биопсия печени

Биопсия печени остается золотым стандартом при диагностике установленного цирроза. Кроме того, сообщается, что фиброз печени на биопсии ретроспективно является единственной моделью, предсказывающей развитие тяжелого CFLD [8]. Тем не менее вследствие фокального и пятнистого распределения раннего CFLD тяжесть заболевания может быть недооценена при биопсии печени. Действительно, в недавнем исследовании было обнаружено, что фиброз печени мог быть пропущен в 22,5% случаев при проведении однопроходной биопсии вероятнее, чем при двухпроходной биопсии [8]. Чтобы оценить ее важность в качестве маркера и судить о ее роли в клинической практике в свете сопутствующих рисков, необходимы перспективные исследования. Биопсия печени обычно требует общей анестезии и связана с редкими, но серьезными осложнениями, включающими кровотечение, билиарный перитонит и висцеральную перфорацию (приблизительно 2%) [10].

### 6.5. Неинвазивные маркеры фиброза печени

В свете ограничений вышеописанных анализов большой интерес представ-

ляют альтернативные неинвазивные методы обнаружения фиброза. Для обнаружения фиброза печени при ряде хронических заболеваний печени предлагается транзиторная эластография, хотя она еще не оценена в исследованиях детей и больных CF и референтные пределы для детей отсутствуют.

### 6.6. Исключение других заболеваний печени

При наличии аномальной биохимии печени и/или других аномалий CFLD не следует ограничиваться изучением лежащей в основе заболевания причины. Следует учитывать другие состояния, поскольку они могут быть связаны со значительной заболеваемостью и смертностью, если остаются без лечения (таблица 5.1).

## 7 Лечение тяжелого CFLD

### 7.1. Общие принципы

В настоящее время не существует специфической терапии для лечения или предупреждения тяжелого CFLD. Для лечения CFLD необходима многопрофильная бригада, состоящая из гастроэнтеролога, диетолога/нутрициолога и хирурга, опытного в гепатобилиарной хирургии. Общие принципы лечения CFLD сходны с принципами лечения других хронических заболеваний печени. Независимо от наличия тяжелого CFLD важно последующее врачебное наблюдение, которое должно включать тщательное исследование брюшной полости при каждом посещении кли-

**Таблица 5.1.** Заболевания печени, отличающиеся от обусловленных муковисцидозом заболеваний печени у подростков

| Состояние | Исходные исследования |
|---|---|
| Болезнь Вильсона | Медь и церрулоплазмин в сыворотке |
| Аутоиммунный гепатит | IgG и антиядерные антитела, антитела против гладких мышц и антитела против микросом печени и почек |
| Целиакия | IgA и антитела против тканевой трансглутаминазы, антиэндомизиальные антитела и антитела против глиадина |
| Вирусный гепатит | Серология на вирусы гепатита A, B и C, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барре (тестирование на другие вирусы зависит от клинической ситуации) |

ники и ежегодный скрининг с использованием анализов крови и визуализации. Рекомендован ежегодный осмотр гастроэнтеролога (рис. 8). Последующее наблюдение у взрослого гастроэнтеролога после перехода на взрослую медицинскую помощь является обязательным, особенно у пациентов с установленным тяжелым CFLD.

## 8 Профилактическая терапия

### 8.1. Общие меры

Поскольку не существует специфической превентивной терапии для тяжелого CFLD, следует принимать общие меры для предупреждения не обусловленного CF повреждения печени: избегать гепатотоксических повреждений (например, лекарственных средств и алкоголя в подростковом возрасте) и вакцинации против вирусов гепатита А, гепатита В и ветряной оспы. Также важна идентификация других кофакторов (например, ожирения).

### 8.2. Лечение урсодеоксихолевой кислотой

Роль урсодеоксихолевой кислоты (УДХК) при лечении и предупреждении тяжелого CFLD является спорной [11]. Лечение УДХК сопровождается улучшением биохимических показателей печени при CFLD [12–14]. Тем не менее биохимия печени является слабым маркером тяжести и прогрессирования заболевания печени, и прогрессирование может происходить при наличии нормальных биохимических маркеров печени [3, 8, 15–17]. Систематический обзор идентифицировал 10 плацебо-контролируемых испытаний, оценивающих УДХК в течение по меньшей мере 3 месяцев и включал три исследования для детальной оценки (n=118; возрастной диапазон 4–28 лет) [18]. Хотя были отмечены биохимические улучшения, клинически релевантные результаты портальной гипертензии, печеночной недостаточности, трансплантации печени или выживаемости не были сообщены ни в одном из этих исследований. В целом в этом обзоре сделан вывод, что данных в подтверждение положительных результатов применения УДХК при CFLD недостаточно.

Кроме данного систематического обзора, в одном исследовании описаны картины повторной биопсии печени при лечении УДХК [17]. В этом небольшом, свободном двухгодичном исследовании использование УДХК приводило в результате к биохимическим и гистологическим улучшениям

у семи пациентов, прошедших повторную биопсию печени. Были улучшены как показатели воспалительных изменений, так и пролиферация желчных протоков. Клиническая значимость этих картин неясна в свете ограниченности исследования.

В большинстве исследований, в которых оценивали УДХК, рассмотрена ее роль при лечении установленного тяжелого CFLD. Потенциально более полезной задачей является предупреждение тяжелого CFLD. В одном итальянском исследовании оценивали превентивную роль УДХК при тяжелом CFLD [19]. Данное нерандомизированное перспективное исследование включало 26 детей с CF и мекониевой непроходимостью кишечника. В одной подгруппе (n=14) начинали лечение УДХК перед вторым днем рождения при отсутствии признаков CFLD (ранняя группа). Вторая подгруппа (n=12) получала УДХК, только когда были отмечены признаки CFLD на приеме у врача для последующего наблюдения. В течение 9-летнего периода наблюдения ни у одного ребенка из ранней группы не развилось CFLD. В противоположность этому, у 33% (4/12) детей во второй группе развились признаки CFLD к концу периода обзора. Для подтверждения этих предварительных открытий необходимо обширное, перспективное и рандомизированное контролируемое исследование с применением более строгого определения тяжелого CFLD.

Кроме того, предшествующие рекомендации по применению УДХК основывались на отсутствии вреда и потенциальной пользе при CFLD вследствие описанных полезных свойств УДХК при других заболеваниях печени. Тем не менее положительная роль терапии УДХК при состояниях, для которых это лечение было рекомендовано ранее, таких как первичный склерозироующий холангит и первичный билиарный цирроз, недавно поставлена под сомнение [20, 21]. Особое беспокойство вызывают результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого испытания высокой дозы УДХК (28–30 мг/кг/сутки) при первичном склерозирующем холангите [20]. Данное исследование было преждевременно прекращено в связи с повышенным риском смерти и трансплантации печени в группе лечения УДХК по сравнению с группой плацебо, несмотря на улучшение биохимических аномалий печени посредством УДХК. Кратко, в настоящее время не имеется данных, подтвердивших бы положительный эффект применения УДХК при лечении или предупреждении CFLD. Весьма необходимы исследования, проведенные надлежащим образом.

Для УДХК при CFLD существуют другие потенциальные роли. УДХК полезна для лечения зуда, хотя могут быть также полезны различные другие средства, включающие антигистаминные средства, холестирамин, рифампицин и налтрексон. Сообщается, что УДХК не является полезной для лечения холелитиаза при CF [22].

## 9 Диетотерапия

Оптимизация питания, ввиду его значительного влияния на рост и состояние легких, является ключевым аспектом лечения CF в целом. При тяжелом CFLD следует уделить особое внимание жирорастворимым витаминам и среднецепочечным триглицеридам. Ограничение употребления белка и натрия не является необходимым при компенсированном тяжелом CFLD.

## 10 Портальная гипертензия

В большинстве случаев заболеваемость и смертность от тяжелого CFLD связана с осложнениями, возникающими в результате портальной гипертензии. Варикоз вен пищевода и портальная гипертензивная гастропатия могут быть бессимптомными или проявляться угрожающим жизни желудочно-кишечным кровотечением. При наличии значительной спленомегалии рекомендуется избегать контактных видов спорта.

### 10.1. Эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен

В настоящее время не существует четких конструктивных рекомендаций по предупреждению варикозного кровотечения при CF. Методы лечения включают использование β-блокаторов, эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен и операцию. Существуют также специальные соображения для пациентов с CF. Применение β-блокаторов является относительным противопоказанием при CF вследствие риска реактивности бронхов. Повторная общая анестезия для эндоскопии связана с риском легочных осложнений.

Оптимальное время для эндоскопического лигирования варикозно расширенных вен неясно — либо до, либо после первого кровотечения. Эндоскопическое исследование варикозных вен пищевода должно применяться при наличии клинических, гематологических (например, тромбоцитопении) или рентгенологических признаков портальной гипертензии. В недавнем исследова-

нии количество тромбоцитов менее 115 × 109/л было связано с высокой отрицательной и положительной прогностической способностью для эндоскопической идентификации варикоза [23]. Поэтому целесообразно регулярное обследование (каждые 6–12 месяцев) при наличии варикоза вен пищевода.

### 10.2. Операция/шунтирование

Применение трансяремного внутрипеченочного портосистемного шунта или портосистемных шунтов описано в малом исследовании серии случаев детей с тяжелым CFLD для лечения портальной гипертензии и/или в качестве перехода к трансплантации печени [24,25]. Частичная или полная спленэктомия может быть рассмотрена в качестве дополнительного метода лечения медицински нестабильной портальной гипертензии [26]. Эмболизация селезенки также описана в качестве альтернативы [27].

### 10.3. Трансплантация печени

В ситуации печеночной недостаточности, неустранимого варикозного кровотечения или портопульмонарного синдрома показана трансплантация печени [28]. Декомпенсированная печеночная недостаточность (асцит, желтуха, коагулопатия, неподдающаяся лечению витамином K, гепатопульмональный синдром или энцефалопатия) хоть и является редкой, но тем не менее дает плохой прогноз.

В обзоре Европейских педиатрических центров CF на основе анкетирования [29] основные показания для трансплантации в 57 случаях представляли собой печеночную недостаточность (69%), гиперспленизм (57%), плохое питание (47%) и пищеводное кровотечение (27%). Было отмечено, что в целом 89% группы имело варикоз перед трансплантацией и 42% страдало по меньшей мере одним кровотечением.

Недавно сообщены результаты Службы обеспечения донорскими органами (англ. United Network for Organ Sharing) для 148 детей с CFLD [30]. Эти были дети младше 14 лет (средний возраст 11,7 года), и почти две трети составляли мальчики. Большинство (n=143) этой группы перенесли трансплантацию печени, и только пять детей перенесли комбинированную трансплантацию легкого и печени. 5-летняя выживаемость для этих детей составляла 85,8%. Хотя эта выживаемость была меньше, чем после трансплантации по другим показаниям, дети с CFLD после трансплантации получили значительное преимущество по сравне-

нию с контрольной группой детей с CFLD, которые оставались в списке ожидания (то есть без трансплантации).

Кроме того, 5-летняя выживаемость для этой группы детей с CFLD была выше, чем в группе взрослых (72,7%). Описана трансплантация печени в сочетании с другими органами, такими как печень — легкое, печень — сердце — легкое, печень — поджелудочная железа и печень — тонкая кишка, с перспективными данными выживаемости к настоящему времени [31, 32].

Оптимальное время для трансплантации при CFLD остается неясным, но результаты длительного улучшения подтвердили ее право на использование. Для уточнения времени трансплантации была предложена балльная система, но этот метод имеет определенную системную ошибку в отношении варикозного кровотечения [33]. С учетом усовершенствований в эндоскопическом лечении варикозов и изменений в лечении методом трансплантации эта балльная система требует уточнения. Тем не менее стало ясно, что более ранняя трансплантация, когда она показана (печеночная недостаточность и/или неустранимая портальная гипертензия), приводит к лучшим результатам по сравнению с трансплантацией с задержкой [30]. Смертность также в значительной степени зависит от дыхательной функции [29] и питания. Тем не менее улучшение питания очевидно после трансплантации, если она удачна.

## 11 Дальнейшее исследование

Необходимо дополнительное исследование основ молекулярных механизмов. Остается определить сложные взаимодействия между модифицирующими генетическими факторами и факторами окружающей среды, влияющими на манифестации и тяжесть CFLD. Хотя не существует специфической терапии для лечения или предупреждения тяжелого CFLD, имеются вдохновляющие усовершенствования в способах лечения, нацеленных на улучшение CFTR [36].

## 12 Выводы

Диагноз тяжелого CFLD может быть поставлен в большинстве случаев до взрослого возраста. Отсутствие тяжелого CFLD к концу подросткового периода делает очень маловероятным, что у пациентов разовьются клинические значимые осложнения CFLD во взрослом возрасте. Важен регулярный скрининг и мониторинг.

Лечение тяжелого CFLD требует многопрофильного подхода с особым вниманием к профилактическим мерам, диетотерапии и лечению портальной гипертензии. Трансплантация печени у тщательно отобранных пациентов (печеночно-клеточная дисфункция и/или неустранимые осложнения портальной гипертензии) показывает удовлетворительные и все улучшающиеся результаты. Авторы надеются, что большее понимание патогенеза тяжелого CFLD приведет к эффективным превентивным и терапевтическим мерам.

## Благодарности

Авторы благодарят Dr Amanda Charlton, Children's Hospital at Westmead (Sydney, Australia) за предоставление гистопатологических изображений.

## Ссылки

[1] Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: 2003 Annual Report to the Center Directors. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation, 2004.

[2] Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. Hepatology 1999; 30:1151–8.

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

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

[5] Durieu I, Pellet O, Simonot L et al. Sclerosing cholangitis in adults with cystic fibrosis: a magnetic resonance cholangiographic prospective study. J Hepatol 1999; 30:1052–6.

[6] Lewindon PJ, Pereira TN, Hoskins AC et al. The role of hepatic stellate cells and transforming growth factor-β1 in cystic fibrosis liver disease. Am J Pathol 2002; 160:1705–15.

[7] Linblad A, Hultcrantz R, Strandvik B. Bile-duct destruction and collagen deposition: a prominent ultrastructural feature of the liver

in cystic fibrosis. Hepatology 1992; 16:372–81.

[8] Lewindon PJ, Shepherd RW, Walsh M et al. Importance of hepatic fibrosis in cystic fibrosis and the predictive value of liver biopsy. Hepatology 2011; 53:193–201.

[9] Mueller-Abt PR, Frawley KJ, Greer RM, Lewindon PJ. Comparison of ultrasound and biopsy findings in children with cystic fibrosis related liver disease. J Cyst Fibros 2008; 7:215–21.

[10] Gilmore IT Burroughs A, Murray-LyonIM, Williams R, Jenkins D, Hopkins A. Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London. Gut 1995; 36:437–41.

[11] Ooi CY, Nightingale S, Durie P Freedman SD. Ursodeoxycholic acid in cystic fibrosis-associated liver disease. J Cyst Fibros 2012; 11:72–3.

[12] O'Brien SM, Campbell GR, Burke AF et al. Serum bile acids and ursodeoxycholic acid treatment in cystic fibrosis-related liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8:477–83.

[13] Van de Meeberg PC, Houwen RH, Sinaasappel M et al. Low-dose versus high-dose ursodeoxycholic acid in cystic fibrosis-related cholestatic liver disease. Results of a randomized study with 1-year follow-up. Scand J Gastroenterol 1997; 32:369–73.

[14] Colombo C, Castellani MR, Balistreri WF et al. Scintigraphic documentation of an improvement in hepatobiliary excretory function after treatment with ursodeoxycholic acid in patients with cystic fibrosis and associated liver disease. Hepatology 1992; 15:677–84.

[15] Hui CK, Belaye T, Montegrande K et al. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase. J Hepatol 2003; 38:511–17

[16] Kumar M, Sarin SK, Hissar S et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT Gastroenterology 2008; 134:1376–84.

[17] Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Atwo-year prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on urinary bile acid excretion and liver morphology in cystic fibrosis-associated liver disease. Hepatology 1998; 27:166–74.

[18] Cheng K, Ashby D, Smyth R. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2):CD00222.

[19] Siano M, De Gregorio F, Boggia B et al. Ursodeoxycholic acid treatment in patients with cystic fibrosis at risk for liver disease. Dig Liver Dis 2010; 42:428–31.

[20] Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2009; 50:808–14.

[21] Gong Y, Huang ZB, Christensen E, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev 2008; (3):CD000551.

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

[23] Gana JC, Turner D, Mieli-Vergani G et al. A clinical prediction rule and platelet count predict esophageal varices in children. Gastroenterology 2011; 141:2009–16.

[24] Pozler O, Krajina A, Vanicek H et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in five children with cystic fibrosis: long-term results. Hepatogastroenterology 2003;50:1111–14.

[25] Lillegard JB, Hanna AM, McKenzie TJ, Moir CR, Ishitani MB, Nagorney DM. A single-institution review of portosystemic shunts in children: an ongoing discussion. HPB Surg 2010; 2010:964597.

[26] Linnane B, Oliver MR, Robinson PJ. Does splenectomy in cystic fibrosis related liver disease improve lung function and nutritional status? A case series. Arch Dis Child 2006; 91:771–3.

[27] Aslanidou E, Fotoulaki M, Tsitouridis I, Nousia-Arvanitakis S. Partial splenic embolization: successful treatment of hypersplenism, secondary to biliary cirrhosis and portal hypertension in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2007; 6:212–14.

[28] Lamireau T, Martin S, Lallier M et al. Liver transplantation for cirrhosis in cystic fibrosis. Can J Gastroenterol 2006; 20:475–8.

[29] Melzi ML, Kelly DA, Colombo C et al. Liver transplant in cystic fibrosis: a poll among European centers. A study from the European Liver Transplant Registry. Transpl Int 2006; 19:726–31.

[30] Mendizabal M, Reddy KR, Cassuto J et al. Liver transplantation in patients

with cystic fibrosis: analysis of United Network for Organ Sharing data. Liver Transpl 2011; 17:243–50.

[31] Barshes NR, DiBardino DJ, McKenzie ED et al. Combined lung and liver transplantation: the United States experience. Transplantation 2005; 80:1161–7.

[32] Mekeel KL, Langham MR Jr, Gonzalez-Peralta R et al. Combined en bloc liver pancreas transplantation for children with CF. Liver Transpl 2007; 13:406–9.

[33] Noble-Jamieson G, Barnes N, Jamieson N et al. Liver transplantation for hepatic cirrhosis in cystic fibrosis. J R Soc Med 1996; 89(Suppl 27):31–7.

[34] Colombo C, Costantini D, Rocchi A et al. Effects of liver transplantation on the nutritional status of patients with cystic fibrosis. Transpl Int 2005; 18:246–55.

