ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

САМСОНОВА МАРИНА СЕРГЕЕВНА

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

/ 14.01.08 - Педиатрия /

/14.02.03 - Общественное здоровье и здравоохранение/

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Доктор медицинских наук,

Симонова О.И.

Доктор медицинских наук, профессор РАН

Винярская И.В.

Москва - 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОРАЩЕНИЙ…….3
ВВЕДЕНИЕ……....4

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1.Исторические аспекты диагностики и терапии муковисцидоза……11
1.2.Распространенность инфекционных осложнений при муковисцидозе……17
1.3.Качество жизни больных муковисцидозом…….24
1.4.Определение показателей полезности медицинских технологий
QALY и DALY…….....32
1.6. Перспективы исследования муковисцидоза у детей……..36

ГЛАВА 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
2.1. Методы клинико-функционального исследования детей,
больных муковисцидозом……..37
2.2. Специальные методы исследования……..44
2.3. Статистическая обработка материала ……...49

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ
3.1. Клинико-функциональная характеристика наблюдаемых детей
с муковисцидозом…….51
3.2. Основные направления проводимой терапии у наблюдаемых
детей с муковисцидозом……....63
3.3. Динамика клинических, лабораторно-инструменталиных
показателей наблюдаемых детей с муковисцидозом…….....68

ГЛАВА 4. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ. РАЗРАБОТКА УТИЛИТАРНЫХ ИНДЕКСОВ
4.1. Мультиатрибутные утилитарные индексы (общее качество жизни)
у детей с муковисцидозом ……73
4.2. Одноатрибутные утилитарные индексы у детей с муковисцидозом ……...78
4.3. Особенности нарушений функционирования у детей с МВ…….82
4.4. Динамика утилитарных индексов на фоне лечения……....92
4.5. Обоснование выбора лекарственного препарата на основе анализа
«затраты-полезность» в рамках клинико-экономического анализа……..100
4.6. Клинические примеры……...102

ЗАКЛЮЧЕНИЕ…….114
ВЫВОДЫ……..121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……...123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……125
ПРИЛОЖЕНИЕ 1, 2……149

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

МВ	муковисцидоз
РИ	рентгенологический индекс Криспина-Нормана
МРИ	Массо-ростовой индекс
ФВД	функция внешнего дыхания
$ОФВ_1$	объем форсированного выдоха за 1 секунду
КТ ОГК	компьютерная томография органов грудной клетки
КЖ	качество жизни
HUI	(Health Utilities Index) опросник по оценке качества жизни связанного со здоровьем
CFTR	(Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) муковисцидозный трансмембранный регулятор
QALY	(Quality-Adjusted Life Year) Сохраненный год качественно прожитой жизни
DALY	показатель лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности
MRSA	Метициллин-резистентный золотистый стафилококк
ЧД	частота дыхания
АД	артериальное давление
ЧСС	частота сердечных сокращений
КЩС	кислотно-щелочное состояние
ЭКГ	электрокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Муковисцидоз (МВ) или кистозный фиброз (cystic fibrosis) - наиболее часто встречающееся наследственное заболевание, резко сокращающее продолжительность и качество жизни (КЖ) пациентов без адекватного лечения [31].

Учитывая многогранность проявлений данной патологии, подход к лечению должен быть комплексным. Лечение муковисцидоза включает в себя медикаментозную помощь (муколитическую терапию, антимикробную терапию, ферментотерапию, витаминотерапию) и немедикаментозную (кинезитерапия, диетотерапия, работа с психологом) Помимо принятых схем современной терапии, необходимо принимать меры по социальной адаптации больных и оказывать им профессиональную психологическую помощь для улучшения качества жизни [110].

