

ЕВРОПЕЙСКОЕ ОБЩЕСТВО МУКОВИСЦИДОЗА
(EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS SOCIETY)

.....

ДОЛГАЯ ЖИЗНЬ С МУКОВИСЦИДОЗОМ



Острова

Благотворительный
фонд

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

2016

Коллектив авторов

Долгая жизнь с муковисцидозом

«Бесплатный контент»

2015

Коллектив авторов

Долгая жизнь с муковисцидозом / Коллектив авторов —
«Бесплатный контент», 2015

ISBN 978-5-4461-0329-4

«Долгая жизнь с муковисцидозом» — само название книги уже повод для радости. Действительно, в развитых странах число взрослых людей, больных МВ, в настоящее время превышает число детей с МВ. Большая благодарность Доминику Хаберту и Николасу Симмондсу за сведение всех материалов в одну книгу. Они провели большую работу по определению необходимых глав, затем выявили ключевых авторов и мотивировали их не только представить обзор базы литературных данных, но также поделиться с читателями своим личным опытом. Конечным результатом стала книга, которая представляет большой интерес и легко читается. Надеемся, что эта книга поможет привлечь внимание большего числа врачей, оказывающих медицинскую помощь взрослым, к проблеме МВ. При постоянно увеличивающемся числе взрослых с МВ во всех странах существует настоятельная необходимость подготовки молодых терапевтов — специалистов по комплексному лечению взрослых, больных муковисцидозом. Европейское общество муковисцидоза (ECFS) представляет книгу «Долгая жизнь с муковисцидозом» всем членам ECFS, широкому кругу специалистов, наблюдающих пациентов с муковисцидозом, а также самим пациентам и их близким. Крис Де Бек, д. м. н., профессор, президент Европейского общества муковисцидоза

ISBN 978-5-4461-0329-4

© Коллектив авторов, 2015
© Бесплатный контент, 2015

Содержание

| | |
|---|----|
| Благодарности | 6 |
| Предисловие | 7 |
| Введение | 8 |
| Глава 1 | 9 |
| Введение | 9 |
| 1. Изменение демографических показателей | 10 |
| 2. Почему пациенты, страдающие МВ, теперь живут дольше? | 13 |
| 3. Проблемы, связанные с большей ожидаемой продолжительностью жизни | 17 |
| 3.1. Нагрузка, связанная с лечением | 17 |
| 3.2. Восстановление функции CFTR | 18 |
| 3.3. Устойчивость к лекарствам и возникающие инфекции | 19 |
| 3.4. Экстрапульмональные осложнения | 20 |
| 3.5. Другие проблемы | 23 |
| Заключение | 25 |
| Глава 2 | 26 |
| Введение | 26 |
| 1. Пневмоторакс | 27 |
| 1.1. Диагностика | 27 |
| 1.2. Лечение | 27 |
| Конец ознакомительного фрагмента. | 29 |

Европейское общество муковисцидоза

Долгая жизнь с муковисцидозом

Благодарности

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

Предисловие

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

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

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

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

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

Введение

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

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

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

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

Глава 1

Изменения в эпидемиологии: новые проблемы, связанные с МВ

Nicholas Simmonds, Barry Plant

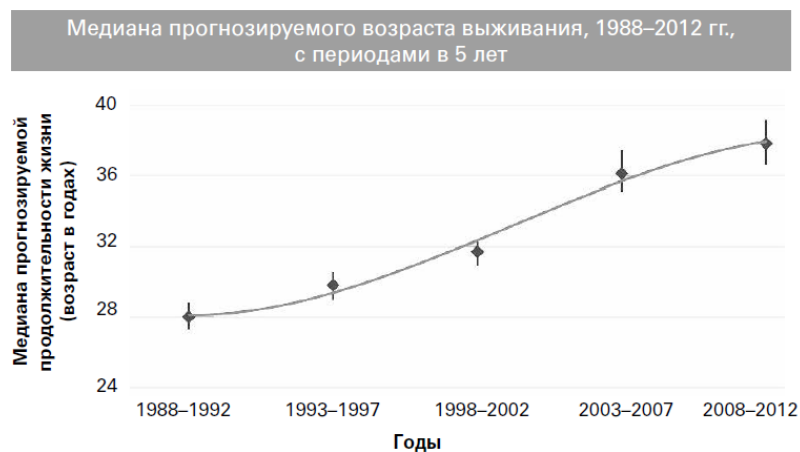
Введение

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

1. Изменение демографических показателей

Со времени первого описания МВ как отдельной нозологической формы патологоанатомом Дороти Андерсен в 1938 г. демографические показатели популяции пациентов изменились до неузнаваемости¹. В то время диагноз был страшным, и более 70 % детей умирали в течение первого года жизни, обычно от мекониевой непроходимости кишечника, тяжелого нарушения питания и/или дыхательной недостаточности. Болезнь первоначально называли «кистозным фиброзом поджелудочной железы», поскольку деструкция поджелудочной железы считалась основным нарушением, а проявления со стороны дыхательной системы рассматривались как вторичное осложнение нарушения всасывания. С тех пор наше понимание патофизиологии и механизмов, лежащих в основе заболевания, значительно улучшилось, однако конечную цель лечения еще предстоит осознать. К счастью, смерть в детском возрасте теперь является редкой и ожидаемая продолжительность жизни постоянно увеличивается (рис. 1)².

В США медиана выживаемости увеличилась с 14 лет в 1968 г. до 20 лет в середине 1970-х гг.³. Среднее значение прогнозируемой продолжительности жизни во многих развитых странах в настоящее время составляет более 40 лет, но только в последние 30 лет достижение взрослого возраста стало реальной перспективой для большинства пациентов. Сейчас мы переживаем период, когда число взрослых с МВ скоро превысит количество детей⁴. Это уже фиксируется в регистрах, где взрослым считается человек достигший 16, а не 18 лет; например, в ежегодном отчете за 2012 г. в Великобритании 57,6 % всех пациентов с МВ были классифицированы как взрослые⁵. Появление национальных и многонациональных регистров, в которых собираются большие объемы клинических данных, стало инструментом для улучшения нашего понимания МВ и изменений демографических показателей. Регистр пациентов Фонда муковисцидоза США (CFFPR) содержит данные о почти 30000 пациентах и ведется в течение нескольких десятилетий.



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

² Cystic Fibrosis Trust. Annual data report 2010. Bromley: Cystic Fibrosis Trust; 2011. Available from: https://www.cysticfibrosis.org.uk/media/108230/CR_Annual_Data_Report_20_Dec_11.pdf

³ Warwick WJ, Pogue RE, Gerber HU, et al. Survival patterns in cystic fibrosis. J Chronic Dis 1975; 28: 609-22.

⁴ Cystic Fibrosis Trust. Annual data report 2010. Bromley: Cystic Fibrosis Trust; 2011. Available from: https://www.cysticfibrosis.org.uk/media/108230/CR_Annual_Data_Report_20_Dec_11.pdf

⁵ Cystic Fibrosis Trust. Annual data report 2012. Bromley: Cystic Fibrosis Trust; 2013. Available from: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/media/316760/Scientific%20Registry%20Review%202012.pdf>

Рис. 1. Пациенты с муковисцидозом, наблюдавшиеся в центрах медицинской помощи, аккредитованных Фондом МВ в Соединенных Штатах, которые согласились на включение своих данных в регистр в 2012 г. – медиана прогнозируемой продолжительности жизни в 1986–2012 гг. с использованием 5-летних периодов по оси x для уменьшения вариабельности при сравнении данных разных лет (воспроизведено с разрешения Фонда муковисцидоза⁶)

Касательно 2012 г. в регистре США сообщалось, что 49,1 % популяции составляли взрослые (18 лет и старше) при диапазоне возраста от рождения до 82 лет и медиане возраста, равной 17,7 лет (средняя – 19,8 лет)⁷. Регистр пациентов Европейского общества муковисцидоза (ECFSPR) является более новым, но в настоящее время содержит данные о более чем 32 000 пациентов из 22 европейских стран и охватывает широкий спектр социально-демографических и культурных характеристик⁸. В целом европейские данные очень сходны с данными из США: 49,3 % пациентов были классифицированы как взрослые (18 лет и старше) при широком диапазоне возраста от рождения до 80,1 лет и медиане возраста, равной 17,8 (средняя – 19,5) лет (рис. 2).