[35] Miller MR, Sokol RJ, Narkewicz MR, Sontag MK. Pulmonary function in individuals who underwent liver transplantation: from the U.S. cystic fibrosis foundation registry. Liver Transpl 2012; 18:585–93.

[36] Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. N Engl J Med 2010; 363:1991–2003.

# ГЛАВА 6

# Соблюдение режима лечения подростками с муковисцидозом

Alexandra L. Quittner PhD, Adrianne N. Alpern MS, Laura S. Blackwell MA
Department of Psychology,
University of Miami, Coral Gables, USA

**Корреспонденция:**

Alexandra L. Quittner, PhD Department of Psychology University of Miami Coral Gables USA
Tel: +1–305–284–6932
Fax: +1–305–284–4795
E-mail: aquittner@miami.edu

## 1 Введение

Лечение муковисцидоза нацелено на уменьшение симптомов заболевания, улучшение питания и роста и поддержание функции легких. В разработке медикаментозного лечения CF, включающего очищение дыхательных путей, ингаляционные антибиотики, пероральные лекарственные средства и употребление увеличенного количества калорий, совершен значительный прогресс. Недавно первое лекарственное средство, модифицирующее заболевание, VX770, было одобрено и стало доступно для небольшой подгруппы населения; его принимают один раз в сутки [1]. Несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении CF, лечение этого заболевания продолжает требовать большого напряжения и изменения обычного порядка и занимает 2–4 часа в сутки в зависимости от

тяжести заболевания [2]. Сложность данного режима делает его соблюдение особенно проблематичным.

Для детей младшего возраста родители, прежде всего, ответственны за организацию и помощь в лечении. У подростков, однако, имеется сдвиг в направлении большей независимости и автономии. Кроме того, что подростковый возраст является в целом беспокойным периодом, подростки с CF сталкиваются с дополнительными проблемами, связанными с ухудшением состояния здоровья, более частой госпитализацией и большей ответственностью за лечение своего заболевания. Это часто приводит к худшему соблюдению режима лечения [3, 4]. В данной главе сделан обзор клинических аспектов соблюдения режима лечения для подростков с CF, включая показатели, прогностические факторы и последствия. Также обсуждаются подходы к измерению соблюдения режима лечения вместе с новыми стратегиями вмешательства для данной возрастной группы.

## 2 Показатели соблюдения режима лечения

Показатели соблюдения режима лечения зависят от степени вовлеченности пациента в процесс лечения [5]. Показатели соблюдения режима лечения для подростков с хроническими заболеваниями широко варьируют в зависимости от заболевания, сложности режима лечения и способа оценки [6, 7]. Исследования соблюдения режима лечения при разных заболеваниях и в разных возрастных группах позволили предположить, что в среднем показатели составляют ниже 50% [8, 9]. Предшествующие исследования по заболеваниям продемонстрировали, что эти показатели выше для более простых методов лечения, включающих прием таблеток один раз в сутки, по сравнению с более сложными методами лечения, такими как модификация режима питания, очищение дыхательных путей, мониторинг глюкозы и использование ингаляторов [10, 11].

Аналогичные показатели соблюдения режима лечения обнаружены при CF. В европейском исследовании взрослых с CF объективные данные, полученные на основании статистических данных повторной выписки рецептов и электронных мониторов, показали, что соблюдение режима лечения находилось в интервале от 67% для пероральных антибиотиков до 31–53% для ингаляционных антибиотиков, 53–79% — для муколитических средств и 41–72% — для гипертонического солевого раствора [12]. Сходные показатели соблюдения режима лечения (средний показатель 36%)

были обнаружены у взрослых в Великобритании при применении системы доставки I-Neb (Philips Respironics, Chichester, UK) [13]. Используя статистические данные повторной выписки рецептов, Eakin et al. сообщили о смешанном показателе соблюдения режима лечения, составляющем 62% для ключевых пульмонологических лекарственных средств (то есть азитромицина, дорназы альфа, ингаляционного тобрамицина и гипертонического солевого раствора) у пациентов в возрасте от 6 лет до взрослого возраста [14]. McNamara et al. сообщили, что у детей с колонизацией Pseudomonas aeruginosa соблюдение ежемесячного применения ингаляционных антибиотиков находилось в интервале от 60% до 70% за 1 год [15].

В одном из немногочисленных исследований, изучающих соблюдение подростками множественных терапий, Modi et al. сообщили, что показатели соблюдения режима лечения находятся в интервале от 22% до 71% по объективным данным [16].

## 3 Прогностические факторы соблюдения режима лечения

Причины плохого соблюдения режима лечения многогранны и включают факторы отношения к лечению пациента и семьи, изменения параметров заболевания и сложности режима лечения (таблица 6.1) [7, 8]. Причины плохого соблюдения пациентом режима лечения включают взросление, более низкий социально-экономический статус, аспекты психического здоровья пациента и лица, осуществляющего уход, семейный конфликт и неприятие заболевания [10, 17, 18]. У детей, например, депрессивные симптомы связывали с неудовлетворительным выполнением правил очищения дыхательных путей [19]. Симптомы депрессии также распространены среди лиц, осуществляющих уход. Самый низкий показатель соблюдения режима лечения наблюдался при приеме панкреатических ферментов, приводящих в результате к невозможности прибавления веса к следующему посещению клиники [20]. Тревожное состояние также связано с соблюдением режима лечения: как высокий, так и низкий уровень тревоги оказывал отрицательное действие на следование режиму. Соответственно, пациенты, максимально соблюдающие режим лечения, проявляют средние уровни тревоги, в противоположность минимальной или сильной тревоге [21]. Напротив, существует несколько факторов, по-видимому, положительно влияющих на соблюдение режима лечения, например сплоченность в семье, социальная поддержка, чувство ответственности за чью-либо жизнь и эмпатия врача [22, 23].

**Таблица 6.1.** Факторы, влияющие на соблюдение медицинских назначений подростками

| Факторы, связанные с семьей пациента | Факторы, связанные с заболеванием | Факторы, ориентированные на режим |
|---|---|---|
| Демографические факторы<br>• Пол<br>• Социально-экономический статус<br>• Раса<br>• Знания<br>Факторы развития<br>• Переход к независимости<br>• Когнитивные ограничения<br>• Неадекватный контроль<br>Психиатрическая коморбидность<br>• Депрессия и тревога<br>• Синдром дефицита внимания с гиперактивностью<br>• Регулирование и адаптация пациента и семьи<br>• Конфликт родителей и ребенка | • Прогрессирование заболевания<br>• Взаимоотношения генотипа и фенотипа<br>• Курс лечения<br>• Тяжесть заболевания<br>• Ежесуточные симптомы | • Сложность режима<br>• Лечебная нагрузка пациента<br>• Недостаточная дозировка или передозировка<br>• Неадекватное ведение бригадой CF<br>• Побочные эффекты лечения<br>• Продолжительность и частота применения устройства |

## 4 Последствия плохого соблюдения режима лечения

Плохое соблюдение режима лечения чревато отрицательными последствиями как для пациентов, так и для системы здравоохранения в целом. Низкие показатели соблюдения режима лечения приводят к ухудшению состояния здоровья подростка, повышенной заболеваемости, более частой госпитализации и более ранней смерти [3]. Поскольку пациенты проводят больше времени в больнице, у них остается меньше времени на учебу в школе или встречи с друзьями и семьей, что напрямую снижает качество их жизни [24, 25].

Последствия плохого соблюдения режима лечения не ограничиваются ухудшением здоровья подростка, но также включают необходимость более высоких затрат на лечение, принятия новых решений клинического уровня и усложняют интер-

претацию клинических испытаний новых лекарственных средств [26, 27]. Несколько исследований хронических патологических состояний показали, что плохое соблюдение режима лечения приводит к более высоким расходам системы здравоохранения и пустой трате ресурсов [26, 28, 29]. Недавние оценки позволяют предположить, что несоблюдение режима лечения обходится системе здравоохранения США приблизительно в $300 млрд ежегодно, включая $100 млрд на увеличение числа госпитализаций [30]. Для пациентов с CF Briesacher et al. обнаружили, что точное соблюдение режима лечения ингаляционным раствором тобрамицина привело к уменьшению числа легочных обострений и снижению риска госпитализации и, как следствие, — к снижению затрат системы здравоохранения [31]. Пациентам, на которых, на первый взгляд, не действуют назначенные методы лечения, но которые в действительности не соблюдают режим лечения, врачи могут повысить дозу или назначить новые лекарственные средства. Это увеличивает затраты на лекарственные средства и может привести к передозировке. Наконец, плохое соблюдение режима лечения может вызвать ошибку в клинических испытаниях в результате недооценки или переоценки эффективности лекарственного средства [28]. В большинстве клинических испытаний соблюдение пациентом режима лечения оценивают, используя косвенные методы, которыми можно легко пользоваться, такие как подсчеты флаконов и коробок. Альтернативные методы включают применение электронных мониторов, анализ уровня концентрации лекарственного средства или ежесуточные телефонные дневники пациента [32].

## 5 Измерение соблюдения режима лечения

Оценка соблюдения режима лечения крайне сложна с учетом числа возможных назначений при CF и различных способов их доставки (например, таблетки, небулайзеры, Acapella [Smith's Medical, St Paul, Minnesota, USA]). Способы оценки соблюдения режима лечения включают самоотчет, ежесуточные телефонные дневники, электронные мониторы и статистические данные повторной выписки рецептов, и каждый из них имеет сильные и слабые стороны.

Измерение на основе самоотчета включает непосредственный опрос пациентов, как они ведут себя в отношении соблюдения режима лечения. К сожалению, анализ самоотчетов постоянно дает завышенные оцен-

ки по сравнению с другими мерами, большей частью вследствие желания пациента казаться лучше и ошибок памяти [16]. Пациенты часто хотят «удовлетворить» своих врачей, а также имеют трудности с запоминанием того, как часто они совершают назначенные процедуры [13]. Хотя самоотчеты о соблюдении режима лечения менее точны, чем более объективные меры, такие анкеты, как Анкета соблюдения режима лечения (TAQ-CF; от англ. Treatment Adherence Questionnaire CF), являются полезными методами стимуляции самопроверки и диалога [6]. После их заполнения подростки комментируют, что они не понимали, как плохо они соблюдали режим лечения, до тех пор, пока не заполнили эту форму.

Измерения с помощью дневников, то есть другого вида самоотчета, менее зависимы от желания пациента и ошибок памяти [16]. Например, ежесуточный телефонный дневник (DPD; от англ. Daily Phone Diary) использует метод анкетирования для сбора информации о действиях пациентов за предшествующие 24 часа [33]. DPD выявляет тип действия, продолжительность, показатель настроения при совершении манипуляций, длящихся 5 минут или дольше. Таким образом, DPD представляет собой незаметное измерение соблюдения режима лечения, обеспечивающее более точную информацию. Другой сильной стороной этого подхода является короткий диапазон напоминания (последние 24 часа), что снижает потенциальную возможность забывания. Тем не менее DPD требует затрат времени администратора, дает сложные данные для анализа, и его применение может быть ограниченным для маленьких детей [15]. DPD считают «хорошо разработанной» методикой в нескольких обзорах оценки на основе фактов [32].

Электронный мониторинг предлагает более объективные и занимающие меньше времени способы измерения соблюдения режима лечения. В настоящее время эти устройства доступны для лекарственных средств во флаконах (крышки с системой мониторинга событий приема лекарственного средства [MEMS; от англ. medication event monitoring system]), ингаляторах с дозаторами (MDI; от англ. metered-dose inhalers) и небулайзеров. Благодаря им выявлены большие расхождения между самоотчетом соблюдения режима лечения, оценками медицинских работников и действительным применением, что подтверждает точность и пользу этих устройств. Так, в одном исследовании подростки сообщили о 99% соблюдении режима лечения аэрозольными лекарственными средствами, тогда как электронные мониторы выяви-

ли показатели соблюдения режима лечения, составляющие 53% [16]. Новейшие технологии, такие как система доставки аэрозолей I-Neb (Philips Respironics), сохраняют в памяти дату, время, продолжительность и дозу каждой ингаляции лекарственного средства. В исследовании взрослых пациентов с CF в Великобритании данные I-Neb за 3 месяца показали средний показатель соблюдения режима лечения, составляющий 36% (интервал 7–109%), по сравнению с 80%, представленными пациентами, и 50–60%, сообщенными членами многопрофильной бригады [13]. Во всех случаях медицинские работники переоценивали соблюдение их пациентами режима лечения. Следовательно, медицинские работники не имеют точных представлений о соблюдении режима лечения и часто не осознают проблем, с которыми сталкиваются пациенты.

Поскольку технология совершенствуется, электронные мониторы могут стать «золотым стандартом» для измерения соблюдения режима лечения [7, 16, 32], в частности, если они обеспечат полезную, легко доступную информацию, которая может способствовать налаживанию коммуникации между пациентом и медицинским работником. Тем не менее следует отметить, что электронные мониторы являются дорогостоящими, часто функционируют неправильно и доступны не для всех видов лечения CF (например, повышения количества калорий, очищения дыхательных путей) [16, 32].

Наконец, статистические данные повторной выписки рецептов представляют собой еще один полезный способ измерения соблюдения режима лечения. Информация о типе, дозе и дате выписки лекарственного средства может быть получена из аптечных баз данных и сопоставлена с планом лечения, назначенным пациенту, для вычисления индекса пользования препаратом (MPR; от англ. medication possession ratio) [14]. MPR учитывает количество лекарственного средства, которым обладает пациент, относительно количества, назначенного ему/ей в определенных временных рамках. Тем не менее эта формула не помогает проследить, принималось ли лекарственное средство, а также не учитывает количество лекарственного средства, израсходованного в клинике или в условиях стационара [16]. Хотя оно является косвенной мерой, MPR может использоваться в комплексе с другими мерами соблюдения режима лечения и с прогнозированием легочных обострений у пациентов с CF в возрасте от 6 лет и на протяжении взрослого периода [14]. MPR также полезен для

определения пациентов, которые не смогли получить лекарства по своим рецептам [16].

Соблюдение режима лечения в отношении выполнения рекомендаций по питанию, очищению дыхательных путей и дозированию физических нагрузок оценить труднее, чем следование другим режимам лечения CF. Для измерения ежесуточной активности можно применять акселерометры. Кроме того, ежесуточные телефонные дневники дают возможность незаметного измерения соблюдения физических нагрузок и приемов пищи.

В итоге каждый метод измерения имеет свои сильные стороны и ограничения, что указывает на необходимость использования комплексных методов для повышения точности. Измерения с помощью самоотчета полезны для стимуляции обсуждения и самопроверки, тогда как ежесуточные телефонные дневники, электронный мониторинг и статистические данные выписки рецептов обеспечивают более точную информацию. Важно, что измерение показателей соблюдения режима лечения не принимает в расчет прочие лимитирующие факторы, которые вносят вклад в плохое соблюдение режима лечения, такие как забывание, слабое управление временем и побочные эффекты.

## 6 Лимитирующие факторы соблюдения режима лечения

На индивидуальном уровне каждый пациент и его семья обладают уникальным набором ограничивающих факторов, затрудняющих соблюдение режима лечения CF. Обычные лимитирующие факторы для пациента включают слабое управление временем, забывание и отсутствие знаний о режиме лечения. Для подростков и молодых взрослых с CF разработана Анкета ограничивающих факторов соблюдения режима лечения (ABQ; от англ. Adherence Barriers Questionnaire), которую можно использовать для идентификации ключевых ограничивающих факторов для каждого компонента режима. Например, родители и подростки с CF имеют пробелы в понимании лечения CF, в частности рекомендаций по питанию, таких как повышение количества калорий [10]. В недавнем исследовании 92% родителей не осознавало, что жиры содержат больше калорий, чем углеводы, и эти пробелы отрицательно влияли на способность и родителей, и пациентов следовать рекомендациям по питанию.

Оценка знаний подростков о лечении заболевания (KDM; от англ. Knowledge of Disease Management)

[34] показывает их уровень понимания режима лечения CF, что дает возможность медицинским работникам идентифицировать пробелы в знаниях и заполнять их. Например, подросток, который считает, что следует принимать ферменты после еды, ненамеренно принимает свои ферменты в неправильное время, что приводит к трудностям в прибавлении веса и роста. Измерение KDM разработано для детей, подростков и родителей, чтобы оценить знания в четырех областях: состояние здоровья легких; питание; лечение; общее состояние здоровья. Рассчитаны баллы для построения индивидуальных профилей сильных и слабых сторон каждого респондента по данным шкалам (рис. 9). Затем эти баллы могут быть переданы каждому члену бригады CF для коррекции ошибочных представлений и ошибочной информации. KDM демонстрирует хорошую конвергентную валидность показателей физического здоровья и наблюдаемых навыков [35, 36] и в настоящее время переведена на иврит, португальский (Бразилия), немецкий и датский языки. Что касается характеристик лечения, подростки могут сталкиваться с лимитирующими факторами вследствие побочных эффектов, таких как неприятный вкус (например, тобрамицин), приступы кашля и рвотный рефлекс (например, гипертонический солевой раствор) или боль в грудной клетке (например, Vest). Кроме того, факторы, относящиеся к системе здравоохранения, такие как высокая стоимость лекарственных средств и оборудования и ограниченная доступность медицинской помощи, могут сделать проблематичным соблюдение режима лечения, и эти факторы следует открыто обсуждать с пациентами.

Независимо от того, кто или что порождает лимитирующие факторы: пациент, способ лечения или система здравоохранения, взаимоотношения сотрудничества между пациентом и медицинским работником принципиально важны для предотвращения плохого соблюдения режима лечения. Например, в одном исследовании обнаружено, что родители в 17% случаев не соглашались с методами лечения, назначенными ребенку врачом [10]. Это расхождение может возникнуть вследствие понимания принципов и методов лечения и в связи с плохим запоминанием медицинских рекомендаций. Письменный План назначенного лечения (PTP; от англ. Prescribed Treatment Plan) [10,32], в котором указаны частота, доза и продолжительность, является полезным инструментом, гарантирующим, что пациенты понимают свои назначения и могут в конечном счете улучшить свой показатель соблюдения режима лечения. Кроме того, перед назначением

или изменением плана лечения медицинским работникам следует открыто обсуждать образ жизни и режим дня пациентов, стоимость терапий и другие лимитирующие факторы, которые могут затруднять соблюдение режима лечения. KDM и PTP доступны бесплатно на сайте http://www.psy.miami.edu/ksa_measures/.

## 7 Работа с соблюдением режима лечения

В настоящее время такая работа включает три основных направления: 1) психолого-педагогическая работа на постоянной основе; 2) поиск новых подходов в системе здравоохранения, улучшающих эффективность (качество) и коммуникацию; и 3) повышение мотивации и воздействие на поведение пациента с целью изменения (решение проблем, организация поведения) [7, 37]. Успешные действия максимально увеличивают эффективность этих трех подходов.