С рождения больные МВ предрасположены к развитию бактериальной инфекции дыхательных путей. Это предопределено биологическим механизмом, связанным с генетически обусловленным дефектом синтеза МВТР. В бронхолегочной системе дефект синтеза МВТР приводит к высокой вязкости бронхиального секрета и снижению мукоцилиарного клиренса [210]. Хроническая бронхолегочная инфекция в большинстве случаев развивается в первые месяцы или годы жизни ребенка с МВ [72;153]. Антибиотикотерапия (АТ) может задержать развитие хронической инфекции нижних дыхательных путей, замедлить темп прогрессирования легочных расстройств. В течение последних десятилетий было разработано множество различных терапевтических подходов, которые оказали существенное влияние на прогноз заболевания. В настоящее время доказано, что продолжительность жизни у больных МВ зависит от этиологии хронической легочной инфекции. *P. Aeruginosa* на сегодняшний день является ведущим патогеном, определяющим прогрессирующее течение

хронической бронхолегочной инфекции, поражение легких, прогноз заболевания [72;205]. Помимо оральной и внутривенной антибактериальной терапии при МВ, применяется также и альтернативный, ингаляционный способ применения. При аэрозольном пути доставки антибиотиков лекарственное средство попадает непосредственно в просвет бронхов. При этом в бронхиальном секрете создаются высокие концетрации препарата при низком их уровне в сыворотке крови, что дает дополнительные возможности по преодолению антибиотикорезистентности [158;215].

Использование показателей КЖ, связанного со здоровьем, в клинических исследованиях в настоящее время становится все более распространенным явлением [66; 169].

За рубежом исследования КЖ пациентов с МВ и оценка эффективности терапии в настоящее время проводятся в большом масштабе и являются общепринятыми [90;102;124;132;133;139;151;167;182;188;191;196;208; 238]. В России такого рода исследования практически отсутствуют [15].

Абсолютно новым в России методом изучения качества жизни пациентов, отличающимся от уже применяемых методик, является подсчет утилитарного индекса здоровья, который позволяет оценить не только КЖ и его составляющие, но используется для подсчета QALYs (Quality-Adjusted Life Years) в рамках клинико-экономического анализа. Для оценки утилитарного индекса используются различные стандартизированные опросники. Эти опросники разнообразны по своей структуре, отличаются от обычных инструментов оценки КЖ и называются «многоатрибутные меры полезности». Существует много различных опросников для оценки меры полезности, однако, «золотого стандарта» опросника для расчета QALYs не существует [4].

Первым в России адаптированнным и валидированным инструментом по подсчету утилитарных индексов является опросник Health Utilities Index (D. H. Feeny, W.J. Furlong, G. W. Torrance, O. N. Dundas; Canada). Данный инструмент является хорошо изученным, надежным и валидным, был создан для

использования в педиатрии [145;234], что делает его более перспективным и подходящим для исследования КЖ детей.

Учитывая небольшое число исследований в России по оценке качества жизни детей с муковисцидозом, отсутствие данных, полученных при помощи опросника Health Utilities Index, клинико-экономических исследований с использованием QALY мы преприняли настоящее исследование.

Цель

Определить возможности использования опросника HUI и обосновать целесообразность его включения в алгоритм стандартного обследования детей с муковисцидозом.

Задачи

1. Изучить клинические, лабораторно-инструментальные особенности течения заболевания у наблюдаемых детей с муковисцидозом.
2. Разработать утилитарные индексы здоровых детей и больных муковисцидозом для включения в Национальный каталог утилитарных индексов.
3. Описать «жизненный путь когорты» больных муковисцидозом и здоровых детей на основе разработанных мультиатрибутных утилитарных индексов.
4. Изучить особенности качества жизни больных муковисцидозом, определить влияние на него пола, места проживания, клинико-лабораторных и инструментальных показателей.
5. Изучить возможности опросника HUI как нового инструмента оценки нарушений функционирования.
6. Оценить эффективность лечения детей с муковисцидозом с помощью опросника HUI.
7. Провести анализ «затраты-полезность» для сравнения ингаляционных антибактериальных препаратов с использованием показателей QALY, полученных с помощью разработанных утилитарных индексов.

Научная новизна

Впервые в отечественной педиатрии проведено исследование качества жизни у детей с муковисцидозом с использованием валидированной русскоязычной версии международного инструмента HUI.