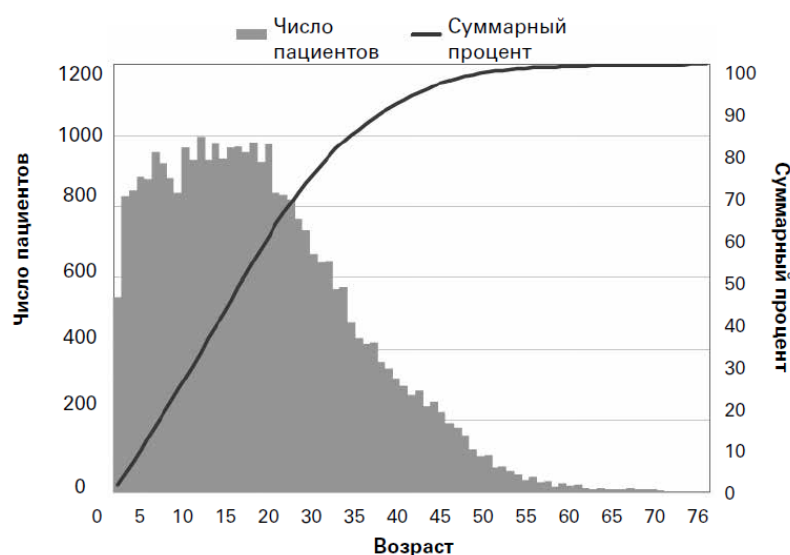


Рис. 2. Кросс-секционные данные о возрасте пациентов в Европе в 2010 г. (воспроизведено с разрешения Европейского общества муковисцидоза⁹)

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

В некоторых европейских странах доля взрослых пациентов особенно высока – как в Дании, где минимум 56 % больных МВ являются взрослыми (18 лет и старше). Примерно 20 %

⁶ Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2012 Annual Data Report. Bethesda, Maryland; 2013. Available from: [www.cff.org/UploadedFiles/research/Clinical Research/PatientRegistryReport/2012-CFF-Patient-Registry.pdf](http://www.cff.org/UploadedFiles/research/Clinical%20Research/PatientRegistryReport/2012-CFF-Patient-Registry.pdf)

⁷ Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2012 Annual Data Report. Bethesda, Maryland; 2013. Available from: [www.cff.org/UploadedFiles/research/Clinical Research/PatientRegistryReport/2012-CFF-Patient-Registry.pdf](http://www.cff.org/UploadedFiles/research/Clinical%20Research/PatientRegistryReport/2012-CFF-Patient-Registry.pdf)

⁸ Zolin A, McKone EF, Van Rens J, et al. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry Annual Data Report 2010. Karup: ECFS; 2014. Available from: https://www.ecfs.eu/files/webfm/web-files/File/ecfs_registry/ECFSPR_Report10_v12014_final_020617.pdf

⁹ Zolin A, McKone EF, Van Rens J, et al. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry Annual Data Report 2010. Karup: ECFS; 2014. Available from: https://www.ecfs.eu/files/webfm/web-files/File/ecfs_registry/ECFSPR_Report10_v12014_final_020617.pdf

популяции Европейского регистра составляют люди в возрасте старше 30 лет и 6 % – люди старше 40 лет.

Однако существуют значимые вариации между регионами по социально-демографическим показателям, предположительно отражающие такие проблемы, как доступность медицинской помощи, поздняя диагностика, наличие средств и политика в области здравоохранения. Кросс-секционный анализ данных ECFSPR подчеркнул это, показав некоторые важные демографические различия между европейскими странами¹⁰. Медиана возраста пациентов из стран Европейского союза (ЕС) оказалась на 4,9 лет больше, чем в странах, не входящих в ЕС, и доля пациентов в возрасте 40 лет и старше также была более высокой в странах ЕС (5 % против 2 %). Важно то, что когда демографические показатели стран ЕС применили в моделях к странам, не являющимся членами ЕС, оказалось, что популяция пациентов с МВ в этих странах может увеличиться на 84 %, что показывает поразительное потенциальное влияние, которое социально-демографические факторы могут оказывать на выживаемость. В Великобритании, согласно оценке, популяция взрослых пациентов с МВ будет увеличиваться примерно на 145 пациентов в год¹¹. Поскольку это соответствует числу больных в клинике для взрослых среднего размера, то имеет важные последствия не только для пациентов, но также и для обеспечения медицинской помощи и обучения персонала в будущем.

¹⁰ McCormick J, Mehta G, Olesen HV, et al. Comparative demographics of the European cystic fibrosis population: a cross-sectional database analysis. *Lancet* 2010; 375: 1007-13.

¹¹ Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, et al. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003. *Eur Respir J* 2007; 29: 522-6.

2. Почему пациенты, страдающие МВ, теперь живут дольше?

Причиной стабильного роста медианы продолжительности жизни с увеличением популяции взрослых является сочетание множества факторов. Они могут быть грубо классифицированы как генетические и негенетические факторы, которые включают условия окружающей среды (например, патогенные микроорганизмы, пол, воздействие табачного дыма и климат), факторы, связанные с системой оказания медицинской помощи (например, доступ к специализированным клиникам, меры по контролю инфекций и соблюдение пациентами рекомендаций врача), и социально-экономические факторы. Вследствие этого некоторые определяющие факторы выживаемости в большей мере поддаются модификации, чем другие; например, факторы, связанные с лечением, легче контролировать, чем факторы, связанные с климатом. С 1938 г. ключевые научные достижения, в том числе выявление повышенного содержания хлоридов в потовой жидкости в 1950 г. и открытие гена МВ (регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR)) в 1989 г., являлись инструментами для улучшения нашего понимания патофизиологии МВ¹²¹³¹⁴. Однако даже до этих событий имело место значительное улучшение оказания помощи в результате тщательного клинического наблюдения и системного подхода к лечению осложнений болезни (например, инфекции и недостаточности питания). Недостаточное питание, инфицирование патогенными микроорганизмами, такими как *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cepacia*, отсутствие лечения диабета, связанного с МВ, и женский пол являются точно установленными факторами, коррелирующими с более неблагоприятными исходами при МВ¹⁵¹⁶¹⁷¹⁸.

Краеугольными камнями лечения в течение многих лет были внедрение интенсивных схем антибиотикотерапии, применение ферментов поджелудочной железы и оптимизация питания, эффективное очищение дыхательных путей, трансплантация легких, противовоспалительные препараты, препараты, усиливающие удаление мокроты (например, дорназа альфа), и, позже, внедрение специфических препаратов, воздействующих на CFTR при разных типах мутаций¹⁹²⁰²¹²². Эти факторы в сочетании с многоуровневым подходом к помощи при МВ, обеспечиваемым мультидисциплинарной группой специалистов (MDT), играли главную роль

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

¹³ Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science 1989; 245:1066-73.

¹⁴ Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome

¹⁵ Corey M, Farewell V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970-1989. Am J Epidemiol 1996; 143: 1007-17.