Психолого-педагогическая работа обычно предоставляет собой информацию в устной, письменной или цифровой (компьютерной) форме о симптомах, важности соблюдения режима лечения и необходимых практических навыках (правильном применении ингалятора отмеренных доз). Тем не менее многочисленные исследования по хроническим заболеваниям показывают, что одного только знания и понимания недостаточно для изменения поведения [27, 37, 38]. В действительности подростки, хуже всего соблюдающие режим лечения, часто больше всего знают о своем лечении; они многократно прослушали лекции о том, что они должны делать! Педагогические подходы особенно ограниченны, когда они не учитывают индивидуальных пробелов в знаниях и не способны преодолевать лимитирующие факторы конкретного пациента [10].

Организационная работа нацелена на создание окружающей среды, дружественной для пациента, путем изменения способов назначения, мониторинга и модификации лечения. Например, CF-центр может сконцентрировать усилия на упрощении режимов, разработке письменных планов лечения и более точном мониторинге соблюдения пациентом режима лечения. Описанный выше PTP сводит к минимуму непонимание между пациентом и врачом благодаря оформлению плана лечения в письменном виде; к этой записи семья может обращаться на постоянной основе. Что касается мониторинга приема лекарственных средств, в детском медицинском центре Шнайдер Израиля пульмонолог способен мгновенно оценивать

статистические данные повторной выписки рецептов пациентам с CF, чтобы сразу идентифицировать проблемы соблюдения режима лечения. Данные стратегии стимулируют общение пациентов и медицинских работников, укрепляя их сотрудничество и упрощая принятие клинических решений. Действительно, в недавнем исследовании детей с CF обнаружено, что электронный мониторинг использования ингаляторов способствовал обсуждению пациентом и медицинским работником причин плохого соблюдения режима лечения и его последующей коррекции [15].

Наконец, поведенческие подходы используют методы стимуляции изменения поведения, такие как системы вознаграждений, решение проблем и договорная деятельность. Существует не много данных в поддержку стратегий изменения поведения, таких как жетонные системы вознаграждений и подкрепление сложных режимов лечения [39]. Такие стратегии являются в целом упрощенными, не способными учитывать конкретные базисные лимитирующие факторы, отрицательным образом влияющими на соблюдение режима лечения (например, невозможность найти время, нежелательные побочные эффекты) и дающими кратковременный эффект, который трудно сохранить [40, 41].

Альтернативно существует большая часть данных в поддержку эффективности кратковременных поведенческих вмешательств, таких как решение проблем [37, 42]. При данном подходе подростка и родителей приглашают на встречу, чтобы идентифицировать лимитирующие факторы для соблюдения режима лечения, а затем путем мозгового штурма вырабатывают возможные решения [11, 43]. Данный интерактивный подход повышает мотивацию подростка, и благодаря этому подростки и их семьи становятся настоящими экспертами в лечении их заболевания. Например, подростку, который забывает регулярно принимать ферменты, нужно одно решение, а подростку, который стесняется принимать ферменты в присутствии других, — другое.

Мотивационное вмешательство (МВ) является другой поведенческой стратегией, которая усиливает мотивацию и выдвигает цели непосредственно перед пациентом. Данное воздействие сосредоточено на том, чтобы вызвать у пациента желание изменения, большее чем у медицинского работника [44]. Изменение происходит с большей вероятностью тогда, когда желание изменения сформулировано самим пациентом. МВ полезно при преодолении сопротивления путем принятия амби-

валентности пациента и сотрудничества по постановке целей, которое больше всего ценится пациентом. Соответственно, МВ может быть особенно эффективным для подростков, которые стремятся к независимости и автономии [3]. Хотя исчерпывающее описание МВ находится за пределами рамок этой главы, Duff и Latchford предложили великолепный обзор МВ и его применений к CF. Руководство по методам МВ доступно онлайн в виде бесплатного сайта (www.cfww.org/docs/pub/edition12/12_motivational.pdf) [44].

### 7.1. Рекомендации на основе технологий

Новейшие технологии предлагают уникальные возможности для широкого распространения всевозможных рекомендаций, включая описанные выше. Например, текстовая рассылка является доступным, понятным для подростков методом распространения информации и памяток по лечению для повышения соблюдения режима лечения [45]. Более совершенный подход к соблюдению режима лечения предложен на различных онлайн-ресурсах, которые предоставляют образовательную информацию и различные технические решения для усиления самоконтроля [46]. Подростки, которые обычно имеют большой опыт работы на компьютере, считают такие программы привлекательными и легкими для пользования. В настоящее время проходит рандомизированное контролируемое исследование того, как CF-специфичный социальный сайт в Интернете для подростков влияет на знания, соблюдение режима лечения, социальную поддержку и качество жизни, связанное со здоровьем [47]. Этот веб-сайт (www.cffone.com) включает форумы, образовательные источники и индивидуальные календари лечения. Сайт адаптирован для мобильных устройств.

### 7.2. Модель воздействия на соблюдение режима лечения на клинической основе

Другим потенциально перспективным путем, направленным на формирование навыка и потребности соблюдать режим лечения, является его интеграция со стандартной медицинской помощью. Пациенты с CF наблюдаются на регулярной основе бригадами медицинских работников. В ходе обследования, проводимого обычно ежеквартально, работа по формированию навыков соблюдения режима лечения будет вдвойне эффективной, поскольку будет вестись медицинскими работниками, с которыми у пациента обычно устанавливаются доверительные отношения. Недавно

Quittner et al. разработали метод улучшения соблюдения режима лечения на клинической основе под лозунгом: «Я меняю соблюдение режима лечения и ожидаю большего» (iCARE; от англ. I Change Adherence And Raise Expectations), которое осуществляется членами многопрофильной бригады CF с использованием модели, описанной ниже [34]. iCARE объединяет сильные стороны образовательного, организационного и поведенческого подхода к соблюдению режима лечения, основанного на фактах.

### 7.3. Интерактивная модель персонализированного и совместного лечения — соблюдения режима лечения (IMPAcT-Adherence; от англ. Interactive Model of Personalized And Collaborative Treatment-Adherence)

Данная модель состоит из пяти компонентов:

1) оценка знаний и уточнение информации о лечении заболевания (например, какие продукты питания содержат наибольшее число калорий);

2) оценка навыков лечения пациентов (например: «Покажи мне, как ты пользуешься своим ингалятором Acapella»);

3) предоставление РТР;

4) оценка индивидуальных ограничивающих факторов (то есть ABQ);

5) проведение короткой встречи, решающей поведенческие проблемы и устраняющей ограничивающие факторы (рис. 10).

Первые два действия совершаются ежегодно, их результаты оцениваются в баллах, с помощью которых выявляются и в дальнейшем, в течение года, членами многопрофильной бригады исправляются пробелы в знаниях и недостатки навыков. Остальные три шага повторяют при каждом посещении клиники. Первоначально пациент заполняет ABQ, что облегчает проведение встречи по решению проблем. Затем подросток, родитель и медицинский работник в ходе 10–15-минутного обсуждения определяют лимитирующие факторы соблюдения режима лечения (например, забывание, плотный распорядок дня, побочные эффекты) и голосуют за решение, выбирая самое эффективное. Конечным этапом является создание согласованного решения по РТР в письменном виде, в котором документирован действующий режим лечения, подписанного всеми тремя участниками встречи. Такой документ будет называться поведенческим контрактом.

Данная модель отличается несколькими важными аспектами от программ соблюдения режима лечения, используемых в прошлом. Во-первых, она представляет собой пациент-центрированный подход,

дающий возможность подростку или молодому взрослому выбрать лечение, которому он/она хочет следовать. Оно может отличаться от лечения, выбранного бригадой CF. Подросток на равных участвует в совещании по решению проблем, подписывает решение, вырабатываемое тремя сторонами (подростком, пациентом, медицинским работником), что обеспечивает его вовлеченность и сохранение внимания в процессе совещания. Стороны голосуют за каждое решение («за» или «против»), и рассматривается только решение, за которое проголосовали единогласно; затем подросток выбирает, какое из этих решений он хочет попытаться выполнить. Данный процесс дает подростку ощущение контроля. Во-вторых, такая работа персонализирована двумя путями. Индивидуальный объем знаний и навыков определяет набор сильных и слабых сторон подростка, а медицинские работники могут эти знания и навыки углубить во время каждого приема подростка в клинике. Кроме того, лимитирующие факторы и решения отражают конкретные ценности и стиль жизни подростка (например, он находит время для музыкальных занятий). Наконец, эта работа является совместной. Пациент, семья и медицинский работник вовлечены в командные усилия по улучшению соблюдения режима лечения и обсуждают совместные решения в стиле позитивной коммуникации.

## 8 Выводы

Несмотря на новаторские усовершенствования в разработке эффективных лекарственных средств для CF [1], соблюдение режима лечения остается самой значительной проблемой для наших пациентов. Режим CF является исключительно сложным и занимающим много времени по сравнению с режимом при других хронических патологических состояниях, где показатели соблюдения режима лечения составляют 50% или ниже. Плохое соблюдение режима лечения значительно ограничивает эффективность лечения, приводя к существенной заболеваемости, более ранней смертности и более высоким затратам со стороны здравоохранения. Наиболее перспективным путем оказания влияния на соблюдение режима лечения является интеграция персонализированных рекомендаций в повседневную работу клиник, где пациенты получают медицинскую помощь, где у них установились доверительные отношения с медицинскими работниками и где они чувствуют себя комфортно, принимая совместные решения по преодолению данной проблемы.

**Ссылки**

[1] Ramsey B, Dong Q, Yen K, Elborn J. Efficacy and safety of VX-770 in subjects with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. Pediatr Pulmonol 2011; 46(S34):286–7

[2] 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.

[3] Ernst MM, Johnson MC, Stark LJ. Developmental and psychosocial issues in cystic fibrosis. Pediatr Clin North Am 2011; 58:865–85.

[4] Modi AC, Marciel KK, Slater SK, Drotar D, Quittner AL. The influence of parental supervision on medical adherence in adolescents with cystic fibrosis: developmental shifts from pre to late adolescence. Child Health Care 2008; 37:78–92.

[5] Kettler LJ, Sawyer SM, Winefield HR, Greville HW. Determinants of adherence in adults with cystic fibrosis. Thorax 2002;57:459–64.

[6] Quittner AL, Espelage DL, levers-Landis C, Drotar D. Measuring adherence to medical treatments in childhood chronic illness: considering multiple methods and sources of information. J Clin Psychol Med Settings 2000; 7:41–54.

[7] Rapoff M. Adherence to pediatric medical regimens. 2nd edition. New York: Springer, 2010: 232.

[8] Dunbar-Jacob J, Mortimer-Stephens MK. Treatment adherence in chronic disease. J Clin Epidemiol 2001; 54 (12 Suppl 1):S57-S60.

[9] La Greca AM, Bearman KJ. Adherence to prescribed medical regimens. In: Roberts MC, ed. Handbook of pediatric psychology. 3rd edition. New York: Guilford, 2003:119–40.

[10] Modi AC, Quittner AL. Barriers to treatment adherence for children with cystic fibrosis and asthma: what gets in the way? J Pediatr Psychol 2006;31:846–58.

[11] Quittner AL, Drotar D, levers-Landis C, Slocum N, Seidner D, Jacobsen J. Adherence to medical treatments in adolescents with cystic fibrosis: the development and evaluation of family-based interventions. In: Drotar D, ed. Promoting adherence to medical treatment in chronic childhood illness: concepts, methods, and interventions. Mahwah, USA: Lawrence Erlbaum Associates, 2000: 383–407.

[12] Burrows JA, Bunting JP, Masel PJ, Bell SC. Nebulised dornase alpha: adherence in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2002; 1:255–9.

[13] Daniels T, Goodacre L, Sutton C, Pollard K, Conway S, Peckham D. Accurate assessment of adherence self-report and clinician report vs electronic monitoring of nebulizers. Chest 2011; 140:425–32.

[14] Eakin MN, Bilderback A, Boyle MR Mogayzel PJ, Riekert KA. Longitudinal association between medication adherence and lung health in people with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2011; 10:258–64.

[15] McNamara PS, McCormack P McDonald AJ, Heaf L, Southern KW. Open adherence monitoring using routine data download from an adaptive aerosol delivery nebuliser in children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2009; 8:258–63.

[16] Modi AC, Lim CS, Yu N, Geller D, Wagner MH, Quittner AL. A multi-method assessment of treatment adherence for children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2006; 5:177–85.

[17] Abbott J, Dodd M, Gee L, Webb K. Ways of coping with cystic fibrosis: implications for treatment adherence. Disabil Rehabil 2001; 23:315–24.

[18] Zindani GN, Streetman DD, Streetman DS, Nasr SZ. Adherence to treatment in children and adolescent patients with cystic fibrosis. J Adolesc Health 2006; 38:13–7.

[19] Smith BA, Modi AC, Quittner AL, Wood BL. Depressive symptoms in children with cystic fibrosis and parents and its effects on adherence to airway clearance. Pediatr Pulmonol 2010; 45:756–63.

[20] Quittner AL, Slater S. Parenting stress, depression, and caregiving for young children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol Suppl 2005; 40:180–1.

[21] White T, Miller J, Smith GL, McMahon WM. Adherence and psychopathology in children and adolescents with cystic fibrosis. Eur Child Adolesc Psychiatry 2009; 18:96–104.

[22] DeLambo KE, Ievers-Landis CE, Drotar D, Quittner AL. Association of observed family relationship quality and problem-solving skills with treatment adherence in older children and adolescents with cystic fibrosis. J Pediatr Psychol 2004; 29:343–53.

[23] DiMatteo MR. Social support and patient adherence to medical treatment: a meta-analysis. Health Psychol 2004; 23:207–18.

[24] Modi AC, Lim CS, Driscoll KA, Piazza-Waggoner C, Quittner AL,

Wooldridge J. Changes in pediatric health-related quality of life in cystic fibrosis after IV antibiotic treatment for pulmonary exacerbations. J Clin Psychol Med Settings 2010;17:49–55.

[25] Sawicki GS, Rasouliyan L, McMullen AH et al. Longitudinal assessment of health-related quality of life in an observational cohort of patients with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2011;46:36–44.

[26] Berg JS, Dischler J, Wagner DJ, Raia JJ, Palmershevlin N. Medication compliance — a health-care problem. Ann Pharmacother 1993; 27(9 Suppl): S1–24.

[27] Balkrishnan R. The importance of medication adherence in improving chronic-disease related outcomes — what we know and what we need to further know. Med Care 2005; 43:517–20.

[28] Osterberg L, Blaschke T Adherence to medication. New Engl J Med 2005; 353:487–97.

[29] Sabate E, ed. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003. Available at: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/. Last accessed October 2012.

[30] DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. Med Care 2004; 42:200–9.

[31] Briesacher BA, Quittner AL, Fouayzi H, Zhang J, Swensen A. Nationwide trends in the medical care costs of privately insured patients with cystic fibrosis (CF), 2001–2007 Pediatr Pulmonol 2011; 46:770–6.

[32] Quittner AL, Modi AC, Lemanek KL, Ievers-Landis CE, Rapoff MA. Evidence-based assessment of adherence to medical treatments in pediatric psychology. J Pediatr Psychol 2008; 33:916–36.

[33] Quittner AL, Opipari LC. Differential treatment of siblings: interview and diary analyses comparing two family contexts. Child Dev 1994; 65:800–14.

[34] Quittner AL, Riekert KA, Marciel KK, Kimberg CI, Eakin MN, Zhang J. Adolescent management of CF: gaps in knowledge and treatment skills in the iCARE study. Pediatr Pulmonol 2010; 45(S33):199–200.

[35] Sawicki GS, Kimberg C, Marciel KK, Riekert K, Zhang J, Quittner AL. An assessment of disease-specific knowledge among parents of adolescents with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2010; 45(S33):438.

[36] Kimberg CI, Marciel KK, Riekert KA, Zhang J, Quittner AL. Knowledge of

disease management in adolescents with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2010; 45(S33):447

[37] Wysocki T, Harris MA, Buckloh LM et al. Randomized, controlled trial of behavioral family systems therapy for diabetes: maintenance and generalization of effects on parent-adolescent communication. Behav Ther 2008; 39:33–46.

[38] Savage E, Beirne PV, Chroinin MN, Duff A, Fitzgerald T, Farrell D. Self-management education for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2011; (7):CD007641.

[39] Bernard RS, Cohen LL. Increasing adherence to cystic fibrosis treatment: a systematic review of behavioral techniques. Pediatr Pulmonol 2004; 37:8–16.

[40] Kahana S, Drotar D, Frazier T. Metaanalysis of psychological interventions to promote adherence to treatment in pediatric chronic health conditions. J Pediatr Psychol 2008; 33:590–611.

[41] Drotar D. Psychological interventions in childhood chronic illness. Washington, DC: American Psychological Association, 2006.

[42] Borus JS, Laffel L. Adherence challenges in the management of type diabetes in adolescents: prevention and intervention. Curr Opin Pediatr 2010; 22:405–11.

[43] Wysocki T. Behavioral assessment and intervention in pediatric diabetes. Behav Mod 2006;30:72–92.

[44] Duff AJA, Latchford GJ. Motivational interviewing for adherence problems in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2010; 45:211–20.

[45] Johnson KB, Culpepper D, Scott P, Gordon JS, Harris C. The utility of providing automated medication dose reminders to young children on chronic medication. J Telemed Telecare 2011; 17:387–91.

[46] Davis MA, Quittner AL, Stack CM, Yang MCK. Controlled evaluation of the STARBRIGHT CD-ROM program for children and adolescents with cystic fibrosis. J Pediatr Psychol 2004; 29:259–67

[47] Marciel KK, Saiman L, Quittell LM, Dawkins K, Quittner AL. Cell phone intervention to improve adherence: cystic fibrosis care team, patient, and parent perspectives. Pediatr Pulmonol 2010; 45:157–64.

# ГЛАВА 7

# Проблемы питания подростков, страдающих муковисцидозом

Sandra Perobelli PhD, Sonia Volpi MD
Cystic Fibrosis Center, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Verona, Italy

**Корреспонденция:**
Sandra Perobelli, PhD Centro Fibrosi Cistica
Azienda Ospedaliero-Universitaria Integrata Piazzale Stefani, 1 37126 Verona Italy
Tel: +39–045–8122286
Fax: +39–045–8122042
E-mail: sandra.perobelli@ospedaleuniverona.it

## 1 Введение

Значительное увеличение продолжительности жизни больных муковисцидозом в основном связывают с улучшенным лечебным подходом со значительным акцентом на адектватное обоснованное питание. При CF энергетические потребности высоки, они составляют от 120% до 150% от общерекомендованной пищевой потребности, 35–40% которой должно обеспечиваться жирами.

Выполнение этих диетических рекомендаций довольно проблематично. Исследования в данной области показали, что дети школьного возраста, страдающие CF, недостаточно осознают необходимость поддержания/прибавления массы тела, как их родители, чье осознание необходи-

мости пищевой дисциплины приводит к «насильному кормлению», что впоследствии отрицательно сказывается на семейных взаимоотношениях [1]. Соблюдение диетических рекомендаций может быть даже труднее в подростковом возрасте из-за сложных физических и психологических изменений, склонности к экспериментам и рискованному поведению.

## 2 Потребности в питательных веществах у подростков

Ускоренный рост в подростковом периоде требует больше энергии и питательных веществ [2], чем в любом другом периоде жизни [3]. Эти потребности возрастают по мере увеличения скорости роста, когда на пике этого процесса потребности резко повышаются, практически удваиваются по сравнению с остальными периодами жизни [4].

До пубертатного периода такие потребности являются практически одинаковыми для мальчиков и девочек, но в дальнейшем, с изменением телосложения, возникают и биологические изменения (например, менархе), что влияет на уровень потребности в питательных веществах, определяемый полом [2]. Неспособность потреблять адекватное количество калорий может привести в результате к замедленному половому созреванию и остановить или замедлить рост [2].

У здоровых подростков рекомендуемые нормы потребления (РНП), разработанные Институтом питания, предлагают количественные оценки пищевых рационов для планирования и оценки необходимых рационов питания [5–8]. РНП заменяет и расширяет рекомендуемые полноценные рационы питания (РПРП). РНП содержит четыре категории рекомендаций для референтных показателей питательных веществ (таблица 7.1) и обеспечивает наилучшую оценку потребностей подростков в питательных веществах (таблица 7.2).

В целях индивидуального потребления можно использовать как РНП, так и АУП.

У подростков с CF определение энергетических потребностей более проблематично. Индивидуальные особенности включают различия в нарушениях пищеварения и последующей малабсорбции [9], обострения легочного заболевания [10], функцию легких [11], массу тела без жира [12], пол [8], пубертатный статус [13], генотип CFTR [8, 14], возраст [15] и осложнения, обусловленные CF: заболевание печени или диабет. Рекомендации по количеству суточ-

ного потребления калорий, предложенные научными обществами CF, находятся в интервале от 120% до 150% от рекомендованного уровня здорового населения [16, 17]. Для достижения рекомендованного количества калорий у больных CF требуется высокое потребление жиров (35–40%) [18]. Рекомендованы формулы для вычисления энергетических потребностей детей и подростков с CF от легкой до средней степени тяжести [19], включая формулы из доклада по питанию «Сообщества муковисцидоза», которые включают уровни активности заболевания, функцию легких и степень малабсорбции [20]. Такие формулы можно применять в качестве начальной точки для вычисления энергетических потребностей, но затем количество необходимых калорий следует регулировать на основании количественной прибавки массы тела и роста, скорости прибавления массы тела и роста жировых отложений [15, 17].

**Таблица 7.1.** Категории рекомендаций по потреблению с пищей референтных значений питательных веществ

| |
|---|
| • Рекомендуемые нормы потребления (РНП) |
| Средний уровень суточного потребления питательных веществ, достаточный для удовлетворения потребностей в питательных веществах (97–98%) здоровых пациентов в группе определенного возраста и пола |
| • Адекватный уровень потребления (АУП) |
| Рекомендуемое значение потребления, основанное на наблюдаемых или экспериментально определенных значениях или оценках потребления питательных веществ группой здоровых людей, принимаемой за адекватную — используют при невозможности определить РНП |
| • Максимально переносимое потребление (МПП) |
| Самый высокий уровень суточного потребления питательных веществ, который, вероятно, не несет риск вредного воздействия на здоровье почти для всех пациентов в общей популяции. Если потребление превышает МПП, увеличивается потенциальный риск вредного воздействия |
| • Ожидаемая средняя потребность (EAR; от англ. *Estimated average requirement*) |
| Значение суточного потребления питательных веществ, которое оценивают как удовлетворительное для половины здоровых пациентов в пределах группы определенного возраста и пола — используют для определения адекватности рациона питания для популяций, но не для пациентов |

**Таблица 7.2.** Рекомендации норм потребления (строки, выделенные жирным шрифтом) и Адекватного уровня потребления для подростков [5–8]

| | Рекомендуемое потребление для подростков | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Девочки, девушки, женщины | | | Мальчики, юноши, мужчины | | |
| | 9–13 лет | 14–18 лет | 19–30 лет | 9–13 лет | 14–18 лет | 19–30 лет |
| Энергия (ккал/сутки) | 2071 | 2368 | 2403 | 2279 | 3152 | 3067 |
| Углеводы (г/сутки) | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 |
| Суммарные пищевые волокна (г/сутки) | 26 | 28 | 25 | 31 | 38 | 38 |
| N-6 полиненасыщенный жир (г/сутки) | 10 | 11 | 12 | 12 | 16 | 17 |
| N-3 полиненасыщенный жир (г/сутки) | 1,0 | 1,1 | 1,1 | 1,2 | 1,6 | 1,6 |
| Белок (г/сутки) | 34 | 46 | 46 | 34 | 52 | 56 |
| Витамины | | | | | | |
| A (мкг/сутки) | 600 | 700 | 700 | 600 | 900 | 900 |
| C (мкг/сутки) | 45 | 65 | 75 | 45 | 75 | 90 |
| D (мкг/сутки) | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| E (мкг/сутки) | 11 | 15 | 15 | 11 | 15 | 15 |
| K (мкг/сутки) | 60 | 75 | 90 | 60 | 75 | 120 |
| Тиамин (мг/сутки) | 0,9 | 1,0 | 1,1 | 0,9 | 1,2 | 1,2 |
| Рибофлавин (мг/сутки) | 0,9 | 1,0 | 1,1 | 0,9 | 1,3 | 1,3 |
| Ниацин (мг/сутки) | 12 | 14 | 14 | 12 | 16 | 16 |
| Витамин B6 (мг/сутки) | 1,0 | 1,2 | 1,3 | 1,0 | 1,3 | 1,3 |
| Фолат (мкг/сутки) | 300 | 400 | 400 | 300 | 400 | 400 |
| Витамин B12 (мкг/сутки) | 1,8 | 2,4 | 2,4 | 1,8 | 2,4 | 2,4 |
| Пантотеновая кислота (мкг/сутки) | 4 | 5 | 5 | 4 | 5 | 5 |
| Биотин (мкг/сутки) | 20 | 25 | 30 | 20 | 25 | 30 |
| Холин (мг/сутки) | 375 | 400 | 425 | 375 | 550 | 550 |

# 3 Мониторинг питания

## 3.1. Антропометрические измерения

Точные измерения массы тела (в килограммах) и роста (в метрах) нужно проводить при каждом плановом обследовании [21]. Эти значения следует наносить на диаграмму в целях оценки линейного роста, изменений в питании и для сравнения впоследствии с нормативными значениями [21]. Значения следует выражать либо в процентилях, либо в процентах от нормативных значений для соответствующего возраста, либо в виде стандартного отклонения или баллов Z. Процентное отношение массы тела к росту, массы тела к возрасту и роста к возрасту часто используют при определении статуса питания ребенка, хотя их надежность остается под вопросом [22]. Кроме того, для детей и подростков до 18 лет следует использовать кривые распределения индекса массы тела (ИМТ), чтобы дать более точную интерпретацию статуса питания, особенно у больного с замедленным ростом [21].

## 3.2. Формальная оценка питания

Ежегодно необходимо составлять письменный пищевой дневник и проводить опрос по рациону питания. Дневник должен включать количество потребляемых питательных веществ, прием ферментов (дозу, время и способ приема), количество потребляемых жиров, витаминных и минеральных добавок, дополнительных пероральных и энтеральных смесей, фитотерапию и альтернативные виды терапий [23].

## 3.3. Оценка состояния поджелудочной железы и уровня кишечной абсорбции

У пациентов с недостаточной функцией поджелудочной железы активность расщепления жиров в кишечнике следует проверять ежегодно или чаще, при соответствующих клинических показаниях [24, 25]. Сывороточные уровни жирорастворимых витаминов A, D и E следует измерять ежегодно. Оценку количественного уровня витамина K получают путем измерения протромбинового времени.

## 3.4. Оценка пубертатного периода

Оценка пубертатного периода должна быть стандартизирована, и ее следует проводить ежегодно с 10-летнего возраста. Доказана задержка пубертатного развития у девочек-

подростков с CF, как при недостаточном, так и при соответствующем питании [26].

### 3.5. Установление костного возраста

Установление костного возраста должно быть частью оценки любого ребенка с замедленным ростом или задержкой пубертатного периода. Отставание костного возраста умеренно у большинства больных CF и, по-видимому, увеличивается с возрастом, поскольку возрастает тяжесть легочного поражения [23].

### 3.6. Минеральная плотность костей

Минеральную плотность костей следует оценивать на основании сканирования с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) как части оценки питания у всех больных CF с 10-летнего возраста [27, 28].

## 4 Исследование пищевых предпочтений у подростков с CF

В подростковом периоде больные с CF, как и их ровесники, меняют поведенческую модель на «взрослую» и в отношении здоровья, включая выбор пищи и восприятие модели массы тела и его размера. Что касается массы тела и пищевого поведения, подростки с CF подразделяются на две категории — категория не больных CF, где снижение массы тела считается положительным, и категория больных CF, где приветствуется прибавление массы тела [29]. Исследование этих категорий может быть полезным при решении этого трудного вопроса.

### 4.1. Выбор пищи подростками

Проект HELENA [30] (здоровый образ жизни в подростковом возрасте в Европе; от англ. Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) предоставляет данные по пищевым предпочтениям, физической активности и пищевому поведению европейских подростков.

Практически все подростки знают о важности следования правилам здорового питания, но считают их трудными для выполнения.

Они указывают множество причин, которые могут влиять на их пищевые предпочтения, включающие доступность, удобство, стоимость, влияние ровесников, родителей, чувство голода и проблемы со здоровьем. Тем не менее одной из важ-

нейших причин пищевого выбора являются пищевые предпочтения самих подростков. Вкус, в частности, играет важную роль: проще говоря, подростки не станут есть то, что им не нравится.

### 4.2. Общепринятое «пищевое поведение»

В подробном исследовании [31] описан обычный пищевой рацион и обычное пищевое поведение детей школьного возраста и подростков в США. Результаты этого исследования выявили, что рекомендации по питанию часто не выполнялись, и правилу потребления минимального числа пяти основных групп пищевых продуктов (крупы, овощи, фрукты, молочные продукты, мясо/заменители мяса), рекомендованных пищевой пирамидой Министерства сельского хозяйства США (USDA Food Guide Pyramid), следовали менее 5% молодых людей [32]. Ни одна из девочек ни в одной возрастной группе (9–13, 14–18 лет) не выполняла рекомендаций, и только 2% 9–13-летних мальчиков и 5% 14–18-летних юношей следовали им.

Подростки любят перекусывать (это составляет 25–33% суточного потребления энергии), склонны пропускать прием пищи (34% девушек и 28% юношей в возрасте 14–18 лет; завтрак является чаще всего пропускаемым приемом пищи), питаться вне дома, употреблять продукты быстрого питания и начинать соблюдать «диеты», особенно девушки (таблица 7.3) [33].

Восприятие подростками важности правильного питания было исследовано с использованием опросов в фокус-группах [34]. Многие подростки чувствуют, что здоровое питание не является первоочередной проблемой в подростковые годы: качество их рациона является отра-

**Таблица 7.3.** Учащиеся 9–12 классов средней школы (N=15 349), соблюдавшие диеты ради потери массы тела [33]

| | Девушки (%) | Юноши (%) |
|---|---|---|
| Соблюдали диету для потери массы тела | 59,4 | 26,1 |
| Голодали для потери массы тела | 18,8 | 6,4 |
| Принимали таблетки, порошки или растворы для похудения | 10,9 | 4,4 |
| Принимали слабительные или рвотные средства | 7,5 | 2,2 |

жением их оценки данной проблемы как незначительной для них. Как правило, они знают, что им следует и чего не следует есть, и при этом они осознают некие лимитирующие факторы, такие как недостаток времени («от нас требуют много другого»), неудобство здорового питания («труднее готовить»), недостаток самодисциплины (многие подростки чувствуют, что не обладают достаточной самодисциплиной, чтобы употреблять здоровую пищу) и отсутствие чувства острой потребности («Я буду беспокоиться об этом позже в своей жизни»).

Большинство подростков ориентированы на настоящее и мало беспокоятся о будущем в отношении их собственного здоровья, не ощущают крайней необходимости изменить свое пищевое поведение, поскольку «будущее столь эфемерно». Для большинства долгосрочная польза хорошего состояния здоровья и правильной тактики питания не перевешивает удовольствия от некоторых нездоровых действий [34].

### 4.3. Нетрадиционные схемы пищевого поведения

Подростковый возраст — это возраст экспериментирования и идеализма. Поскольку питание так же наделено символическим значением, его можно использовать как средство самоутверждения и выражения своей индивидуальности и уникальности. Пищевое поведение имеет огромное влияние как на друзей, семью, так и на окружающий мир.

Такие формы питания, как вегетарианство, могут использоваться как путь освоения новых ролей и образа жизни, проверка взрослых ограничений или заинтересованность в глобальных или экологических вопросах.

Многие из действий, которые, по мнению самих подростков, нездоровы, такие как курение, употребление алкоголя и наркотиков, нераздельно связаны с соответствующими возрасту вопросами развития индивидуальности, самооценки, дружбы, независимости и авторитета. Таким образом, отказ от той пищи, которую мы называем «вредной», означает отказ от значительно большего, чем привычек здорового питания.

### 4.4. Сколько и что именно употребляют подростки с CF?

О питании данной возрастной группы известно мало. В исследовании типа случай-контроль изучали различия в питании и в приеме пищи 58 детей и подростков (5–16 лет), разделенных на три возрастные группы (5–8 лет, 9–12 лет и 13–16 лет).

Результаты показали, что потребление калорий увеличивается с возрастом и является значительно более высоким в группах CF, чем в контрольных группах. Прибавление массы тела и роста были нормальными в возрасте от 9 до 12 лет, но снижались с 13 до 16 лет. Потребление жиров в возрасте 13–16 лет было более высоким, чем у здоровых ровесников, но только 29% подростков получали необходимые 40% калорий из жиров. Высокая степень отличий в потреблении калорий (44–163% по оценкам средней потребности) и широкие допустимые границы позволяют предположить более значительные отличия в потреблении питательных веществ участниками исследования в возрасте 13–16 лет [35].

## 5 Выявление и лечение расстройств питания у детей и подростков

Распространенность расстройств питания у детей и подростков за последние годы значительно возросла [36]. За последнее десятилетие число детей и подростков с ожирением резко увеличилось, но вместе с тем усилился и интерес к соблюдению диет и снижению массы тела среди детей и подростков [37, 38]. Эпидемиология расстройств питания постепенно изменилась: возросла распространенность среди молодых мужчин, а также в странах, где расстройства питания обычно были менее распространены [39]. По оценкам, 0,5–1% девочек-подростков в США страдает нервной анорексией и 1–4% переедает. Мужчины поражены в меньшей степени: среди них распространено лишь 5–10% всех случаев расстройств питания.

Глубинная причина нарушений заключается в том, что для большого числа людей с расстройствами питания диагностики нервной анорексии или компульсивного переедания затруднена ввиду отсутствия строгих критериев оценки, как было установлено Руководством по диагностике и статистическому учету психических расстройств (DSM; от англ. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), издание IV [40]. В следующем издании DSM [41–43] подчеркивается тот факт, что по сравнению со взрослыми дети имеют ограниченные вербальные способности, меньшие способности к абстрактному мышлению, осознанию эмоций и сдерживанию своего поведения. Например, опасение прибавления массы тела, искажение образа тела и отрицание необходимых потребностей характерны на протяжении всего подросткового периода [44].

Кроме того, ряд нарушений питания, наблюдаемых в детстве и раннем подростковом периоде, не попадает в диагностические категории «расстройств питания» DSM, и, следовательно, они могут недооцениваться.

Четырьмя наиболее распространенными из них являются следующие расстройства: избирательное питание/разборчивое питание (резко ограниченный диапазон пищевых продуктов и резкий отказ попробовать новые пищевые продукты), пищевая фобия, эмоциональное расстройство с отказом от пищи и первазивный синдром отказа [45].

## 6 Воспринимаемый образ тела и пищевое поведение при CF

В теоретических психологических моделях нарушенное представление о самом себе и об образе своего тела часто считают центральной психопатологией расстройств питания [46]. Подобно другим тяжелым хроническим соматическим заболеваниям, CF характеризуется рядом симптомов, формирующих у больного негативное впечатление о собственном теле (например, проблемы с ростом, кашель, боль в животе, нарушенное пищеварение, рецидивирующие инфекции). Развитие позитивного представления о самом себе и образе тела, при наличии этих проблем, затруднено, особенно по мере того как больные становятся взрослыми [47, 48]. Восприятие больными с CF образа тела отражает культурные приоритеты, такие как относительное негативное восприятие полноты женщин и позитивное восприятие мускул у мужчин.

### 6.1. Половые различия

Молодые женщины с CF склонны переоценивать их массу тела, тогда как молодые мужчины с CF склонны ее недооценивать: в группе с очень большим недостатком массы тела 29% женщин, но только 11% мужчин считают себя нормальными или имеющими избыточную массу тела [49]. Девушки с CF (10 лет — 21 год) сообщили о значительно большей обеспокоенности по поводу заболевания, включающей эмоциональное напряжение, противодействие лечению, низкую самооценку и плохое соблюдение некоторых рекомендаций лечения CF (употребление пищи с высоким содержанием жиров, прием лекарственных средств/таблеток) [50].

### 6.2. Проблемы, связанные с приемом пищи, у подростков с CF

Подростки с CF имеют больше факторов риска, чем описано в литературе,

посвященной нарушениям питания (насильственное кормление в детстве [51], низкая самооценка [52] и жизненные стрессовые факторы, включающие опыт переживания утраты [53]). Это вызывает вопрос, обладают ли молодые люди с CF склонностью к развитию расстройств питания, которые впоследствии ведут к недостаточности питания. В нескольких исследованиях была предпринята попытка решения этого вопроса.