¹⁶ Isles A, Maclusky I, Corey M, et al. Pseudomonas cepacia infection in cystic fibrosis: an emerging problem. J Pediatr 1984; 104: 206-10.

¹⁷ Milla CE, Billings J, Moran A. Diabetes is associated with dramatically decreased survival in female but not male subjects with cystic fibrosis. Diabetes Care 2005; 28: 2141-4.

¹⁸ 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.

¹⁹ 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.

²⁰ 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.

²¹ Fuchs FJ, 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.

²² Pryor J, Tannenbaum E, Scott S, et al. Beyond postural drainage and percussion: airway clearance in people with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2010; 9: 187-92.

в увеличении продолжительности жизни пациентов и послужили моделью для лечения других хронических заболеваний²³.

Когда был открыт ген *CFTR*, предположили, что некоторую вариабельность выживаемости при МВ можно объяснить различиями мутаций; однако неоднократно было показано, что корреляция генотипа с фенотипом является слабой, за исключением состояния поджелудочной железы (например, достаточная функция или нарушенная)²⁴. Мутации *CFTR* можно разделить на шесть классов в соответствии с их влиянием на функцию *CFTR*. Классы I–III обычно связаны с более тяжелым течением заболевания. В типичном случае у пациента, являющегося носителем одной из этих мутаций на каждой аллеле, МВ диагностируется рано (т. е. в возрасте младше 1 года), и у него имеет место недостаточность поджелудочной железы²⁵²⁶. Заболевание у пациентов с по меньшей мере одной мутацией классов IV–VI часто диагностируется позже, функция поджелудочной железы у них нередко сохранена и поэтому состояние питания лучше²⁷²⁸. Некоторые мутации, связанные с сохранением функции *CFTR*, проявляются как нетяжелое поражение легких, но для огромного количества других мутаций это не так, и могут иметься различия между двумя субъектами с одним и тем же генотипом²⁹. Предполагаемые механизмы для объяснения этого факта включают многочисленные влияния инфекций, питания и окружающей среды, хотя, вероятно, ни один из этих механизмов полностью не объясняет различия³⁰. Мутации других генов (не *CFTR*) или полиморфизмы – обозначаемые термином «модификаторы генов» – по-видимому, вносят свой вклад в ситуацию, но до настоящего времени идентифицировано лишь ограниченное число модификаторов³¹³²³³.

Совершенствование диагностики МВ также повлияло на увеличение выживаемости. Даже у пациентов с атипичными признаками лучшее понимание механизмов, лежащих в основе заболевания, и разработка более чувствительных методов исследования, таких как секвенирование генов, привели к улучшению диагностики. В большинстве случаев диагностика является простой и подтверждается, если у субъекта имеется по крайней мере один фенотипический признак (например, распространенные бронхоэктазы), данные о нарушении функции *CFTR* (например, по результатам потовой пробы) и/или две распознанные мутации *CFTR*³⁴³⁵. Однако, поскольку проявления болезни при МВ очень вариабельны, постановка диагноза не всегда проста, и это особенно верно в отношении взрослых, впервые обратившихся

²³ Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, et al. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. *BMJ* 1998; 316: 1771-5.

²⁴ Hamosh A, Rosenstein B, Nash E, et al. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1308-13.

²⁵ 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.

²⁶ McCloskey M, Redmond A, Hill A, et al. Clinical features associated with a delayed diagnosis of cystic fibrosis. *Respiration* 2000; 67: 402-7.

²⁷ Nick JA, Rodman DM. Manifestations of cystic fibrosis diagnosed in adulthood. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11:513-18.

²⁸ Augarten A, Yahav Y, Szeinberg A, et al. Mild cystic fibrosis and normal or borderline sweat test in patients with the 3849+10 kb C→T mutation. *Lancet* 1993; 342: 25-6.

²⁹ 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.

³⁰ Schechter MS. Non-genetic influences on cystic fibrosis lung disease: the role of sociodemographic characteristics, environmental exposures, and healthcare interventions. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 639-52.

³¹ Blackman S, Hsu S, Ritter S, et al. A susceptibility gene for type 2 diabetes confers substantial risk for diabetes complicating cystic fibrosis. *Diabetologia* 2009; 52: 1858-65.

³² Bartlett JR, Friedman KJ, Ling SC, et al. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. *JAMA* 2009; 302: 1076-83.

³³ Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD, et al. Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 1443-53.

³⁴ Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 2008; 153: S4-S14.

³⁵ DeBoeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006; 61: 627-35.

за медицинской помощью. Такие пациенты иногда представляют проблему при диагностике, поскольку у них может наблюдаться сомнительный (или нормальный) уровень хлоридов в поте и только одна идентифицируемая мутация *CFTR* (или даже ее отсутствие) при генотипировании первой линии³⁶. В таких случаях обычно имеет место достаточная функция поджелудочной железы, и болезнь при этом часто называют «неклассическим» или «атипичным» МВ. У подобных пациентов болезнь может впервые проявиться симптомами, не связанными с легкими, и вследствие этого они иногда впервые попадают в поле зрения врачей в клиниках неппульмонологического профиля, как, например, мужчины с азооспермией в клинических центрах репродуктивного здоровья. По этой причине диагноз иногда ставится с промедлением (зачастую на многие годы), что может вызывать чувство неудовлетворенности и тревогу. Поскольку во многих странах в настоящее время стандартно проводится скрининг новорожденных, частота запоздалой диагностики в будущем значительно снизится. Однако вместо этого появится ряд новых проблем, связанных с выявлением пациентов, у которых симптоматика отсутствует и болезнь может оставаться бессимптомной в течение многих лет. Результаты этого у пациентов с неклассическим МВ, у которых может иметь место более низкий риск развития болезни с развернутыми проявлениями, очень разнообразны и включают нагрузку на систему здравоохранения вследствие проведения исследований, посещения клиник и лечения, а также психологическую нагрузку на пациентов и их семьи. Однако если в итоге состояние здоровья пациентов улучшается и их выживаемость растет, как показывают исследования классического МВ³⁷, то скрининг новорожденных будет оправданным. Следующие 40 лет дадут решающие данные в этой дискуссии.

Результатом роста выживаемости является увеличивающееся старение популяции пациентов с МВ. Сообщения пациентов в возрасте старше 40 лет позволяют выявить их характеристики и потенциальные причины долголетия^{38,39,40}. Несмотря на то что у более высокой доли пациентов, чем в общей популяции больных с МВ, заболевание классифицировано как неклассический МВ, исследования показывают, что многие пациенты с классическим заболеванием также достигают возраста 40 лет и более^{41,42}. Международное исследование 366 пациентов в возрасте старше 40 лет выявило, что 68 % пациентов имели недостаточность функции поджелудочной железы и 33 % являлись гомозиготными по мутации *F508del*⁴³. Подгруппа пациентов из США и Великобритании включала более высокую долю пациентов с классическим заболеванием, при этом у 81 % отмечалась недостаточность функции поджелудочной железы и 44 % имели гомозиготный генотип по мутации *F508del*⁴⁴. В целом факторы, обеспечивающие общее увеличение выживаемости, как обсуждалось выше (например, улучшение питания

³⁶ Augarten A, Yahav Y, Szeinberg A, et al. Mild cystic fibrosis and normal or borderline sweat test in patients with the 3849+10 kb C→T mutation. *Lancet* 1993; 342: 25–6.

³⁷ Farrell PM, Kosorok MR, Laxova A, et al. Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 963–9.

³⁸ Hodson ME, Simmonds NJ, Warwick WJ, et al. An international/ multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 537–42.

³⁹ Simmonds NJ, MacNeill SJ, Cullinan P, et al. Cystic fibrosis and survival to 40 years: a case-control study. *Eur Respir J* 2010; 36:1277–83.