Согласно диагностическим критериям DSM IV, в целом пациенты с CF не проявляют основных признаков нервной анорексии [29, 46, 54, 55]. Тем не менее несколько случаев имеется. Автором Goldbloom [56] описан случай внезапно и быстро развивающейся нервной анорексии у женщины с CF. Кроме того, что это был первый задокументированный случай, в сообщении о котором приведены гипотетические рассуждения о причинах связи между CF и расстройствами питания и указано, как неспособность к диагностике расстройств питания может осложнить медикаментозное лечение. Авторами Gilchrist и Lenney [57] описана 15-летняя девушка с CF, также имеющая искаженные представления об образе тела и страдающая анорексией; и, несмотря на и без того недостаточную массу тела, она была нацелена на потерю еще 6 кг, чтобы иметь «нулевой размер».

В пределах группы атипичных расстройств питания в неконтролируемом 3-годичном исследовании Pumariega et al. [54] выявлено 13 из 108 подростков с CF (10 девушек, 3 юношей; 12 лет — 21 год) с атипичным расстройством питания, характеризующимся значительной потерей массы тела, отказом от пищи, аменореей и искаженным представлением образа тела и функции тела в случае либо нормальной функции желудочно-кишечного тракта, либо адекватной заместительной терапии панкреатическими ферментами. Они также демонстрировали значительные признаки депрессии, связанные с расстройствами питания.

При определении строгих диагностических критериев общепринятые расстройства питания, такие как анорексия или булимия, не преобладают [29, 58, 59]. Тем не менее субклинические уровни нарушения питания оказались повышенными по сравнению с общей популяцией, где 53% подростков с CF сообщают об искаженном отношении к питанию («сдержанность» была наиболее распространенной) по сравнению с 10–47% подростков в общей популяции. Опасение прибавки массы тела и ощущение тучности были отмечены у 15% исследуемых, причем один

участник описывает злоупотребление панкреатическими ферментами, а другой — переедание в течение 2 месяцев, оба по причинам, связанным с формой и/или массой тела. Существенную роль в самооценке играли форма (у 36% исследуемых) и масса тела у (53%) из общей исследуемой популяции [29].

В другом исследовании [60], изучавшем влияние изменений в питании на восприятие и реакцию пациентов на образ тела и пищевые привычки, об избыточном питании сообщали пациенты, получающие энтеральное питание (11%), пациенты, принимающие пероральные калорийные добавки (6%), пациенты контрольной группы с CF (17%) и представители контрольной группы здоровых людей (36%).

Что касается избыточной массы тела и ожирения, в исследовании Великобритании [61], включающем 1869 пациентов с CF (0–18 лет), 18% сообщили об избыточной массе тела и 2,4% — об ожирении. Распространенность ожирения у пациентов с CF в 2002 г. была сравнима с распространенностью избыточной массы тела в общей популяции 20 годами раньше. Авторы пришли к выводу, что на изменение образа жизни (меньшая активность) и принципов питания в общей популяции мог повлиять статус ИМТ в популяции CF.

## 7 Принципы лечения

Регулярная и четкая оценка индивидуальных особенностей в отношении питания, формы и массы тела может быть полезной на начальной стадии идентификации риска нарушения питания. Проверочные вопросы о форме питания и образе тела следует задавать всем детям предподросткового и подросткового возраста. В руководствах Bright Futures приведены примеры данных вопросов подросткам различного возраста [62]. Любые данные, относящиеся к обеспокоенности массой тела, неправильному питанию или установке на потерю массы тела, требуют дополнительного внимания, как и первичная или вторичная аменорея или неспособность достичь соответствующего прибавления массы тела или роста у детей. Большинство девочек-подростков обеспокоены избыточной массой тела, и многие могут питаться неправильно; большинство этих девочек не страдают расстройством питания. С другой стороны, отказ от пищи у подростков не исключает возможность такого расстройства. Косвенная информация от родителей может помочь идентифицировать аномальное отношение к питанию или пищевое поведение. Частое самостоятельное взвешивание среди

подростков связано с более низкой удовлетворенностью своим телом: подростков не следует стимулировать к частому самостоятельному взвешиванию [63].

Оценка ограничивающих факторов по питанию, воспринимаемых подростками, а также их отношения, мнения и поведения способствует правильному проведению лечения. Выявление «пропусков приема пищи», особенно распространенных у подростков, и понимание причин этого важно для планирования и адекватной корректировки питания. Если близкие люди подростка (например, мать, друзья) смогут научить его выявлять и анализировать нездоровое отношение к питанию, это может стать полезной стратегией формирования здоровой культуры питания [64].

Подростки нуждаются в формировании такой культуры, сориентированной в первую очередь на знание «пищи, которую нужно употреблять», а уже потом — «пищи, которую нужно исключать», а также на понимании, какие меры контроля массы тела целесообразны. Эффективные и детализированные с учетом возраста инструкции по питанию представляют огромную важность для подростков. Leverton [65] указывает, что часто подросткам говорят, что хорошее питание означает «есть то, что не нравится, потому что это полезно». Правильнее было бы учить просто «хорошо есть, потому что это поможет сделать то, что ты хочешь сделать, и стать таким, каким ты хочешь стать». Подростки ориентированы на настоящее и не обеспокоены тем, как их питание повлияет на них в последующие годы. Тем не менее они хотели бы иметь много энергии, поддерживать здоровую массу тела и хорошо выглядеть, успевать в школе и заниматься спортом. Хотя подросткам необходимо осознавать долгосрочный риск, связанный с неправильным рационом питания, и долгосрочные преимущества здорового питания, сосредоточенность на краткосрочных или мгновенных преимуществах всегда будет для них более привлекательной.

Наконец, должно быть обеспечено специальное психосоциальное вмешательство при подозрении на нарушение/расстройство питания.

## 8 Выводы

Питание остается проблемой при лечении пациентов с CF. В прошлом цель состояла в том, чтобы обеспечить адекватное количество калорий, чтобы улучшить выживаемость. В наше время фокус сдви-

нулся в направлении оптимизации потребления питательных веществ в целях стимуляции нормального роста и статуса питания и избегания выраженных и скрытых дефицитов питательных веществ [66].

Имеются данные в поддержку четко определенных рекомендаций по питанию [16, 17, 21, 23]. Применение энтеральных добавок для повышения калорийности и количества белка дало противоречивые результаты [67, 68]. Необходимы дополнительные усилия для решения этих проблем [25]. Когда уделяется внимание индивидуальным энергетическим потребностям и статусу питания, недостаточное питание можно предупреждать или корректировать. У подавляющего большинства пациентов можно достичь нормальной массы тела и нормального питания посредством рационального применения нормального высокоэнергетического рациона.

Неоднократно доказано, что вмешательство в поведение в сочетании с обучением правильному питанию дает клинически и статистически значимое повышение суточного потребления калорий и массы тела [69, 70]. Этот вид вмешательства более эффективен, чем стандартное лечение для детей в возрасте 4–12 лет [71]. Также показано, что применение стандартизованного подхода к оценке питания и лечения приводит к значительному улучшению результатов питания пациентов с CF в возрасте от 2 до 22 лет [72]. Если медицинский работник выявлял проблемы поведения и питания, детский психолог оценивал семью и наблюдал за конкретными ограничивающими факторами, которые могут отрицательно влиять на соблюдение ребенком назначений по поведению и питанию. Родители и семьи получали рекомендации по коррекции поведения и индивидуализированное обучение правильному питанию.

## Ссылки

[1] Starck L, Powers SW. Behavioural aspects of nutrition in children with cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2005; 11:539–42.

[2] Stang J, Story M, eds. Guidelines for adolescent nutrition services. Minneapolis, MN: Center for Leadership, Education and Training in Maternal and Child Nutrition, Division of Epidemiology and Community Health, School of Public Health, University of Minnesota, 2005.

[3] Story M. Nutritional requirements during adolescence. In: McAnarney ER, Kreipe RE, Orr DP Comerci GD, eds. Textbook of adolescent medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 75–82.

[4] Forbes GR. Nutrition and growth. In: McAnarney ER, Kreipe RE, Orr DP Comerci GD, eds. Textbook of adolescent medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 68–74.

[5] Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, DC: National Academy of Sciences, 2001.

[6] Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, DC: National Academy Press, 1997.

[7] Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietar Reference Intakes, Panel on Folate Other B Vitamins and Choline, Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline; a report. Washington, DC: National Academy Press, 2000.

[8] Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients and Interpretation and Uses of DRIs, Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. Washington, DC: National Academy Press, 2000.

[9] Allen JR, McCauley JC, Selby AM et al. Differences in resting energy expenditure between male and female children with cystic fibrosis. J Pediatr 2003; 142:15–19.

[10] Reilly JJ, Ralston JM, Paton JY et al. Energy balance during acute respiratory exacerbation in children with cystic fibrosis. Eur Respir J 1999; 13:804–9.

[11] Fried MD, Durie PR, Tsui LC et al. The cystic fibrosis gene and resting energy expenditure. J Pediatr 1991; 119:913–16.

[12] Stallings VA, Tomezsko JL, Schall JI et al. Adolescent development and energy expenditure in females with cystic fibrosis. Clin Nutr 2005; 24:737–45.

[13] Barclay A, Allen JR, Blyler E et al. Resting energy expenditure in females with cystic fibrosis: is it affected by puberty? Eur J Clin Nutr 2007; 61:1207–12.

[14] Magoffin A, Allen JR, McCauley J et al. Longitudinal analysis of resting energy expenditure in patients with cystic fibrosis. J Pediatr 2008; 152:703–8.

[15] Bines JE, Truby HD, Armstrong DS et al. Energy metabolism in infants with cystic fibrosis. J Pediatr 2002; 140:527–33.

[16] Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. J Am Diet Assoc 2008; 108:832–9.

[17] Australasian clinical practice guidelines for nutrition in cystic fibrosis. 2005. Available at: http://www.cysticfibrosis.org.au/pdf/CF_Nutrition_Guidelines.pdf. Accessed October 2012.

[18] Borowitz D, Baker RD, Stallings V Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 35:246–59.

[19] Trabulsi J, Ittenbach RF, Schall JI et al. Evaluation of formulas for calculating total energy requirements of preadolescent children with cystic fibrosis. Am J Clin Nutr 2007; 85:144–51.

[20] Ramsey BW, Farrell PM, Pencharz P Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. Am J Clin Nutr 1992; 55:108–16.

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

[22] Poustie VJ, Watling RM, Ashby D et al. Reliability of percentage ideal weight for height. Arch Dis Child 2000; 83:183–4.

[23] Kerem E, Conway S, Elborn S et al. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus J Cyst Fibros 2005; 4:7–26.

[24] Littlewood JM, Wolfe SP Control of malabsorption in cystic fibrosis. Paediatr Drugs 2000; 2:205–22.

[25] Walters MP Kelleher J, Gilbert J et al. Clinical monitoring of steatorrhoea in cystic fibrosis. Arch Dis Child 1990; 63:99–102.

[26] Johannesson M, Gottlieb C, Hjelte L. Delayed puberty in girls with cystic fibrosis despite good clinical status. Pediatrics 1997; 99:29–34.

[27] 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.

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

[29] Shearer JE, Bryon M. The nature and prevalence of eating disorders and eating disturbance in adolescents with cystic fibrosis. J Royal Soc Med 2004; 97 Suppl 44:36–42.

[30] Moreno LA, Gonzales-Gross M, Kersting M et al. on behalf of the HELENA Study Group. Assessing, understanding and modifying nutritional status, eating habits and physical activity in European adolescents: The HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) Study. Public Health Nutr 2007; 11:288–99.

[31] Story M, Stang J. Understanding adolescent eating behaviors. In: Stang J, Story M, eds. Guidelines for adolescent nutrition services. Minneapolis, MN: Center for Leadership, Education and Training in Maternal and Child Nutrition, Division of Epidemiology and Community Health, School of Public Health, University of Minnesota, 2005: 9–19.

[32] Gleason P Suitor C. Children's diets in the mid-1990s: dietary intake and its relationship with school meal participation. Special nutrition programs; report no. CN-01-CD1. Alexandria, VA: US Department of Agriculture, Food and Nutrition Service, 2001. Available at: http://www.fns.usda.gov/Ora/menu/Published/CNP/FILES/ChilDiet.pdf. Accessed October 2012.

[33] Kann L, Kinchen SA, Williams BT et al. Youth risk behavior surveillance — United States, 1999. MMWR CDC Surveill Summ 2000; 49(5):1–32.

[34] Neumark-Sztainer D, Story M, Perry C, Casey MA. Factors influencing food choices of adolescents: findings from focus-group discussions with adolescents. J Am Diet Assoc 1999; 99:929–37.

[35] White H, Wolfe SP Foy J, Morton A, Conway SP Brownlee KB. Nutritional intake and status in children with cystic fibrosis: does age matter? J Ped Gastroenterol Nutr 2007; 44:116–23.

[36] Rosen DS, The Committee on Adolescence. Clinical report — Identification and management of eating disorders in children and adolescents. Pediatrics 2010; 126:1240–63.

[37] Kohn M, Booth M. The worldwide epidemic obesity in adolescents. Adolesc Med 2003; 14:1–9.

[38] Goosens L, Braet C, Bosmans G, Decaluwc V. Loss of control over eating in pre-adolescent youth: the role of attachment and self-esteem. Eat Behav 2011; 12:289–95.

[39] Agency for Healthcare Research and Quality. Eating disorders sending more Americans to the hospital. AHRQ News and Numbers. April 1, Available at: www.ahrq.gov/ news/ nn/nn040109.htm. Accessed October 2012.

[40] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition, Text Revised. Washington, DC: APA, 2001.

[41] Hedebrand J, Bulik CM. Critical appraisal of the provisional DSM-5criteria for anorexia nervosa and an alternative proposal. Int J Eat Disord 2011; 44:665–78.

[42] Bravender T, Bryant-Waugh R, Herzog D et al. Classification of eating disturbances in children and adolescents: proposed changes for the DSM-V. Eur Eat Disorders Rev 2010; 18:79–89.

[43] Rome ES. Eating disorders in children and adolescents. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2012; 42:28–44.

[44] Boyer T. The development of risk-taking: a multi-perspective review. Dev Rev 2006; 26:291–345.

[45] Bryant-Waugh R, Lask B. Overview of eating disorders. In: Lask B, Bryant-Waugh R, eds. Eating disorders in childhood and adolescence. 3rd edition. Hove, UK: Routledge, 2007: 35–50.

[46] Fairburn C, Cooper Z, Shafran R. Cognitive behaviour therapy for eating disorders: a "transdiagnostic" theory and treatment. Behav Res Ther 2003; 41:509–28.

[47] Abbott J, Conway S, Etherington C et al. Perceived body image and eating behaviour in young adults with cystic fibrosis and their healthy peers. J Behav Med 2000; 23:501–17.

[48] Truby H, Paxton SJ. Body image and dieting behaviour. Pediatrics 2001; 107:1–7.

[49] Walters S. Sex differences in weight perception and nutritional behaviour in adults with cystic fibrosis. J Hum Nutr Diet 2001; 14:83–91.

[50] Patterson JM, Wall M, Berge J, Milla C. Gender differences in treatment adherence among youth with cystic fibrosis: development of a new questionnaire. J Cyst Fibros 2008; 7:154–64.

[51] Sanders MR, Turner KM, Wall CR, Waugh LM, Tully LA. Mealtime behaviour and parent-child interaction: a comparison of children with cystic fibrosis, children with feeding problems and non-clinic controls. J Pediatr Psychol 1997; 22:881–900.

[52] Sawyer S, Rosier MJ, Phelan PD, Bowes G. The self-image of adolescents with cystic fibrosis. J Adolesc Health 1995; 16:204–8.

[53] Jelalian E, Mulvihill M, Opiparim L et al. Inadequate oral intake in cystic fibrosis: the role of parent-child interactions. Paper presented at the Florida Conference on Child Health Care psychology, Gainesville, Florida 1995.

[54] Pumariega AJ, Pursell J, Spock A, Jones JD. Eating disorders in adolescents with cystic fibrosis. J Am Acad Child Psychiatry 1986; 25:269–75.

[55] Raymond NC, Chang PN, Crow SJ et al. Eating disorders in patients with cystic fibrosis. J Adolesc 2000; 23:359–63.

[56] Goldbloom DS. Anorexia nervosa and cystic fibrosis: a case report. Int J Eat Disord 1988; 7:433–7.

[57] Gilchrist FJ, Lenney W. Distorted body image and anorexia complicating cystic fibrosis in an adolescent. J Cyst Fibros 2008; 7;437–9.

[58] Duff AJ, Wolfe SP Dickson C, Conway SP Brownlee KG. Feeding behaviour problems in children with cystic fibrosis in the UK: prevalence and comparison with healthy controls. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 36:443–7.

[59] Bryon M, Shearer J, Davies H. Eating disorders and disturbances in children and adolescents with cystic fibrosis. Children's Health Care 2008; 37:67–77.

[60] Abbott J, Morton AM, Musson H et al. Nutritional status, perceived body image and eating behaviours in adults with cystic fibrosis. Clin Nutr 2007; 26:91–9.

[61] Kastner-Cole D, Palmer CNA, Ogston SA, Mehta A, Mukhopadhyay S. Overweight and obesity in AF508 homozygous cystic fibrosis. J Pediatr 2005; 147:402–4.

[62] Hagan JF, Shaw JS, Duncan PM, eds. Bright futures: guidelines for health supervision of infants, children, and adolescents. 3rd edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2008.

[63] Friend S, Bauer KW, Madden TC, Neumark-Sztainer D. Self-weighing among adolescents: associations with body mass index, body satisfaction, weight control behaviors, and binge eating. J Am Diet Assoc 2011; 112:99–103.

[64] Pearson N, Williams L, Crawford D, Ball K. Maternal and best friends' influences on meal-skipping behaviours. Br J Nutr 2012; 31:1–7.

[65] Leverton RM. The paradox of teen-age nutrition. J Am Diet Assoc 1968; 53:13–16.

[66] Michel SH, Maqbool A, Hanna M et al. Nutrition management of pediatric patients who have cystic fibrosis. Pediatr Clin North Am 2009; 56:1123–41.

[67] White H, Morton AM, Peckham DG et al. Dietary intakes in adult patients with cystic fibrosis — do they achieve guidelines? J Cyst Fibros 2003; 3:1–7.

[68] Poustie VJ, Russell JE, Watling RM et al. Oral protein energy supplements for children with cystic fibrosis: CALICO multicentre randomized controlled trial. BMJ 2006; 332:632–6.

[69] Stallings VA, Starck LJ, Robinson KA, Feranchak AP Quinton Hb. Evidence- based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. J Am Diet Assoc 2008; 108:832–9.

[70] Powers SW, Jones JS, Ferguson KS, Piazza-Waggoner C, Daine C, Acton JD. Randomized clinical trial of behavioural and nutritional

treatment to improve energy intake and growth in toddlers and preschoolers with cystic fibrosis. Pediatrics 2005; 116:1442–50.