⁴⁰ Simmonds NJ, Cullinan R, Hodson ME. Growing old with cystic fibrosis – the characteristics of long-term survivors of cystic fibrosis. *Respir Med* 2009; 103: 629–35.

⁴¹ Simmonds NJ, Cullinan R, Hodson ME. Growing old with cystic fibrosis – the characteristics of long-term survivors of cystic fibrosis. *Respir Med* 2009; 103: 629–35.

⁴² Rodman DM, Polls JM, Heltshe SL, et al. Late diagnosis defines a unique population of long-term survivors of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 621–6.

⁴³ Hodson ME, Simmonds NJ, Warwick WJ, et al. An international/ multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 537–42.

⁴⁴ Hodson ME, Simmonds NJ, Warwick WJ, et al. An international/ multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 537–42.

и отсроченное инфицирование *P. aeruginosa*)⁴⁵, вероятно, являются наиболее важными детерминантами долголетия, но могут быть значимыми и другие факторы, которые трудно оценить количественно, такие как физическая нагрузка и образование. По мере того как пациенты становятся старше, их потребности, по-видимому, растут, и системе обслуживания будет необходимо адаптироваться для их удовлетворения. Эти вопросы и некоторые проблемы, связанные с удовлетворением таких меняющихся потребностей, обсуждаются ниже.

⁴⁵ Simmonds NJ, MacNeill SJ, Cullinan P, et al. Cystic fibrosis and survival to 40 years: a case-control study. Eur Respir J 2010; 36:1277-83.

3. Проблемы, связанные с большей ожидаемой продолжительностью жизни

3.1. Нагрузка, связанная с лечением

Повышение выживаемости увеличивает нагрузку, связанную с лечением, что представляет собой новую растущую проблему для пациентов, персонала, оказывающего им медицинскую помощь, и системы финансирования здравоохранения. При постоянно увеличивающемся числе назначаемых лекарств вопросы приверженности к лечению, по-видимому, остаются постоянной и важной проблемой. Например, в течение многих лет ингаляционные препараты являлись неотъемлемой частью контроля состояния дыхательных путей при МВ^{46,47,48}, и в настоящее время имеется множество различных лекарств, которые доставляются этим путем (например, антибиотики и муколитики). Однако их польза вне рамок клинических испытаний основана на допущении должной приверженности к лечению в «реальном мире». Группа исследователей из Великобритании сравнивала уровни приверженности к лечению согласно собственной оценке пациентов и по сообщениям врачей, а также фактическую приверженность при использовании электронного мониторинга с помощью небулайзерной системы I-Neb⁴⁹ и показала, что медиана фактической приверженности по результатам загрузок I-Neb составила всего 36 % по сравнению с 80 % по оценке приверженности самими пациентами. Недавние данные по повторному заполнению небулайзеров, полученные в ходе другого исследования, показали, что у пациентов с высокой приверженностью к лечению антибиотиками с помощью небулайзера наблюдалось значимое сокращение числа госпитализаций по сравнению с субъектами с более низкой приверженностью, что демонстрирует пользу в реальных условиях⁵⁰. Однако существенными являются затраты времени, связанные с достаточной приверженностью к лечению: в недавнем исследовании в США среднее время, затраченное на выполнение процедур в день (исключая очистку), составляло 108 минут, если пациенты выполняли все назначения⁵¹.

Для пациента является проблемой соблюдение всех лечебных назначений с целью максимально увеличить шансы благоприятного исхода заболевания. Специалисты, предоставляющие медицинские услуги, и практикующие врачи должны поддерживать эти усилия и, при наличии возможности, переходить к системам доставки и лекарственным формам (например, сухим порошкам), которые сводят к минимуму время, необходимое на лечение, и, следовательно, нагрузку на пациента. Системы быстрой доставки^{52,53,54} являются многообещающими, и

⁴⁶ Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 23–30.

⁴⁷ Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 229–10.

⁴⁸ Oermann CM, Retsch Bogart GZ, Quittner AL, et al. An 18 month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 1121–34.

⁴⁹ Daniels T, Goodacre L, Sutton C, et al. Accurate assessment of adherence: self-report and clinician report vs electronic monitoring of nebulizers. *Chest* 2011; 140: 425–32.

⁵⁰ Briesacher BA, Quittner AL, Saiman L, et al. Adherence with tobramycin inhaled solution and health care utilization. *BMC Pulm Med* 2011; 11: 5.

⁵¹ 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.

⁵² Oermann CM, Retsch Bogart GZ, Quittner AL, et al. An 18 month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 1121–34.

⁵³ Schuster A, Haliburn C, Doring G, et al. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation

данные, полученные из реальной практики, подтверждают связь между устойчивой приверженностью к лечению и его эффективностью⁵⁵. Новой проблемой для пациентов с МВ и медицинского персонала, оказывающего помощь, является поддержка этих усилий в условиях, когда у некоторых пациентов может наблюдаться относительно меньше симптомов.

3.2. Восстановление функции CFTR

Восстановление функции *CFTR* нацелено скорее на причину, лежащую в основе МВ, чем на последствия, и остается «святым Граалем» терапии МВ. До недавнего времени это являлось основной целью исследований^{56,57}. Однако появление персонализированных фармакологических потенциаторов и корректоров *CFTR*^{58,59,60}, основанных на генотипе *CFTR*, открывает замечательные новые возможности для всех пациентов с МВ.

Ивакафтор представляет собой новый класс лекарственных препаратов (модуляторов *CFTR*), который недавно был лицензирован во многих регионах для лечения пациентов с МВ, возраст которых составляет 6 лет и старше и у которых имеется по крайней мере одна копия «gating» («воротной») мутации *G551D*^{61,62} или одна из восьми других мутаций (не-*G551 D-gating-мутаций*)⁶³. В крупном 48-недельном рандомизированном контролируемом испытании, проведенном среди пациентов с МВ в возрасте 12 лет и старше с по крайней мере одной копией мутации *G551D*, наблюдалось увеличение среднего абсолютного значения объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV₁) на 10,6 % от прогнозируемого⁶⁴. Аналогичные результаты были получены позже в других когортах^{65,66}. Во всем мире это принесет пользу примерно 5 % от всех пациентов с МВ, при этом согласно оценке это справедливо для 2000 пациентов в возрасте 6 лет и старше, являющихся носителями по меньшей мере одной копии мутации *G551D*, и для 400 пациентов в возрасте 6 лет и старше с по меньшей мере одной не-*G551D-gating-мутаций*. В данной когорте ключевой является проблема поддержания устойчивой клинической эффективности, безопасности и результативности. Данные недавно проведенного клини-

(Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. Thorax 2013; 68: 344-50.

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

⁵⁵ Harrison M, McCarthy M, Fleming C, et al. Inhaled versus nebulised tobramycin: a real world comparison in adult cystic fibrosis (CF). J Cyst Fibros 2014; 13: 692-8.

⁵⁶ Davies JC, Geddes DM, Alton EW. Gene therapy for cystic fibrosis. J Gene Med 2001; 3: 409-17

⁵⁷ Ferrari S, Geddes DM, Alton EW. Barriers to and new approaches for gene therapy and gene delivery in cystic fibrosis. Adv Drug Deliv Rev 2002; 54: 1373-93.

⁵⁸ 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.

⁵⁹ Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 1219-25.

⁶⁰ Boyle MP, Bell SC, Konstan MW, et al. A CFTR corrector (luma-caftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a 508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2014; 2: 527-38.

⁶¹ 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.

⁶² Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 1219-25.

⁶³ De Boeck K, Munck A, Walker S, et al. The effect of ivacaftor, a CFTR potentiator, in patients with cystic fibrosis and a non-G551D-CFTR gating mutation, the KONNECTION study. J Cyst Fibros 2014; 13: S1.

⁶⁴ 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.

⁶⁵ Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 1219-25.

⁶⁶ De Boeck K, Munck A, Walker S, et al. The effect of ivacaftor, a CFTR potentiator, in patients with cystic fibrosis and a non-G551D-CFTR gating mutation, the KONNECTION study. J Cyst Fibros 2014; 13: S1.

ческого испытания показали устойчивый эффект, сохраняющийся до 144 недель⁶⁷; сведения из реальной практики многих центров также продемонстрировали устойчивые положительные эффекты^{68,69,70}.

Несмотря на продвижение вперед, проблемы остаются. Например, концепция «нена-ращивания» других видов лечения была бы очень хорошо воспринята пациентами, а также медицинскими работниками, но в настоящее время эффективность этого неизвестна. Меж-лекарственное взаимодействие является важной развивающейся областью, поскольку одно-временное назначение ивакафтора с сильными ингибиторами или индукторами *CYP3A* (фер-менты, участвующие в метаболизме ксенобиотиков) соответственно значительно повышает или снижает уровни системного воздействия ивакафтора⁷¹. К пациентам без *gating*-мута-ций еще предстоит разработать персонализированный подход, а противоречивые результаты порождают важные вопросы^{72,73}, ключевым из которых является то, как специалисты, оказыва-ющие медицинские услуги, оценивают и регулируют ожидания пациентов в отношении этих лечебных средств.

3.3. Устойчивость к лекарствам и возникающие инфекции

В популяциях взрослых людей возрастает частота случаев устойчивости к антибиоти-кам^{74,75}, и связанные с этим токсичность, непереносимость и/или аллергия представляют собой проблемы, приобретающие все большее значение для медицинских работников^{76,77}. Кроме того, многие средства для длительной терапии ранее изучались таким образом или в то время, когда эффект добавления этих препаратов к существующим лекарствам не оценивался, а также еще недостаточно изучены потенциальные межлекарственные взаимодействия^{78,79}. Предполага-ется, что дополнительные препараты могут оказать дополнительные положительные эффекты. Однако недавнее ретроспективное исследование, в котором изучалось возможное взаимодей-ствие между ингаляционным тобрамицином и оральным азитромицином, показало снижение

⁶⁷ McKone E, Borowitz D, Drevinek R et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). *Lancet Respir Med* 2014; 2: 902-10.

⁶⁸ Rowe SM, Heltshe SL, Gonska X et al. Clinical mechanism of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator ivacaftor in G557D-mediated cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 175-84.

⁶⁹ Barry PJ, Plant BJ, Nair A, et al. Effects of ivacaftor in cystic fibrosis patients who carry the G551D mutation and have severe lung disease. *Chest* 2014; 146: 152-8.

⁷⁰ Harrison MJ, Murphy DM, Plant BJ. Ivacaftor in a G557D homozygote with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2013; 369: 1280-2.

⁷¹ EMA. Kalydeco (Ivacaftor) assessment report. Secondary Kalydeco (Ivacaftor) assessment report, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002494/WC500130766.pdf – 28 July 2014.

⁷² Boyle MP, Bell SC, Konstan MW, et al. A CFTR corrector (luma-caftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a 508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 527-38.

⁷³ MossRB, Flume PA, EibornJS, et al. WS23.6 Ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis who have an R117H-CFTR mutation, the KONDUCT study. *J Cyst Fibros* 2014; 13: S44.

⁷⁴ Hodson ME, Simmonds NJ, Warwick WJ, et al. An international/ multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 537-42.

⁷⁵ Simmonds NJ, Cullinan R, Hodson ME. Growing old with cystic fibrosis – the characteristics of long-term survivors of cystic fibrosis. *Respir Med* 2009; 103: 629-35.

⁷⁶ Burrows JA, Nissen LM, Kirkpatrick CM, et al. Beta-lactam allergy in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2007; 6: 297–303.

⁷⁷ Whitaker P, Naisbitt D, Peckham D. Nonimmediate beta-lactam reactions in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 369-75.

⁷⁸ 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.

⁷⁹ Ramsey BW, Pepe MS, QuanJM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 340: 23–30.

эффективности и поставило важные вопросы на будущее⁸⁰. В этой области необходима дальнейшая работа.

При МВ изменяется степень сложности заболевания. В результате задержки прогрессирования многих клинических проявлений МВ пациенты сталкиваются с проблемами в разные или поздние периоды своей жизни. Агрессивные стратегии эрадикации *R. aeruginosa* отсрочили время развития хронической инфекции, и все большее число молодых людей переходят из педиатрических медицинских учреждений во взрослые без инфекции, вызванной *P. aeruginosa*. Важно, чтобы взрослые пациенты и специалисты, оказывающие им медицинскую помощь, продолжали контролировать инфицирование новыми патогенными микроорганизмами и своевременно начинали протоколы эрадикации⁸¹. Однако самостоятельный работающий взрослый с МВ – это не то же, что зависимый ребенок, их потребности в поддержке, цели и обязанности потенциально разнятся. Приоритетной задачей на будущее является дальнейшая работа по определению наилучших или наиболее подходящих подходов к эрадикации, мониторингу и лечению в отношении данной увеличивающейся популяции взрослых пациентов. Хотя появление этой когорты, «свободной от *Pseudomonas*», является большим достижением, важными проблемами остаются устойчивость к антибиотикам^{82,83} и инфицирование другими патогенными микроорганизмами, включая увеличение распространенности инфекции, вызванной нетуберкулезными микобактериями и, в частности, *Mycobacterium abscessus*^{84,85}. Последствия современной практики применения антибиотиков необходимо постоянно контролировать⁸⁶. Недавно полученные данные позволяют предполагать возможную передачу некоторых штаммов *M. abscessus* от одного человека к другому, что показывает важность непрерывной оценки и повторной оценки практик сегрегации специалистов, оказывающих медицинскую помощь^{87,88}.

3.4. Экстрапульмональные осложнения

Экстрапульмональные проявления МВ представляют собой проблему, приобретающую все большее значение (рис. 3), поскольку заболевания, связанные с взрослением, накладываясь на «традиционные» осложнения МВ, дополнительно усложняя потребности в лечении⁸⁹. Эти вопросы более подробно обсуждаются в последующих главах, но ниже представлен обзор связанных с ними проблем. Распространенность многих экстрапульмональных осложнений увеличивается с возрастом. Например, диабет в комплексе с МВ (ДМВ) развивается у 27–

⁸⁰ Nick JA, Moskowitz SM, Chmiel JF et al. Azithromycin may antagonize inhaled tobramycin when targeting *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 342-50.

⁸¹ Doring G, Flume P, Heijerman H, et al. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J Cyst Fibros* 2012; 11:461-79.

⁸² Hodson ME, Simmonds NJ, Warwick WJ, et al. An international/ multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 537-42.

⁸³ Simmonds NJ, Cullinan R, Hodson ME. Growing old with cystic fibrosis – the characteristics of long-term survivors of cystic fibrosis. *Respir Med* 2009; 103: 629-35.

⁸⁴ Catherinot E, Roux A-L, Vibet M-A, et al. *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium abscessus* complex target distinct cystic fibrosis patient subpopulations. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 74–80.

⁸⁵ Janice M. Leung, Kenneth N. Olivier. Nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34:124–134.

⁸⁶ Renna M, Schaffner C, Brown K, et al. Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fibrosis patients to mycobacterial infection. *J Clin Invest* 2011; 121:3554-63.

⁸⁷ Aitken ML, Limaye A, Pottinger P, et al. Respiratory outbreak of *Mycobacterium abscessus* subspecies *massiliense* in a lung transplant and cystic fibrosis center. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:231-2.