[71] Starck LJ, Opipari-Arrigan L, Quittner AL, Bean J, Powers SW. The effects of an intensive behaviour and nutrition intervention compared to standard of care on weight outcomes in CF Pediatr Pulmonol 2011; 46:31–5.

[72] Leonard A, Davis E, Rosenstein BJ et al. Description of a standardized nutrition classification plan and its relation to nutritional outcomes in children with cystic fibrosis. J Pediatr Psychol 2010;35:6–13.

# ГЛАВА 8

# Половые и репродуктивные проблемы у подростков с CF

Barbara Messore MD[a], Alessia Grande PsyD[a], Carlo Albera MS[b], Giorgio Scagliotti MD[b]

[a]Adult Cystic Fibrosis Center Orbassano-Torino, University Hospital San Luigi Gonzaga, Orbassano, Italy

[b]Clinical and Biological Sciences Department, San Luigi Gonzaga Medical School — University of Turin, University Hospital San Luigi Gonzaga, Orbassano, Italy

**Корреспонденция:**

Barbara Messore, MD Adult Cystic Fibrosis Center AOU San Luigi Regione Gonzole 10 Orbassano (TO) 10034 Italy
Tel: +39–339–1413333 — +39–011–9026770
Fax: +39–011–9026770
E-mail: barbara.messore@gmail.com

## 1 Половые и репродуктивные проблемы у подростков

Подростковый возраст является таким периодом жизни человека, который характеризуется динамическим развитием, где изменения происходят в каждом аспекте жизни — в комплексном взаимодействии между биологическими, физическими, психосоциальными и культурными факторами. Подростковый возраст является временем освоения мира, приобретения независимости от родителей и взрослых в целом, установления взаимоотношений с ровесниками обоих полов и принятия решений, которые будут формировать индивидуальность и будущее здоровье. Эти изменения происходят в течение подросткового периода и продолжаются на протяжении взрослой жизни.

Подростковый возраст является временем эмоционального развития и формирования полового поведения. Сексуальность включает в себя множество задач развития, которые приходится решать молодым людям: утверждение гендерной идентичности, переоценка образа тела, построение самооценки, проверка сексуальной роли и следование познавательным инстинктам [1]. Развитие подростковой сексуальности представляет собой комплексное явление, успех которого вносит значительный вклад в приспособляемость к взрослому возрасту. Важно, что подростковый сексуальный опыт часто мотивирован обстоятельствами и давлением (например, внешним давлением со стороны ровесников и окружения), а не принятием зрелого решения; начало сексуальных отношений происходит в более раннем возрасте, и рискованное поведение находит отражение в многочисленных случаях заражения инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), нежелательной беременности и применения экстренной контрацепции [2].

Подростки часто не знают об этих рисках и имеют недостаточно знаний в отношении сексуального здоровья. Кроме того, нередко они затрудняются озвучить эти проблемы. Соответственно, многостороннее сексуальное образование помогает отсрочить начало половой жизни и сохранить сексуальное здоровье, которое также означает репродуктивное здоровье. Обеспечивая надлежащую педагогическую поддержку, мы можем предложить молодым людям путь к достижению и сохранению и того, и другого.

## 2 Половые и репродуктивные проблемы у подростков с CF

Успехи в лечении муковисцидоза и его контроле привели в результате к значительному увеличению продолжительности жизни у пациентов с этим заболеванием. В наши дни у подростков с CF гораздо больше возможностей для улучшения физического здоровья и увеличения продолжительности жизни. Следовательно, проблемы сексуального и репродуктивного здоровья (СРЗ) становятся все более релевантными как для пациентов, так и для их семей. Молодые люди с CF могут иметь нормальную половую жизнь и стать родителями [3, 4].

Все подростки считают проблемы сексуальности запутанными, вызывающими смущение, волнующими, но подростки с хроническим заболева-

нием испытывают дополнительный стресс, который может влиять на их психосоциальное здоровье [5, 6]. Вопросы СРЗ часто мало обсуждаются или даже игнорируются при общении с молодыми людьми с хроническим прогрессирующим заболеванием, поскольку как лечение, так и наблюдение, осуществляемое медицинскими работниками, сосредоточено на стабилизации заболевания и на выживании [7, 8].

Подростки с CF имеют половые контакты и так же подвергаются рискам ИППП и незапланированной беременности, как и другие подростки [7, 9, 10]. Однако, в противовес здоровым ровесникам, им приходится сталкиваться с особыми проблемами, которые могут дополнительно влиять на их сексуальное здоровье: замедленный пубертатный период, беспокойство по поводу физических отличий, отсутствие достаточной информации и знаний о половом развитии при CF, проблемы детородной функции (бесплодие у мужчин), наследственная передача, влияние состояния здоровья на беременность, заболеваемость и сокращенная продолжительность жизни, «зависимые» отношения с родителями и гиперопека с их стороны [11].

Решение проблем СРЗ означает следование рекомендациям качества жизни и избегания стрессовых ситуаций, которые могут усилить беспокойство за здоровье. К сожалению, информация часто предоставляется слишком поздно, когда уже фрустрация является сформировавшимся состоянием как у подростков с CF, так и у их родителей. Это может объясняться затруднениями, которые ощущают подростки и медицинские работники при обсуждении сексуальности, и недостаточными навыками медицинских работников при обсуждении вопросов СРЗ [12, 13]. Кроме того, у медицинских работников, лечащих CF, нет стандартных руководств, касающихся выбора подходящего момента и содержания обсуждений СРЗ, хотя несколько рекомендаций было опубликовано [10].

### 2.1. Пубертатный период

Периодизация пубертатного периода определяется физиологическим и социальным развитием. Действительно, многие подростки с CF имеют проблемы с восприятием своего тела в связи с задержкой скачка пубертатного роста, и осознание своего отличия от ровесников может стать стрессовым и болезненным ударом по самооценке.

Как женщины, так и мужчины с CF переживают задержку начала пубертатного периода по сравне-

нию со здоровыми ровесниками, где средняя задержка составляет 1 год у женщин и 1,5 года у мужчин [14]. Этиология этого феномена оказывается комплексной и многофакторной. Полученные данные позволяют предположить корреляцию с недостаточным питанием, а также с тяжестью заболевания легких, хотя эта задержка все же существует, несмотря на интенсивное лечение, приводящее к хорошему клиническому состоянию и достаточному статусу питания [15, 16].

Johannesson et al. предположили прямую роль мутантного гена CFTR (регулятора трансмембранной проводимости CF), приводящую в результате к нарушению секреции гонадотропин-высвобождающего гормона и к последующей задержке «пубертатных» уровней половых гормонов [15, 17]. Клиническим исследованием недавно доказана корреляция между менархе при CF и мутациями CFTR [16], а также подтверждено на мышиной модели CF, в которой гомозиготные животные по F508del проявляли задержку начала пубертатного периода [18].

Другая теория соотносит задержку пубертатного периода с повышенными затратами энергии в покое, которые могут быть более высокими у женщин с CF по сравнению как с контрольными женщинами, так и с мужчинами с заболеванием [19]. Эта гипотеза не подтвердилась недавними исследованиями, в результате которых выяснилось, что затраты энергии в покое у женщин с CF могут не зависеть от статуса менархе [20].

### 2.2. Физические особенности у женщин

Хотя женщины с CF имеют анатомически нормальные репродуктивные пути и нормальную половую функцию, несколько участков женских репродуктивных путей поражено дефектным белком CFTR [3, 9]. Есть гипотеза, что экспрессия CFTR в гипоталамусе может приводить в результате к аномальной экспрессии гонадотропин-высвобождающего гормона, которая, в свою очередь, приводит к нарушению регуляции нейроэндокринной гормональной секреции и задержке полового созревания [21]. Кроме того, поскольку большая часть женских репродуктивных путей выстлана эпителиальными клетками, нарушенная функция CFTR может, возможно, модифицировать секрецию половых путей [9].

Уровни эстрогена могут также влиять на заболевание CF и быть вовлечены в трансэпителиальный ионный транспорт, что объясняет как менструальные изменения, так

и изменения функции легких женщин детородного возраста [22].

Лишь малая часть женщин с CF имеют сниженную детородную функцию или бесплодие. Это могло бы быть связано с реологическими характеристиками слизи, выделяемой шейкой матки, в которой может отсутствовать повышенное содержание воды, которое обычно следует за эстрогенной стимуляцией во время овуляции [23]. Кроме того, изменение маточной секреции бикарбоната может препятствовать способности спермы оплодотворять ооцит [24]. Другими возможными причинами сниженной детородной функции у женщин с CF могут быть следующие причины: слабый статус питания и тяжелое нарушение функции легких, высокие уровни системного воспаления и долгосрочная терапия стероидами, включающая нарушение овуляции.

Несмотря на это, все больше женщин с CF беременеют, и установлено, что у женщин с хорошо стабилизированным заболеванием CF беременность протекает нормально и рождаются здоровые дети [3].

Другими релевантными причинами являются следующие: чувствительность к вульвовагинальному кандидозу, обусловленному лечением антибиотиками, и стрессовое недержание мочи, которое может появиться даже в молодом возрасте [9].

### 2.3. Физические изменения у мужчин

Мужские половые пути оказываются более чувствительными к дисфункции CFTR, чем любой другой орган, вовлеченный в CF [25]. Почти все мужчины с CF бесплодны в связи с аномальным развитием мезонефрического участка половых путей. Двухсторонняя закупорка или отсутствие семявыносящего протока вызывает азооспермию, причем атрофия или отсутствие семенных пузырьков ведет к низкому объему эякулята [26].

Несмотря на эти аномалии, которые не могут быть скорректированы хирургическим путем и не связаны с общим клиническим состоянием, мужчины с CF могут иметь нормальные половые отношения [26]. Вспомогательные репродуктивные технологии с применением микрохирургической аспирации сперматозоидов из эпидидимиса или семенника и оплодотворения ооцита in vitro с помощью интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов неоднократно и успешно применены у мужчин с CF [28], несмотря на возможную роль белка CFTR в сперматогенезе или созревании сперматозоидов [29].

## 3 Информирование подростков об обусловленных CF половых и репродуктивных проблемах

Медицинским работникам необходимо признать, что СРЗ является деликатной темой для многих подростков, причем лишь очень малая их часть обращается с вопросами. Родители играют ключевую роль в процессе информации/обучения, но их знания часто являются неполными или неточными. Ответственность за обучение СРЗ, следовательно, должна лежать на профессиональных медицинских работниках [10].

Информирование и активные обсуждения того, как CF может влиять на физическое, эмоциональное и межличностное развитие, должны быть начаты рано и отрегулированы в соответствии с возрастом подростка. Рекомендуется открытый, личный и не навязывающий моральные принципы диалог между пациентом и врачом, а также эмоциональная поддержка и готовность обсуждать новые вопросы по мере их возникновения. Должны тщательно учитываться способности, знания, желания и права подростка, а конфиденциальность и приватность должны быть гарантированы (таблица 8.1).

### 3.1. Содержание информации

Качество и количество информации по вопросам СРЗ может значительно различаться в зависимости от пола пациентов, а также от центра CF и страны. Часто информация для подростков и родителей является неполной [10]. Недостаточная или некорректная информация может привести к превратному представ-

**Таблица 8.1.** Принцип обучения подростков с муковисцидозом методам сохранения сексуального и репродуктивного здоровья

- Проактивное обсуждение с подростками (важность участия родителей)
- Позитивный и поддерживающий подход, адаптированный к возрасту пациентов
- Эмоциональная поддержка
- Обсуждение, обычно повторяемое при последующем визите
- Открытый диалог и подход, не навязывающий моральных принципов
- Исчерпывающая информация по вопросам безопасного секса (о рискованном сексуальном поведении и о контрацепции)
- Обязательная конфиденциальность

лению и неправильной интерпретации, например к путанице между мужским бесплодием и импотенцией или мнению, что бесплодие означает, что мужчины не нуждаются в использовании презервативов, что, таким образом, повышает риск ИППП [8, 30].

Необходимые вопросы для обсуждения: опыт подростка с хроническим состоянием (задержка пубертатного периода, заниженная оценка собственного я, склонность к рискованному поведению), специфичная для пола репродуктивная физиопатология при CF, поведенческие аспекты сексуальности при CF, контрацепция при CF, надежда на будущее материнство или отцовство, возможности проведения вспомогательной репродуктивной технологии и генетическая значимость CF (таблица 8.2) [10].

### 3.2. Предпочтительный источник информации

Пациенты с CF считают своих медицинских работников — специалистов по CF важным источником информации, особенно в подростковом возрасте. Хотя мальчики-подростки сообщают, что впервые услышали о вопросах СРЗ из ряда других источников [8], они, по-видимому, приветствуют их обсуждение с персоналом клиники CF и с родителями и, скорее, не информированы о бесплодии другими пациентами или друзьями [8, 30].

Девочки-подростки также сообщают о потребности обсуждения вопросов СРЗ с бригадой медицинских работников CF [12, 31], но они часто чувствуют, что знания медицинских работников CF о выборах контрацепции несовременны, что подчеркивает потребность во включении в многопрофильную бригаду CF гинеколога, имеющего квалификацию и в вопросах CF [32].

Подростки также ценят родителей как важный источник информации. К сожалению, опубликованные данные позволяют предположить, что часто родители не являются надлежащим образом и корректно информированными: только 23% родителей понимает проблемы, связанные с женской детородной способностью, и 44% считает, что мужчины с CF обладают нормальной фертильностью [31]. Однако 95% родителей желают быть первым человеком, информирующим своего ребенка о таких вопросах, или просят включить их в процесс обучения [12, 31]. Письменная текущая информация может быть полезна при обсуждении вопросов СРЗ с подростками с CF [12, 30, 31, 33].

**Таблица 8.2.** Ключевые пункты информации и образовательной поддержки по вопросам сексуального и репродуктивного здоровья для подростков с муковисцидозом

| В работе с юношами следует: | В работе с девушками следует: |
|---|---|
| • Информировать о том, что в большинстве случаев (95–98%) мужчины с CF бесплодны (неспособны к самостоятельному оплодотворению без медицинского вмешательства в оплодотворение, поскольку эякуляторная жидкость не содержит сперматозоиды) | • Информировать о том, что они, вероятно, обладают детородной способностью |
| • Информировать о том, что они не имеют или не будут иметь эректильной дисфункции и что CF не препятствует половой активности | • Предложить выбор контрацептивов, подходящих для подростка |
| • Информировать о низком объеме эякулята | • Советовать использование презервативов для предупреждения инфекций, передаваемых половым путем |
| • Информировать о том, что сперматогенез, вероятно, является нормальным | • Проводить обучение, мониторинг и лечение вагинальных дрожжевых инфекций |
| • Предложить анализ семенной жидкости | • Оценить и окончательно вылечить недержание мочи |
| • Советовать использовать презервативы для предупреждения инфекций, передаваемых половым путем (даже если они бесплодны) | • Дать надежду на будущую беременность |
| • Проводить обучение, мониторинг и лечение половых дрожжевых инфекций | • Давать советы по поводу важности планируемой беременности (важности функции легких, оптимального контроля и стабильности заболевания, возможные отрицательные действия лекарственных средств, применяемых для лечения CF, на здоровье и развитие плода) |
| • Дать надежду на будущее отцовство<br>• Информировать о том, что генетическое консультирование доступно и рекомендовано | • Информировать о том, что генетическое консультирование доступно и рекомендовано |

### 3.3. Время предоставления информации

Наиболее подходящий возраст для обсуждения данных вопросов СРЗ может быть разным. Для мальчиков-подростков с CF наиболее подходящий возраст обсуждения бесплодия и предложения сделать анализ семенной жидкости еще является спорным, как и необходимость и время начала соответствующего образования. Реакция мужчины на знание о бесплодии с возрастом изменяется: те, кого проинформировали в более молодом возрасте, вероятно, имели менее негативную реакцию в этот момент, чем те, кого проинформировали в более старшем возрасте, но, как ожидалось, первые сообщали об изменении своего отношения к этой информации со временем, особенно при планировании отцовства [8]. Анализ семенной жидкости следует обсуждать и предлагать на протяжении всего подросткового периода и молодого взрослого возраста, принимая во внимание зрелость и этап развития пациента.

Информация для родителей должна быть предоставлена как можно раньше, по меньшей мере в течение первых 2 лет после диагностики [10]. Большинство родителей выражают желание получать больше информации, когда их ребенок находится в возрасте около 10 лет, чтобы чувствовать уверенность в том, что их ребенок может правильно понять и осмыслить эту информацию [12, 34]. Родители склонны обсуждать вопросы со своими сыновьями в более раннем возрасте, чем начинают эти обсуждения врачи — специалисты по CF (13,2 года по сравнению с 17,2 годами) [8].

Раннее обсуждение с подростками показано в педиатрической практике [35]; позже, во взрослом возрасте, репродуктивные возможности должны снова обсуждаться более обширно. Авторами Sawyer et al. обнаружено, что мужчины были редко проинформированы профессиональными медицинскими работниками о бесплодии раньше 15-летнего возраста [8]. В других исследованиях сообщают, что большинство мужчин считает целесообразным получить эту информацию раньше, чем это делают в настоящее время, предпочтительно в раннем подростковом возрасте [13, 33, 35]. Предупредительное обсуждение СРЗ рекомендуется вести как с родителями, так и с подростками, но данный вид информации представляет собой динамический процесс, и консультация по этим вопросам должна повторяться с определенной регулярностью. Большинство профессиональных медицинских работ-

ников называет возраст 13–14 лет лучшим для обсуждения вопросов бесплодия с пациентами мужского пола [34]. Этот же возраст, 13–14 лет, считается лучшим и для разговора о сексуальном здоровье с девочками-подростками [12, 27]. Родители считают, что это обсуждение следует начинать в возрасте примерно 12 лет; кроме того, матери рекомендовали работникам здравоохранения начать обсуждения с родителями, когда их дочерям около 9 лет (в среднем 9,4 года) [12, 31].

## 4 Контрацепция при CF

Выбор контрацепции подростками с CF должен учитывать множество аспектов, не только связанных с молодым возрастом, но также с вопросами здоровья, включая фармакологические взаимодействия. Всегда следует поощрять правильное применение барьерных контрацептивов, чтобы снизить риск заражения ИППП.

Не существует определенного метода контрацепции, который был бы либо противопоказан, либо рекомендован для женщин с CF. Каждый метод необходимо взвешивать в соответствии с проявлениями CF у пациентов. Такие состояния, как диабет, заболевание печени, камни желчного пузыря, легочная гипертензия и остеопороз, должны быть учтены при выборе контрацептивной стратегии. Постоянный центральный венозный доступ (порт-система) и курение сигарет увеличивает риск тромбоэмболии, обусловленной гормональной контрацепцией. Малабсорбция пероральных контрацептивов, по-видимому, не представляет значительной проблемы [36, 37].