⁸⁸ Bryant JM, Grogono DM, Greaves D, et al. Whole-genome sequencing to identify transmission of *Mycobacterium abscessus* between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet* 2013; 381: 1551-60.

⁸⁹ Plant BJ, Goss CH, Plant WD, et al. Management of comorbidities in older patients with cystic fibrosis. *Lancet Resp Med* 2013; 1: 164-74.

52 % взрослых в возрасте старше 40 лет⁹⁰⁹¹⁹². ДМВ ассоциирован с более неблагоприятными исходами⁹³⁹⁴⁹⁵⁹⁶ и по сути является независимым предиктором смертности⁹⁷⁹⁸⁹⁹. Могут развиваться микрососудистые осложнения, например, нефропатия и нейропатия (обычно через 10 лет после начала ДМВ), и хотя они являются редкими, появляется все больше сообщений о макрососудистых осложнениях, которые потенциально могут становиться все более частыми в популяции стареющих пациентов с МВ¹⁰⁰.

Заболевание печени, обусловленное МВ (ЗПМВ), представляет собой трудную тему. Хотя существуют данные, указывающие на то, что ЗПМВ не развивается *de novo* у взрослых без предварительного проявления болезни¹⁰¹, имеется все больше свидетельств, подтверждающих корреляцию между ЗПМВ и повышенным риском смертности¹⁰²¹⁰³¹⁰⁴.

Частота хронической болезни почек (ХБП) увеличивается с возрастом, заболевание наблюдается преимущественно у взрослых¹⁰⁵¹⁰⁶. Риск ХБП удваивается с каждым последующим десятилетием жизни. У пациентов с ХБП обычно также отмечается худшая функция легких¹⁰⁷.

Распространенность остеопороза при МВ увеличивается с возрастом (рис. 3), хотя интересно то, что, по-видимому, выявляемость его снижается со временем во всей популяции пациентов с МВ. Поскольку у пациентов с МВ по сравнению со здоровыми контрольными субъектами наблюдается также более высокая частота переломов, связанных с остеопорозом, важное значение имеют скрининг и ранее лечение остеопороза¹⁰⁸.

⁹⁰ Hodson ME, Simmonds NJ, Warwick WJ, et al. An international/multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 537-42.

⁹¹ Simmonds NJ, Cullinan R, Hodson ME. Growing old with cystic fibrosis – the characteristics of long-term survivors of cystic fibrosis. *Respir Med* 2009; 103: 629-35.

⁹² 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.

⁹³ Onady GM, Stolfi A. Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7: CD004730.

⁹⁴ Morales MM, Falkenstein D, Lopes AG. The cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) in the kidney. *An Acad Bras Cienc* 2000; 72: 399–406.

⁹⁵ Jouret F, Devuyst O. CFTR and defective endocytosis: new insights in the renal phenotype of cystic fibrosis. *Pflugers Arch* 2009; 457: 1227-36.

⁹⁶ Chamnan P, Shine BS, Haworth CS, et al. Diabetes as a determinant of mortality in cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2010; 33: 311-16.

⁹⁷ Koch C, Rainisio M, Madessani U, et al. Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 343-50.

⁹⁸ Rosenecker J, Hofler R, Steinkamp G, et al. Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis: the impact of diabetes mellitus on pulmonary function and clinical outcome. *Eur J Med Res* 2001; 6: 345-50.

⁹⁹ Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, et al. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr* 2005;146: 681-7.

¹⁰⁰ Schwarzenberg SJ, Thomas W, Olsen TW, et al. Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care* 2007;30: 1056-61.

¹⁰¹ Wilschanski M, Durie PR. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. *Gut* 2007; 56:1153-63.

¹⁰² Rowland M, Gallagher CG, O'Laoide R, et al. Outcome in cystic fibrosis liver disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:104-9.

¹⁰³ Chrystosstalis A, Hubert D, Coste J, et al. Liver disease in adult patients with cystic fibrosis: a frequent and independent prognostic factor associated with death or lung transplantation. *J Hepatol* 2011; 55: 1377-82.

¹⁰⁴ Nash EF, Velling C, Gutierrez CA, et al. Outcomes of patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation with and without cystic fibrosis-associated liver cirrhosis. *Clin Transplant* 2012; 26: 34–41.

¹⁰⁵ Andrieux A, Harambat J, Bui S, et al. Renal impairment in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2010;9:263-8.

¹⁰⁶ O'Connell OJ, Harrison MJ, Murphy DM, et al. Peri-lung transplant renal issues in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2013; 143: 271.

¹⁰⁷ Quon BS, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, et al. Risk factors for chronic kidney disease in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:1147-52.

¹⁰⁸ Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, et al. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2010; 86: 1–7.

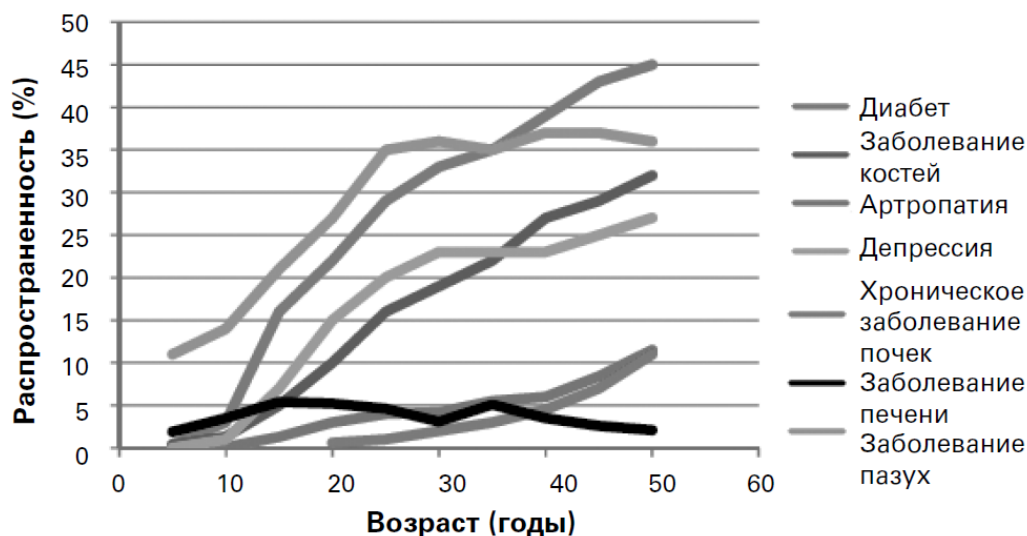


Рис. 3. Распространенность экстрапульмональных осложнений в зависимости от возраста, данные из Регистра пациентов Фонда муковисцидоза (CFFPR) с некоторыми изменениями (данные по США; воспроизведено с разрешения издательства Elsevier¹⁰⁹)

Риск появления злокачественных новообразований в популяциях «здоровых» людей с возрастом увеличивается¹¹⁰. В исследованиях МВ использовалось стандартизованное отношение заболеваемости (SIR), которое является отношением наблюдаемой частоты онкологических заболеваний к ожидаемой частоте в когорте, с экстраполяцией данных из генеральной популяции. Современные данные показывают значимое повышение риска злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта при МВ (SIR 3,5)¹¹¹. Наше понимание корреляции с возрастом постепенно углубляется. Первоначальные данные за 10-летний период указывали на повышение риска развития злокачественных опухолей пищеварительного тракта с возрастом, однако объединенные результаты наблюдения в течение 20 лет продемонстрировали, что SIR значимо не различается в разных возрастных группах взрослых (хотя более 60 % всех наблюдавшихся злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта были описаны у пациентов в возрасте старше 40 лет).

Как следствие, решение о том, когда и как исследовать возможную патологию кишечника, представляет собой сложную клиническую дилемму¹¹². В настоящее время имеются противоречивые данные о том, создает ли МВ повышенный риск злокачественных опухолей в локализациях, отличных от желудочно-кишечного тракта¹¹³¹¹⁴¹¹⁵. У 9-30 % пациентов с МВ наблюдаются тревожность и депрессия, которые чаще возникают у взрослых, чем у детей с этой

¹⁰⁹ Quon BS, Aitken ML. Cystic fibrosis: what to expect now in the early adult years. *Paediatr Respir Rev* 2012; 13:206-14.

¹¹⁰ Bray F, Moller B. Predicting the future burden of cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 63-74.

¹¹¹ Maisonneuve R, Marshall BC, Knapp EA, et al. Cancer risk in cystic fibrosis: a 20-year nationwide study from the United States. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 122-9.

¹¹² Smith DJ, Anderson GJ, Lamont IL, et al. Accurate assessment of systemic iron status in cystic fibrosis will avoid the hazards of inappropriate iron supplementation. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 303-4.

¹¹³ Neglia JP, FitzSimmons SC, Maisonneuve P, et al. The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. *Cystic Fibrosis and Cancer Study Group. N Engl J Med* 1995; 332: 494-9.

¹¹⁴ Maisonneuve P, FitzSimmons SC, Neglia JP, et al. Cancer risk in nontransplanted and transplanted cystic fibrosis patients: a 10-year study. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 381-7

¹¹⁵ Johannesson M, Askling J, Montgomery SM, et al. Cancer risk among patients with cystic fibrosis and their first-degree relatives. *Int J Cancer* 2009; 125: 2953-6.

болезнью¹¹⁶¹¹⁷. У субъектов с тревожностью и/или депрессией более вероятны наличие остро ощущаемого тяжелого бремени из-за болезни, слабая приверженность к лечению и частое пользование медицинскими услугами¹¹⁸. Кроме того, показано, что тревожность и депрессия коррелируют с функцией легких и частотой обострений легочного заболевания¹¹⁹¹²⁰. Соответственно, это подчеркивает необходимость совершенствования стратегий раннего выявления и лечения психологической патологии.

3.5. Другие проблемы

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

Момент, когда пациента следует направить на трансплантацию легкого, необходимо регулярно анализировать и пересматривать с учетом расширяющихся возможностей терапии, прежде чем эта стадия будет достигнута. Хотя прогностическое моделирование выживаемости является полезным, оно должно быть динамическим¹²¹¹²². На традиционное мышление значительно повлияла критическая статья, написанная более 20 лет назад, в которой сообщалось о медиане продолжительности жизни, равной 2 годам у пациентов с FEV₁, составлявшей менее 30 % от должного значения¹²³. После этого, в эпоху современного лечения, другое одноцентровое исследование показало радикальное увеличение продолжительности жизни с 13 месяцев до 5,3 лет¹²⁴ в данной когорте. Равным образом в этот период имели место увеличение пространенности устойчивости к антибиотикам¹²⁵¹²⁶, заболевания почек¹²⁷ и инфицирование новыми патогенными микроорганизмами¹²⁸ в конечной стадии болезни, создающие отдельные проблемы при проведении трансплантации. Таким образом, в настоящее время необходимо дальнейшее моделирование выживаемости для установления оптимального промежутка времени для направления на трансплантацию¹²⁹.

¹¹⁶ Ploessl C, Pettit RS, Donaldson J. Prevalence of depression and antidepressant therapy use in a pediatric cystic fibrosis population. *Ann Pharmacother* 2014; 48: 488-93.

¹¹⁷ Riekert KA, Bartlett SJ, Boyle MP, et al. The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. *Chest* 2007; 132: 231-7.

¹¹⁸ DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: metaanalysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2101-7.

¹¹⁹ Ploessl C, Pettit RS, Donaldson J. Prevalence of depression and antidepressant therapy use in a pediatric cystic fibrosis population. *Ann Pharmacother* 2014; 48: 488-93.

¹²⁰ Riekert KA, Bartlett SJ, Boyle MP, et al. The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. *Chest* 2007; 132: 231-7.

¹²¹ Liou TG, Adler FR, Huang D. Use of lung transplantation survival models to refine patient selection in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1053-9.

¹²² Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, et al. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1550-5.

¹²³ Kerem E, Reisman J, Corey M, et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 1187-91.

¹²⁴ George PM, Banya W, Pareek N, et al. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *BMJ* 2011; 342: d1008.

¹²⁵ Hodson ME, Simmonds NJ, Warwick WJ, et al. An international/ multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 537-42.

¹²⁶ Simmonds NJ, Cullinan R, Hodson ME. Growing old with cystic fibrosis – the characteristics of long-term survivors of cystic fibrosis. *Respir Med* 2009; 103: 629-35.

¹²⁷ Andrieux A, Harambat J, Bui S, et al. Renal impairment in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2010; 9: 263-8.

¹²⁸ Catherinot E, Roux A-L, Vibet M-A, et al. *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium abscessus* complex target distinct cystic fibrosis patient subpopulations. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 74–80.

¹²⁹ Plant BJ, Goss CH, Plant WD, et al. Management of comorbidities in older patients with cystic fibrosis. *Lancet Resp Med*

Возможность стать родителями при соответствующем тщательном междисциплинарном планировании, помощи и тесной совместной работе акушеров, репродуктологов и врачей, занимающихся лечением МВ, не является редкой или нереальной для многих взрослых с МВ – как для женщин, так и для мужчин¹³⁰. Похоже, что беременность не оказывает неблагоприятного влияния на среднесрочные исходы у женщин, основанные на прогрессировании болезни¹³¹. Однако недавно проведенное исследование выявило большее число посещений врачей, связанных с болезнью, случаев обострения легочной патологии и снижение некоторых параметров качества жизни, что предположительно отражает влияние физических и эмоциональных проблем в ранний период материнства на самоконтроль¹³². Новыми проблемами для пациентов и медицинских работников могут стать желание иметь второго или третьего ребенка и беременность после трансплантации легкого¹³³.

Увеличение доли работающих пациентов является важным результатом большей длительности их жизни, и хотя положительные эффекты занятости трудно оценить количественно, она, вероятно, вносит свой вклад в благополучие многих пациентов. Отрицательные влияния невозможности работать на исход болезни, включающие социальную изоляцию и бедность, хорошо известны при других хронических заболеваниях¹³⁴¹³⁵¹³⁶. Данные регистра за 2011 г. показывают, что примерно одна треть взрослых пациентов работает полный рабочий день и у многих других имеет место частичная занятость¹³⁷¹³⁸.

При моделировании системы здравоохранения необходимо учитывать то, что в будущем клиники будут обслуживать все большее число взрослых пациентов, в связи с чем могут возникнуть более определенные когорты пациентов, страдающих этой болезнью. Например, в эпоху применения специфических препаратов при различных мутациях они могут включать не только классические и неклассические фенотипы, но и форму МВ, которая имеет сходные клинические проявления с бронхоэктатической болезнью, не связанной с МВ. Модели оказания медицинской помощи, наилучший контроль осложнений болезни и ожидания пациентов и медицинских работников могут различаться. По мере увеличения числа пациентов потребуются важные обсуждения, посвященные поддержанию стандартов. Оптимальный размер клиники неизвестен, но необходим баланс между клиническим опытом и непрерывностью оказания помощи отдельному пациенту междисциплинарной группой врачей. Применение сравнительных моделей¹³⁹¹⁴⁰ и непрерывная разработка и использование согласованных международных стандартов медицинской помощи необходимы для обеспечения оптимальной помощи пациентам¹⁴¹¹⁴²¹⁴³.