## Благодарности

Авторы благодарны Dr Sara Carletto, Clinical and Biological Sciences Department University of Turin, за участие в подготовке данной главы.

**Ссылки**

[1] Halpern CT. Reframing research on adolescent sexuality: healthy sexual development as part of the life course. Perspect Sex Reprod Health 2010; 42:6–7.

[2] Kaestle C, Halpern CT, Miller WC, Ford CA. Young age at first sexual intercourse and sexually transmitted infections in adolescents and young adults. Am J Epidemiol 2005; 161:774–80.

[3] Sueblinvong V, Whittaker IA. Fertility and pregnancy: common concerns of the aging cystic fibrosis population. Clin Chest Med 2007; 28:433–43.

[4] Tsang A, Moriartry 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.

[5] Sawyer SM. Reproductive and sexual health in adolescent with cystic fibrosis. Needs research and skilled communication by health professionals. BMJ 1996; 313:1095–6.

[6] Segal TY. Adolescence: what the cystic fibrosis team needs to know. J R Soc Med 2008; 101:S15-S27.

[7] Roberts S, Green P. The sexual health of adolescent with cystic fibrosis. J R Soc Med 2005:98 Suppl 45:7–16.

[8] Sawyer SM, Farrant B, Cerritelli B, Wilson J. A survey of sexual and reproductive health in men with cystic fibrosis: new challenges for adolescent and adult services. Thorax 2005; 60:326–30.

[9] Tuchmann LK, Gisone IK. Reproduction, sexuality, and fertility. In: Allen JL, Panitch HB, Rubenstein RC, eds. Cystic fibrosis. London: Informa Healthcare, 2010: 457–67.

[10] Havermans T, Abbott J, Colpaert K, De Boeck JK. Communication of information about reproductive and sexual health in cystic fibrosis. Patients, parents and caregiver experience. J Cyst Fibros 2011; 10:221–7.

[11] Johannesson M, Carlson M, Brucefors A, Hjielte L. Cystic fibrosis through a female perspective: psychosocial issues and information concerning puberty and motherhood. Patient Educ Couns 1988; 34:115–23.

[12] Nixon GM, Glazner JA, Martin JM, Sawyer SM. Female sexual health care in cystic fibrosis. Arch Dis Child 2003; 88:265–66.

[13] Sawyer SM, Tully MA, Colin AA. Reproductive and sexual health in men with cystic fibrosis: a case for health professional education and training. J Adolesc Health 2001; 28:36–40.

[14] Arrigo T, Rulli I, Sferlazzas C, De Luca F. Pubertal development in cystic fibrosis: an overview. J Pediatr Endocrinol Metab 2003; 16 Suppl 2:267–70.

[15] Johannesson M, Gottlieb C, Hjelte L. Delayed puberty in girls with cystic fibrosis despite good clinical status. Pediatrics 1997; 99:29–34.

[16] Umlawska W, Sands D, Zielinska A. Age of menarche in girls with cystic fibrosis. Folia Histochem Cytobiol 2010; 48:185–90.

[17] Johannesson M, Landgren BM, Csemiczky G, Hjelte L, Gotlieb C. Female patients with cystic fibrosis suffer from reproductive endocrinological disorders despite good clinical status. Hum Reprod 1998; 13:2092–7.

[18] Jin R, Hodges CA, Drumm ML, Palmert MR. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulates the timing of puberty in mice. J Med Genet 2006; 43:e29.

[19] Stallings VA, Tomezsko JL, Schall JI et al. Adolescent development and energy expenditure in females with cystic fibrosis. Clin Nutr 2005; 24:737–45.

[20] Barclay A, Allen JR, Blyler E et al. Resting energy expenditure in female with cystic fibrosis: is it affected by puberty? Eur J Clin Nutr 2007; 61:1207–12.

[21] Mulberg AE, Weyler RT, Altschuler SM, Hyde TM. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator expression in human hypothalamus. Neuroreport 1998; 9:141–4.

[22] Zeitlin PL. Cystic fibrosis and estrogens: a perfect storm: J Clin Invest 2008; 118:3841–4.

[23] Kopito L, Kosasky H, Shwachman H. Water and electrolytes in cervical mucus from patients with cystic fibrosis. Fertil Steril 1973; 24:512–16.

[24] Chan HS, Shi QX, Zhou CX et al. Critical role of CFTR in uterine bicarbonate secretion and the fertilizing capacity of sperm. Mol Cell Endocrinol 2006; 250:106–13.

[25] Patrizio P Leonard DG. Mutations of the cystic fibrosis gene and congenital absence of the vas deferens. Results Probl Cell Differ 2000; 28:175–86.

[26] Sokol RZ. Infertility in men with cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2001; 7:421–6.

[27] Sawyer SM, Tully MA, Dovey ME, Colin AA. Reproductive health in males with cystic fibrosis: knowledge, attitudes and experiences of patients and parents. Pediatr Pulmonol 1998; 25:226–30.

[28] Rawal N, Gazvani R, Mountford R. Infertility management in men with cystic fibrosis. J Reprod Contraception 2009; 20:57–62.

[29] Trezise AE, Linder CG, Grieger D. CFTR expression is regulated during both the cycle of the seminiferous epithelium and the oestrous cycle of rodents. Nat Genet 1993; 3:157–64.

[30] Sawyer SM, Farrant B, Wilson J et al. Sexual and reproductive health in men with cystic fibrosis: consistent preferences, inconsistent practices. J Cyst Fibros 2009; 8:264–9.

[31] Korzenienwska A, Grzelewski T, Jerzynska J et al. Sexual and reproductive health knowledge in cystic fibrosis female patients and their parents. J Sex Med 2009; 6:770–6.

[32] Gatiss S, Mansour D, Doe S, Bourke S. Provision of contraception services and advice for women with cystic fibrosis. J Fam Plann Reprod Health Care 2009; 35:157–60.

[33] Popli K, Bourke S, Stewart J. Fertility issues in men wth cystic fibrosis: survey of knowledge and opinion of patients. Fertil Steril 2009; 91:1297–8.

[34] Frayman KB, Cerritelli B, Wilson J, Sawyer SM. Reproductive and sexual health in boys with cystic fibrosis: what do parents know and say? Pediatr Pulmonol 2008; 43:1107–16.

[35] Rodger HC, Baldwin DR, Knox AJ. Questionnaire survey of male infertility in cystic fibrosis. Respir Med 2000; 94:1002–3.

[36] World Health Organization, Department of Reproductive Health. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th edition. Geneva: World Health Organization, 2010.

[37] Plant BJ, Goss CH, Tonelli MR, McDonald G, Black RA, Aitken ML. Contraceptive practices in women with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2008; 7:412–14

# ГЛАВА 9

# Социальная жизнь подростков, больных муковисцидозом

Mandy Bryon PhD[a], Trudy Havermans PhD[b], Jacquelien J. Noordhoek MA MS[c]

[a]Paediatric Psychology and Play Services, Great Ormond Street Hospital, London, UK

[b]Cystic Fibrosis Team,University Hospital Leuven, Leuven, Belgium

[c]Dutch Cystic Fibrosis Foundation, Baarn, The Netherlands

**Корреспонденция:**

Trudy Havermans, PhD CF Centre UZ Leuven Herestraat 49 3000 Leuven Belgium
Tel: +32–16–343861
Fax: +32–16–343817
E-mail: trudy.havermans@uzleuven.be

## 1 Введение

Современные подростки, больные муковисцидозом, живут в эпоху заметного повышения эффективности диагностирования и лечения этого недуга. Продолжительность жизни увеличивается, и многие подростки с CF погружаются в те же повседневные занятия, что и их друзья, не страдающие этим заболеванием. Уверенность в положительном исходе лечения, укреплении здоровья смещает фокус внимания подростка с болезни на занятия, наполняющие жизнь их здоровых ровесников. С такой точки зрения рутинный самоконтроль CF может рассматриваться как целесообразный.

Однако подростковый возраст является рискованным периодом, когда, несмотря на повышенную стой-

кость и сниженную чувствительность к заболеванию, показатели заболеваемости и смертности взлетают до максимальных за всю продолжительность жизни пациентов с CF. Кроме того, быстрое развитие головного мозга подростков способствует повышению самосознания, которое достигает уровня взрослого человека, но самоконтроль и способность к сдерживанию некоторых реакций остаются слабыми, и в этом таится потенциальная опасность [1].

В данной главе исследуются социальные аспекты CF у подростков — такие как их отношение к здоровью, их контроль лечения заболевания, использование ими социальных сетей и их возможности образования и будущей работы. Также обсуждаются новые технологические разработки в лечении CF и их привлекательность для подростков с CF.

## 2 Здоровье

Подростковый период является этапом быстрого роста, сопровождающегося как психологическими, так и физиологическими изменениями. Часто именно в этом возрасте молодой человек с CF впервые сталкивается с проявлениями своего серьезного заболевания [2]. Именно в подростковые годы подросток замечает, что лечение не дает хорошего результата, несмотря на то что оно может быть даже более интенсивным, чем раньше.

Исследования выявили, что тяжесть состояния здоровья и сложность ежедневной терапии коррелируют с негативными психологическими характеристиками [3]. Молодые люди с хронической патологией чаще, чем их здоровые ровесники, проявляют инфантильность и принимают на себя роль больного в качестве личностной идентификации [4]. Тем не менее предположение, что знание диагноза превращает всех подростков с CF в глубоко депрессивную личность, в корне неверно. Modi et al. [5] обнаружили, что частота депрессий у подростков и молодых людей с CF относительно низка. Подобно своим здоровым ровесникам, подростки с CF испытывают эмоциональные подъемы и спады. Они выстраивают образ себя как личности и своего тела, стремятся к независимости, ищут свою идентичность и иногда страдают от сильной неуверенности в себе. Данный «беспорядок» является широко распространенным, это часть внутренней работы над личностной идентификацией. Однако документировано, что наличие CF может подвергать риску обычные процессы развития [6]. С учетом это-

го не приходится удивляться, обнаруживая плохое соблюдение режима лечения, особенно в подростковом возрасте, что является результатом комплексного поведенческого ответа, а не просто установкой на неподчинение.

Головной мозг подростка не полностью сформирован в отношении исполнительской функции, и навыки организации и планирования еще не доведены до совершенства [3]. Незрелость способности к сдерживанию определенных реакций и эмоциональной саморегуляции означает, что последовательное мышление является слабым. Подростки бездумно рискуют, то есть совершают действия, демонстрирующие слабость самоконтроля, необходимого для лечения CF. Контроль лечения при CF требует понимания и личной ответственности за здоровье для предупреждения ухудшения его состояния в будущем и зависит от внутренней убежденности в том, что лечение необходимо и полезно [7]. Предрасположенность подростков к спонтанным поведенческим реакциям, их неспособность к планированию будущего и вера в собственную неуязвимость объясняют тот факт, что долговременная концепция «предупреждения» является слабым мотиватором для соблюдения режима лечения.

Отношение к здоровью меняется в течение подросткового периода при быстром развитии головного мозга вплоть до достижения зрелости. Известны такие препятствия к эффективному контролю лечения, как случайное или намеренное забывание принять лекарство или отказ от восприятия пользы от лекарства. Такое поведение иллюстрирует типичное отношение подростка к жизни, которое можно охарактеризовать как «живи настоящим», которому присуще стремление получать удовольствия немедленно, а не отсроченно. George et al. [8] обнаружили, что улучшению контроля лечения способствовали посещения клиники, социальная поддержка и видимый прогресс лечения. Похоже, что быстрые положительные результаты лечения упрощают для подростков процесс социальной интеграции и признания обществом [9].

Подобно их здоровым ровесникам, подростки с CF будут экспериментировать и могут совершать рискованные поступки. 83% подростков с CF употребляли алкоголь (причем 13% употребляли больше рекомендуемых количеств), 46% пытались курить (3% продолжали курить регулярно), 35% пробовали запрещенные лекарства и 40% практиковали незащищенный секс. Интересно, что эти исследователи обнаружили,

что группа CF была реже вовлечена в рискованные действия, чем здоровая группа (за исключением незащищенного секса) [10]. Точно неясно, почему молодые люди с CF предпринимают меньше рискованных действий. Возможно, эти риски предотвращают родители за счет гиперопеки или ограничения активности. Это может быть также связано с тем фактом, что лицо, осуществляющее медицинскую помощь, делает подростков с CF более осведомленными о значении здорового организма и необходимости заботиться о себе по сравнению со здоровыми ровесниками.

## 3 Домашнее лечение

В раннем детстве родители несут «груз» диагноза, беседуют с бригадой медицинских работников по поводу выбора методов лечения и принимают на себя ответственность за контроль лечения на дому. В подростковые годы сами подростки постепенно приобретают бóльшую способность чувствовать свои симптомы и сообщать о них.

Родители молодых людей с CF сталкиваются с теми же проблемами, что и родители здоровых подростков, но обычно именно сами подростки инициируют процесс своего обособления от родителей и индивидуализации. Подросток с CF может быть эмоционально более требовательным; родители бывают разочарованы отношением подростка к заболеванию, его неспособностью относиться к ситуации по-взрослому и зависимостью от родителей или врачей-специалистов. Подростки могут относиться к профессиональным медицинским работникам так же, как и ко всем взрослым, включая родителей: оспаривать их идеи, аргументы и мнения. Это результат неизбежного сдвига развития в направлении индивидуализации. Такое поведение может провоцировать столкновения с родителями и врачами-специалистами при обсуждении симптомов, выбора методов лечения, свободы, доверия и ответственности.

Исследование влияния семьи и дома на самочувствие подростка с хроническим патологическим состоянием дало противоречивые результаты; однако сообщения больных CF позволяют предположить, что семья может представлять собой значимый источник поддержки [11]. Например, оптимистичное отношение родителей к психосоциальному приспособлению их ребенка с CF уменьшает проблемы интернализации и экстернализации подростка [12]. Родители играют ключевую роль в поддержке их ребенка подросткового возраста

как при переходе к взрослому возрасту, так и при компетентном контроле состояния его здоровья. Они вносят неоценимый вклад в этот процесс, осуществляя неклиническую практическую поддержку, действуя в качестве специалистов по улаживанию конфликтов в моменты кризисов состояния здоровья, работая в партнерстве при продолжающемся контроле лечения и являясь при этом защитниками. Подростки хотят, чтобы их родители знали, как обращаться с подростками с CF и, следовательно, готовить их к взрослой жизни [13]. Родительская тревога и избыточное сопереживание не являются полезными [14].

Для успешного решения проблем, с которыми сталкиваются родители при уходе за подростками с CF, важно понимать общие тендеции в этой области. Исследования показали, что эффективнее всего трудности преодолеваются в тех семьях, где существует взаимопонимание родителей и подростка. В этом случае можно рассчитывать на то, что подросток не будет вовлечен в рискованные действия [15]. Родители, которые руководят занятиями своих подростков и участвуют в них, обеспечивают безопасную окружающую среду для изучения и оценки подростками своих возможностей [15].

## 4 Социальный мир и социальные сети

Одним из ведущих стремлений, присущих пациенту с CF, вне зависимости от того, находится он на стадии первичного приобретения навыков саморазвития или на «продвинутом» этапе, является ведение, насколько это возможно, нормальной, типичной жизни. Определение типичного обычно происходит путем сравнения самих себя с ровесниками. Herzer et al. исследовали подростков с CF и диабетом, чтобы выяснить, что является для них фактором поддержки, а что — напряжения. Напряжение, исходящее от родителей, было зафиксировано, когда родители были либо гиперопекающими, либо отвергающими. Поддержка со стороны ровесников являлась защитным буфером против родительскоой напряженности, но родительская поддержка не могла служить защитой против напряжения, исходящего от друзей. Вывод таков: друзья являются бесценным защитным и поддерживающим фактором, и важна стимуляция социальных связей у подростков с CF. Качество жизни, самооценка и эмоциональное состояние улучшаются в социальных взаимоотношениях. Особенно важно это понимать тем

родителям, которые чувствуют необходимость в гиперопеке своих подростков с CF. Рациональный смысл этого состоит в том, что родители, прилагающие усилия к поддержанию хорошего состояния здоровья своего ребенка, будут обеспокоены тем, что контроль на определенном этапе взросления их подростка ускользает из их рук. Родители могут быть также обеспокоены отрицательным влиянием ровесников и потенциальной возможностью насмешек и преследований с их стороны при раскрытии диагноза. Однако преследование при CF является редким по сравнению с подростками с проблемами поведения или психического здоровья [17].

Некоторые молодые люди с CF могут испытывать трудности при установлении социальных взаимоотношений, возможно, вследствие боязни выявления диагноза и лечения. Отделение клиник для людей с CF в качестве средства борьбы с инфекцией от клиник общемедицинского профиля ограничило возможности получения социального опыта естественным путем. Использование веб-сайтов и социальных сетей дает возможность преодолеть эти трудности. Исследования роли веб-сайтов и социальных сетей как средств поддержки являются единичными, но то, что описано, указывает на некоторые преимущества: пациенты могут формировать социальный статус, создавать список людей, с которыми они поддерживают связь, и иметь доступ к широкому кругу людей со сходными интересами [18]. Более 90% подростков и молодых людей (на этот показатель не влияет наличие или отсутствие диагноза CF) регулярно посещают социальные сети, это помогает поддерживать связи и, возможно, даже дружбу.

Молодые люди с CF имеют заботы и желания, сходные с желаниями их ровесников, не больных CF. Дружба и социальные сети улучшают психологическую устойчивость и ощущение благополучия [19]. Большинство людей с CF к взрослому возрасту достигают обычного социального и профессионального развития независимо от функции легких. Психическое здоровье важно для поддержания хорошего качества жизни [20]. Профессиональные медицинские работники и родители подростков с CF могут непреднамеренно создавать жизненные ситуации, где процедуры, лекарства, госпитализации и ограничения образа жизни как бы навязываются подростку со стороны. Подростки с CF могут испытывать чувство потери контроля, и важно, чтобы медицинские бригады и родители обеспечи-

вали возможности для включения подростков в принятие решения [21]. Чтобы подростки с CF хорошо преуспевали в жизни, основная цель состоит в сохранении чувства нормальности, и это требует их вовлечения в социальные связи.