2013; 1: 164-74.

¹³⁰ Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry annual data report 2011. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 2011. <http://www.cff.org/UploadedFiles/research/ClinicalResearch/2011-Patient-Registry.pdf>

¹³¹ Tonelli MR, Aitken ML. Pregnancy in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 537-10.

¹³² Schechter MS, Quittner AL, Konstan MW, et al. Long-term effects of pregnancy and motherhood on disease outcomes of women with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10:213-19.

¹³³ GyiKM, HodsonME, YacoubMY. Pregnancy in cystic fibrosis lung transplant recipients: case series and review. *J Cyst Fibros* 2006; 5: 171-5.

¹³⁴ Bullough B. Poverty, ethnic identity and preventive health care. *J Health Soc Behav* 1972; 347-59.

¹³⁵ Duncan GJ, Brooks-Gunn J. Family poverty, welfare reform, and child development. *Child Dev* 2000; 71: 188-96.

¹³⁶ Wagstaff A. Poverty and health sector inequalities. *Bull World Health Organ* 2002; 80: 97-105.

¹³⁷ Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry annual data report 2011. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 2011. <http://www.cff.org/UploadedFiles/research/ClinicalResearch/2011-Patient-Registry.pdf>

¹³⁸ Targett K, Bourke S, Nash E, et al. Employment in adults with cystic fibrosis. *Occup Med* 2014; 64: 87-94.

¹³⁹ Boyle MP, Sabadosa KA, Quinton HB, et al. Key findings of the US Cystic Fibrosis Foundation's clinical practice benchmarking project. *BMJ Qual Saf* 2014; 23 (Suppl 1): i15-i22.

¹⁴⁰ Boyce MB, Browne JP, Greenhalgh J. The experiences of professionals with using information from patient-reported outcome measures to improve the quality of healthcare: a systematic review of qualitative research. *BMJ Qual Saf* 2014; 23: 508-18.

¹⁴¹ Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: best practice guidelines. *J Cyst Fibros*

Наконец, у организаций, осуществляющих финансирование, возникает все большая потребность в регулировании соотношения затрат и эффективности при лечении МВ. Такой анализ должен включать комплексные подходы к оценке технологий оказания медицинской помощи, в том числе сопоставление эффективности лечения (новыми и стандартными средствами). При расчете суммарных расходов необходимо учитывать не только прямые затраты на оказание медицинской помощи, но также компенсацию производительности труда, утраченной пациентами и родственниками, осуществляющими за ними уход¹⁴⁴.

Заключение

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

2014; 13: S23-S42.

¹⁴² Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: framework for the cystic fibrosis centre. J Cyst Fibros 2014; 13: S3-S22.

¹⁴³ Stern M, Bertrand DP, Bignamini E, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: quality management in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2014; 13: S43-S59.

¹⁴⁴ Klimes Ji, Dolezal T, Kubackova K, et al. Health-economic aspects of cystic fibrosis screening and therapy. In: Mall MA, Elborn JS, eds. Cystic fibrosis. Eur Resp Monogr 2014; 64: 304–319.

Глава 2

Усложнение проблем, обусловленных МВ: осложнения со стороны легких

Christiane Knoop, Carsten Schwarz

Введение

Большие достижения в оказании помощи при муковисцидозе (МВ) за последние десятилетия стабильно увеличили выживаемость. Однако естественное развитие патологии легких при МВ по-прежнему характеризуется прогрессированием до конечной стадии болезни, и дыхательная недостаточность является первой причиной смерти, тогда как следующими по значимости причинами являются поражение печени и осложнения после трансплантации легких¹⁴⁵. В настоящей главе представлены различные осложнения поражения легких при МВ и описаны возможности лечения при прогрессирующей дыхательной недостаточности.

¹⁴⁵ Buzzetti R, Salvatore D, Baldo E, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries: 1. Mortality and survival studies in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2009; 8: 229-37.

1. Пневмоторакс

Примерно у 3,4 % людей с МВ в какой-либо момент жизни возникает пневмоторакс, при этом ежегодная заболеваемость составляет 0,64 %, или 1/167 пациентов в год¹⁴⁶. У пациентов, у которых ранее наблюдался первый эпизод, риск рецидива является очень высоким (50–90 %), и в этих случаях часто выявляется пневмоторакс на противоположной стороне (46 %). Большинство случаев имеют место у взрослых (72,4 %), что, вероятно, отражает более тяжелое поражение легких¹⁴⁷. Возможными факторами риска считаются хронические инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* или *Aspergillus*, объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV₁) менее 30 % от прогнозируемого, кормление через зонд, недостаточность поджелудочной железы, аллергический бронхопульмональный аспергиллез (АБПА), массивное кровохарканье, ингаляция дорназы альфа или тобрамицина и отягощенный социальный статус¹⁴⁸.

1.1. Диагностика

Пневмоторакс следует рассматривать как возможный диагноз у пациентов, у которых наблюдается вновь возникшая боль в грудной клетке и/или усиление одышки. Первым этапом диагностики является проведение рентгенологического исследования грудной клетки в задне-передней проекции. Однако в некоторых случаях точный диагноз позволяет поставить только компьютерная томография (КТ) грудной клетки¹⁴⁹.

1.2. Лечение

Тактика лечения различается в соответствии с распространенностью (ограниченный или обширный) и частотой (первый эпизод или рецидив) пневмоторакса¹⁵⁰. За пациентами с ограниченным пневмотораксом, находящимися в клинически стабильном состоянии, можно внимательно наблюдать в амбулаторных условиях с проведением контрольного рентгенологического исследования грудной клетки через 24 часа¹⁵¹. Пациент с обширным пневмотораксом обязательно должен быть госпитализирован. В случаях обширного пневмоторакса пациентам в клинически нестабильном состоянии или пациентам с нарастающим пневмотораксом по данным контрольного рентгенологического исследования грудной клетки необходимо поставить дренаж плевральной полости.

Рандомизированные контролируемые испытания, в которых бы систематически оценивались данные по правильной тактике лечения при рецидивирующем или персистирующем пневмотораксе, отсутствуют¹⁵². Возможным вариантом является плевродез (плевральное выскабливание для образования сращений) с целью обеспечения спаек между париетальной и висцеральной плеврой. Торакоскопический плевродез (вдувание сухого порошка талька, плев-

¹⁴⁶ Flume PA, Strange C, Ye X, et al. Pneumothorax in cystic fibrosis. Chest 2005; 128:720-8.

¹⁴⁷ Flume PA, Strange C, Ye X, et al. Pneumothorax in cystic fibrosis. Chest 2005; 128:720-8.

¹⁴⁸ Flume PA, Strange C, Ye X, et al. Pneumothorax in cystic fibrosis. Chest 2005; 128:720-8.

¹⁴⁹ Phillips GD, Trotman-Dickenson B, Hodson ME, et al. Role of CT in the management of pneumothorax in patients with complex cystic lung disease. Chest 1997; 112:275-8.

¹⁵⁰ Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 298–306.

¹⁵¹ Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 298–306.

¹⁵² Amin R, Noone PG, Ratjen F. Chemical pleurodesis versus surgical intervention for persistent and recurrent pneumothoraces in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2012; 12: CD007481.

ральная абразия, частичная плеврэктомия) обычно является более предпочтительным по сравнению с инстилляцией склерозирующего препарата через плевральную дренажную трубку¹⁵³. Кроме того, можно провести хирургические процедуры, включая торакоскопическую операцию с видеоподдержкой и/или торакотомию, для устранения пузырей и булл путем наложения скобок и механической абразии парietальной плевры¹⁵⁴

¹⁵³ Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 298–306.

¹⁵⁴ Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 298–306.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.