## 5 Работа и образование

Новые эффективные подходы к лечению и, следовательно, большая продолжительность жизни привели к ситуации, в которой почти половина больных CF находится в возрастной группе старше 18 лет [22]. Несколько десятилетий назад у молодых людей с CF не было ни времени, ни смысла планировать будущее образование или карьеру. В наши дни большинство будет планировать это, но болезнь и ее лечение остаются определяющим фактором в выборе направления образования подростка и планировании карьеры. Исследование показало, что соблюдение ограничений, сопровождающих хроническое заболевание, и пересмотр жизненных целей положительно воздействует на благополучие подростков с CF [23].

Подростки с CF чаще пропускают школу по сравнению с их здоровыми ровесниками. Grieve et al. [24] решительно советуют информировать школьный коллектив о CF и его лечении, так чтобы школа могла обеспечить учащимся с CF необходимые удобства. В основном это касается понимания того, что может способствовать лечению заболевания: например, учащимся должно быть разрешено пользоваться туалетной комнатой без необходимости спрашивать, носить с собой их собственное лекарство и вводить его самостоятельно, получать освобождение от уроков физического воспитания в периоды обострения заболевания, пользоваться лифтом (если он имеется) чаще, чем лестницей. Поддержание веры в собственные силы у подростков важно, поскольку она положительно влияет на академическую успеваемость и карьерный рост. Кроме того, вера в собственные силы снижает депрессивные проявления [24].

Даже несмотря на то, что многие подростки с CF могут быть трудоустроены на тех же условиях, что и их здоровые ровесники, с ними следует обсудить несколько вопросов, специфичных для CF. Потребности в ежесуточном лечении, частые инфекции дыхательных путей, регулярные внутривенные терапии (в больнице или вне больницы) и высококалорийная диета создают трудности при поиске подходящей работы. Кроме того,

при устройстве на работу людям, больным CF, приходится раскрывать диагноз. Большинство подростков с CF предпочитают рассказать о диагнозе при подаче заявления на работу [22], однако опыт показывает, что это может привести к нежелательной реакции, и работа им предложена не будет.

Показатели занятости варьируют между странами от 10% до 41%. Большинство пациентов с CF чувствуют, что их работа не мешает ежедневным лечебным процедурам [25]. Однако мало известно о том, насколько такие процедуры, исключительно важные для оптимального лечения CF, являются помехой и уменьшают шансы получения работы.

Как упомянуто выше, цели получения работы и участия в общественной жизни в качестве взрослого специалиста достижимы, и подростки с CF могут в большей степени, чем когда-либо раньше, достичь новых целей, как в образовании, так и в работе. Выбор профессии становится принципиально важной темой, как и для здоровых подростков. Эта задача является главной для врачей-специалистов по CF, поскольку в недавнем исследовании показано, что подростки с CF получают очень мало руководящих указаний по их подготовке к профессиональной карьере [25].

## 6 Новые технологии и их вклад в лечение

Применение новых технологий является привлекательным и «модным» и широко используется в социальном мире сегодняшней молодежи. Большинство пациентов и их семей до некоторой степени знакомы с телемедициной, которая является дистанционной службой здравоохранения, использующей телекоммуникационные технологии [26]. Например, дома они используют медицинские устройства (например, спирометр, пульсоксиметр), консультации по электронной почте, текстовые напоминания, телефон, электронные дневники, мобильную рассылку текстов, Интернет (например, веб-сайты, такие как Европейские центры сети помощи больным муковисцидозом [ECORN-CF; от англ. European Centres of Reference Network for Cystic Fibrosis], веб-сайты пациентов), а также фармацевтические видеотренинги. Другим потенциальным применением телемедицины при CF может быть обеспечение физической активности или программ упражнений [27].

При CF и других хронических заболеваниях исследования по телемедицине являются преимущественно небольшими, имеющими ограниченные возможности, использующими

широкий возрастной диапазон пациентов, ограниченную изменчивость заболевания и часто слабо определенные результаты [27,28]. Тем не менее доступность и случаи применения новых технологий у подростков с хроническими заболеваниями возрастают [29], что привело к грандиозному росту объема информации и технологических способов коммуникации на основе Интернета и на мобильных носителях [30]. Тем не менее в литературе показано, что попытки использования телемониторинга при лечении пациентов с хроническим заболеванием не имели успеха, поскольку недостаточное внимание уделялось пониманию пациента и клинических нужд или комплексных клинических реалий заболевания [28].

### 6.1. Клинические результаты и оценка пациентов

Hardisty et al. [28] опросили группу экспертов о том, что они считают наиболее важной целью телемедицины, и их ответ был следующим: «мониторинг и улучшение клинических результатов». Сами пациенты выражали надежду на то, что она будет способствовать их здоровью и благополучию. Мониторинг симптомов и проведение измерений (спирометрия и использование небулайзера) посредством телемедицины абсолютно осуществимы для пациентов с CF [27]. Оказалось возможным использование телемониторинга для идентификации триггерных показателей, а также для предотвращения необходимости в агрессивном лечении, включающем госпитализацию [31, 32]. Тем не менее остается несколько проблем. Во-первых, требуется решать распространенные технологические проблемы, такие как запаздывание при передаче звука и прерванные соединения [32, 33]. Во-вторых, нужны четкие критерии (например, какие показатели сигнализируют об обострении) для надежного применения новых технологий, и необходимо большее внимание к обычной ежесуточной вариации симптомов CF [27].

### 6.2. Подростки и новые технологии

Пациенты-подростки желают адаптировать и применять технологию телемедицины [27, 34]. Это неудивительно, поскольку большинство из них постоянно пользуются компьютерами как средством коммуникации, обычно для общения онлайн с друзьями с CF. Молодые пациенты сообщают о некотором беспокойстве по поводу их клинических данных, передаваемых электронным путем, но им обычно удобно использовать необходимое

оборудование [35]. Это противоречит сообщениям от старших пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сердечной недостаточностью, которые выражали недоверие к технологии и отсутствие компьютерной грамотности [28].

Для пациентов и их семей основным преимуществом телемедицины является ее удобство и эффективность (например, электронные документы, договоренности и психологическая поддержка посредством электронной почты, видеоконференции). Применение электронной визуализации данных может помочь при сообщении пациенту о его текущем состоянии здоровья, например о тенденциях функции легких. Дополнительным преимуществом телемедицины является возможность сократить число поездок. Использование мобильных приложений для улучшения самоконтроля очень важно в географически разбросанной популяции CF [35], что указывает на то, что время и стоимость лечения можно снизить за счет проведения телемедицинских консультаций на основе местной больницы и связи с центром CF, к которому относится пациент.

Примером того, как можно применять телемедицину, является использование электронных систем персональной регистрации состояния здоровья (PHR; от англ. personal health record). Системы PHR часто создают параллельно с электронными системами медицинской регистрации (EMR; от англ. electronic medical record) и поддерживают пациент-центрированную медицинскую помощь путем создания медицинских записей и другой релевантной информации, доступной для пациентов, и путем улучшения их доступа к знаниям для самоконтроля [36]. Пациенты-подростки могут ознакомиться со своими PHR в виде части программы передачи по взрослой медицинской помощи. Даже несмотря на то что, большей частью, PHR просты в использовании, пациенты к ним обращаются редко [36]. Причинами этого может быть плохая установка многих систем, но, что более важно, и недостаток участия пациентов в их разработке. Подростки и молодые взрослые пациенты являются идеальной группой для вовлечения в разработку PHR и других новых технологий.

### 6.3. Соблюдение режима лечения

Соблюдение режимов лечения является значительной проблемой при CF, особенно в течение подросткового периода [37, 38]. В недавних исследованиях использованы новые технологии для оценки соблюдения

режима лечения [39, 40, 41]; однако Jarad и Sund [32] обнаружили, что соблюдение процедур телемониторинга было также плохим у больных с CF (приблизительно 12 лет). Чтобы понять, использование каких способов телемедицины лучше мотивирует подростков, необходимо исследование [36]. На сегодня телемониторинг, вероятно, наиболее полезен для некоторых пациентов, соблюдающих режим лечения, в моменты клинического ухудшения и частых обострений [32].

### 6.4. Проблемы, связанные с доступностью, конфиденциальностью и стоимостью новых технологий

Новые технологии широко доступны в некоторых странах, но менее доступны в других. Многие пациенты во всем мире не имеют регулярного доступа к Интернету, мобильным телефонам или персональным компьютерам. Кроме отсутствия доступа, мало известно о рентабельности использования новых технологий [27], хотя применение небулайзеров с поддержкой телемедицины может сократить затраты [34]. Внедрение новых технологий является дорогостоящим, и мало известно об оплате или проблеме оформления счетов за пользование электронной медицинской помощью. Для применения этих технологий, а также для поддержания систем больницам необходимы большие вложения [33]. Наконец, применение новых технологий увеличивает беспокойство о конфиденциальности, особенно при использовании их подростками, не достигшими совершеннолетия. Даже несмотря на то что молодые пациенты не обеспокоены разглашением своих данных, это может тревожить профессиональных медицинских работников.

В итоге большинство пациентов-подростков будут понимать и использовать новые технологии. Они с удовольствием пользуются электронной почтой, мобильными телефонами, веб-сайтами и любыми другими технологиями, просто в связи с тем, что они уже делают это в обычной жизни. Некоторые вопросы должны быть рассмотрены при будущем исследовании электронной медицины и при установке новых систем. Во-первых, подростков и молодых взрослых пациентов необходимо вовлекать в разработку программ. Во-вторых, необходим больший вклад и идеи от врачей по поводу того, как телемедицина может быть включена в их клинические программы лечения CF. Лечение с использованием новейших технологий часто является сложным и требует опыта, как от профессио-

нальных медицинских работников, так и от пациентов. Методы телемониторинга должны быть освоены и врачами, бригадами специалистов по CF, и пациентами; необходимо решать обычные технические проблемы; важно просчитать рентабельность. Наконец, одним из ключевых факторов успеха новых технологий в медицинской помощи при CF является удовлетворение пациента от их использования [33]. Очевидно, что качество жизни пациента, связанное со здоровьем, является существенным результатом при применении новых технологий при CF.

## 7 Проблемы помощи подросткам с CF

Подростковые годы являются полными событий, часто непредсказуемыми, несколько беспокойными и, возможно, самыми важными годами в жизни молодого человека, просто в связи с тем, что подростковые годы являются мостом между детством и взрослостью. Подростки с CF сталкиваются с теми же проблемами, что и их здоровые ровесники.

С усовершенствованием медицинской помощи при CF подростки сегодня, более чем когда-либо, могут смотреть в будущее с оптимизмом. Их шансы получить образование и работу намного повысились, и многие подростки с CF получают среднее образование. В течение подросткового периода, однако, развивается самосознание, и подросток с CF будет все больше осознавать ограничения, налагаемые CF. Лечение CF требует затрат времени, часто является скучным и, особенно глазами подростка, затрудняет участие в типичной подростковой деятельности, которая для подростка с CF является наивысшей ценностью.

В течение подросткового периода головной мозг человека развивается, приобретает навыки организации и планирования и достигает уровня взрослого человека. Именно эти навыки необходимы для обеспечения оптимальной помощи при CF. Родители и бригады специалистов по CF должны проявлять терпение, понимание и оптимизм для развития у подростка достаточных взрослых навыков правильного ухода за собой в целях самоконтроля CF.

В клинической практике и в литературе показано, что социальное взаимодействие в высокой степени полезно в подростковом периоде. Поддержка со стороны семьи и со стороны ровесников, как больных, так и не больных CF, существенна для здорового социального развития в течение подросткового периода. Неудивительно, что социальные сети

играют большую роль в жизни всех подростков независимо от наличия у них CF.

Новые технологические разработки обладают высоким потенциалом при лечении пациентов с CF, особенно подростков, сталкивающихся с применением технологий в их повседневной жизни. Важно включать молодых пациентов в разработку таких технологий и побуждать подростков применять их в качестве метода самоконтроля. Подростки с CF — это пациенты, соединяющие старшее поколение CF с детьми, рожденными в наши дни, и вместе с профессиональными медицинскими работниками они могут играть важную роль в формировании стратегий лечения будущего. При этом они должны чувствовать, что мы вместе с ними совершаем трудное путешествие через их подростковый период и встречаемся с их проблемами лицом к лицу.

**Ссылки**

[1] Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. Nat Neurosci 1999; 2:861–3.

[2] Vandenbranden SL, McMullen A, Schechter MS et al. Lung function decline from adolescence to young adulthood in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2012; 47:135–43.

[3] Engstrom I. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: mental health and family functioning. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999; 28:S28–33.

[4] Suris JC, Michaud PA, Viner R. The adolescent with a chronic condition. Part 1: developmental issues. Arch Dis Child 2004; 89:938–42.

[5] Modi AC, Driscoll KA, Montag-Leifling K, Acton JD. Screening for symptoms of depression and anxiety in adolescents and young adults with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2011; 46:153–9.

[6] Ernst MM, Johnson MC, Stark LJ. Developmental and psychosocial issues in cystic fibrosis. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2010; 19:263–83.

[7] Vermiere E, Hearnshaw H, Van Royen P et al. Patient adherence

to treatment: three decades of research. A comprehensive review. J Clin Pharm Ther 2001; 26:331–42.

[8] George M, Rand-Giovannetti D, Eakin MN et al. Perceptions of barriers and facilitators: self-management decisions by older adolescents and adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2010; 9:425–32.

[9] Yeo M, Sawyer S. ABC of adolescence: chronic illness and disability. BMJ 2005; 330:721–3.

[10] McEwan FA, Hodson ME, Simmons NJ. The prevalence of "risky behaviour" in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2012; 11:56–8.

[11] Graetz B, Shute R, Sawyer S. An Australian study of adolescents with cystic fibrosis: perceived supportive and nonsupportive behaviours from families and friends and psychological adjustment. J Adolesc Health 2000; 26:64–9.

[12] Guion K, Mrug S. The role of parental and adolescent attributions in adjustment of adolescents with chronic illness. J Clin Psychol Med Settings 2012; 19:262–9.

[13] Bregnballe V, Schirtz PO, Lomborg K. Parenting adolescents with cystic fibrosis: the adolescents' and young adults' perspectives. Patient Prefer Adherence 2011; 5:563–70.

[14] Iles N, Lowton K. What is the perceived nature of parental care and support for young people with cystic fibrosis as they enter adult health services? Health Soc Care Commun 2010; 18:21–9.

[15] DeVore ER, Ginsberg KR. The protective effects of good parenting on adolescents. Curr Opin Pediatr 2005; 17:460–5.

[16] Herzer M, Umfress K, Aljadeff G et al. Interactions with parents and friends among chronically ill children: examining social networks. J Dev Behav Pediatr 2009; 30:499–508.

[17] Twyman KA, Saylor CF, Saia D et al. Bullying and ostracism experiences in children with special health care needs. J Dev Behav Pediatr 2010; 31:1–8.

[18] Steinfield C, Ellison NB, Lampe C. Social capital and college students' use of online social network sites. J Appl Dev Psychol 2008; 29:434–45.

[19] Olsson CA, Boyce MF, Toumbourou JW, Sawyer S. The role of peer support in facilitating psychological adjustment to chronic illness in adolescence. Clin Child Psychol Psychiatry 2005; 10:78–87.

[20] Besier T, Goldbeck L. Growing up with cystic fibrosis: achievement,

life satisfaction and mental health. Qual Life Res 2012. (In press) DOI: 10.1007/ s11136–011–0096–0.

[21] Sawyer S, Drew S, Yeo MS, Britto MT Adolescents with a chronic condition: challenges living, challenges treating. Lancet 2007; 369:1481–9.

[22] Demars N, Uluer A, Sawicki GS. Employment experiences among adolescents and young adults with cystic fibrosis. Disabil Rehabil 2011; 33:922–6.

[23] Casier A, Goubert L, Theunis M et al. Acceptance and well-being in adolescents and young adults with cystic fibrosis: a prospective study. J Pediatr Psychol 2011; 36:476–87.

[24] Grieve JA, Tluczek A, Racine-Gilles CN, Laxova A, Albers AA, Farrell PM. Associations between academic achievement and psychological variables in adolescent with cystic fibrosis. J Sch Health 2011; 81:713–20.

[25] 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.

[26] Wuorenma JK. Tele-What? It's time to re-think the industry's terms. Telehealth World 2008:(7).

[27] Cox NS, Alison JA, Rasekaba T Holland AE. Telehealth in cystic fibrosis: a systematic review. J Telemed Telecare 2012; 18:72–8.

[28] Hardisty AR, Peirce SC, Preece A et al. Bridging two translation gaps: a new informatics research agenda for telemonitoring of chronic disease. Int J Med Inform 2011; 80:734–44.

[29] Coleman MT, Newton KS. Supporting self-management in patients with chronic illness. Am Fam Physician 2005; 72:1503–10.

[30] Emery D, Hayes BJ, Cowan AM. Telecare delivery of health and social care information. Health Informatics J 2002; 8:29–33.

[31] Sarfaraz S, Sund Z, Jarad N. Real-time, once-daily monitoring of symptoms and FEV in cystic fibrosis patients — a feasibility study using a novel device. Clin Respir J 2010; 4:74–82.

[32] Jarad NA, Sund ZM. Telemonitoring in chronic obstructive airway disease and adult patients with cystic fibrosis. J Telemed Telecare 2011; 17:127–32.

[33] Van Allen J, Davis AM, Lassen S. The use of telemedicine in pediatric psychology: research review and current applications. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2011; 20:55–66.

[34] Nikander K, Denyer J, Dodd M et al. The Adaptive Aerosol Delivery

system in a telehealth setting: patient acceptance, performance and feasibility. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2010; 23 Suppl 1:S21–7.

[35] Cummings E, Hauser J, Cameron-Tucker H et al. Enhancing self-efficacy for self-management in people with cystic fibrosis. Stud Health Technol Inform 2011; 169:33–7.

[36] Archer N, Fevrier-Thomas U, Lokker C, McKibbon KA, Straus SE. Personal health records: a scoping review. J Am Med Inform Assoc 2011; 18:515–22.

[37] Dziuban EJ, Saab-Abazeed L, Chaudhry SR, Streetman DS, Nasr SZ. Identifying barriers to treatment adherence and related attitudinal patterns in adolescents with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2010; 45:450–8.

[38] Cohen-Cymberknoh M, Shoseyov D, Kerem E. Managing cystic fibrosis: strategies that increase life expectancy and improve quality of life. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183:1463–71.

[39] Duff AJ, Latchford GJ. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: poor adherence and the need to address it. J Cyst Fibros 2010; 9:455–6.

[40] Marciel KK, Saiman L, Quittell LM, Dawkins K, Quittner AL. Cell phone intervention to improve adherence: cystic fibrosis care team, patient, and parent perspectives. Pediatr Pulmonol 2010; 45:157–64.

[41] McCormack P McNamara PS, Southern KW. A randomised controlled trial of breathing modes for adaptive aerosol delivery in children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2011; 10:343–9.