Разработаны мультиатрибутные утилитарные индексы (общее качество жизни) больных муковисцидозом и здоровых детей, которые будут включены в создаваемый Национальный каталог утилитарных индексов.

Впервые описан «жизненный путь когорты» детей с муковисцидозом, установлено, что качество жизни детей с исследуемым заболеванием ниже, чем у здоровых сверстников, особенно в 6, 12, 16 лет.

Разработаны одноатрибутные утилитарные индексы, характеризующие отдельные аспекты здоровья. Установлено, что у детей с муковисцидозом в первую очередь качество жизни снижается за счет болевого синдрома, эмоциональных нарушений и нарушения самообслуживания.

Впервые к оценке состояния пациента применена многоуровневая система измерения нарушений функционирования. Было выявлено, что более 60% детей с муковисцидозом имеют нарушения по шкалам «эмоции» и «боль» разной степени выраженности.

Проведен анализ влияния пола, места жительства, клинико-лабораторных и инструментальных показателей на качество жизни детей с муковисцидозом, установлено, что наиболее значимыми факторами являются наличие «тяжелых» мутаций, нарушение функции внешнего дыхания ($ОФВ_1$) и наличие гипотрофии.

Выявлена положительная динамика качества жизни детей с муковисцидозом на фоне терапии, особенно выраженная у детей с более тяжелым течением.

Впервые осуществлен анализ «затраты-полезность» с использованием разработанных в процессе исследования мультиатрибутных утилитарных индексов, с помощью которого определен доминантный метод лечения (ингаляционный антибактериальный препарат).

Практическая значимость

Проведенное исследование продемонстрировало информативность и значимость инструмента HUI для оценки качества жизни детей с муковисцидозом, что делает возможным его дальнейшее использование в практической деятельности и научных исследованиях.

Разработаны мультиатрибутные утилитарные индексы, включенные в Национальный каталог, которые могут применяться в клинико-экономическом анализе при сравнении различных препаратов и методов лечения муковисцидоза.

Многоуровневая система измерения нарушений функционирования может служить дополнительным инструментом оценки степени тяжести заболевания, как в клинической практике, так и при проведении медико-социальной экспертизы.

Данная методика могжет служить основой для оптимизации терапии и подключения дополнительных методов лечения и психологической коррекции при необходимости.

Опросник HUI может использоваться как для групповых исследований, так и для индивидуальной оценки качества жизни.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты проведенных исследований используются в работе отделения пульмонологии и аллергологии, отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания ФГАУ НЦЗД Министерства здравоохранения Российской Федерации НИИ педиатрии имени Г.Н. Сперанского, педиатрического отделения ФГБУ «РДКБ» Минздрава России, учебный процесс кафедры клинической иммунологии и аллергологии ГОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Апробация работы

Основные положение диссертации доложены на:

- XVI Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», 24-27 февраля 2012, Москва;
- 35-ая Европейской конференции по муковисцидозу, постерный доклад, 6-9 июня 2012, Дублин, Ирландия;
- XV Конгрессе Международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR), постер, 3-7 Ноября 2012, Берлин, Германия;
- XI Национальном конгрессе «Муковисцидоз у детей и взрослых. Взгляд в будущее», Москва, 24-25 мая 2013;
- VI Европейском Конгрессе педиатров, постер, Великобритания, Глазго, 5-8 июня 2013;
- XVII Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, 14-16 февраля 2014 г;
- XII Российской конференции с международным участием «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (Казань 2015);
- XIX Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, 12-14 февраля 2016 г;

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 12 работ, из них 4 в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикаций результатов диссертационных исследований, 3 статьи в журналах, индексируемых в Web of Science, глава в монографии (в соавторстве).

Структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 151 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 244

источников, из них 173 - зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 20 таблицами, 2-ми схемами, 28 рисунками, также представлены 2 клинических примера.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Исторические аспекты диагностики и терапии муковисцидоза

Муковисцидоз (МВ) или кистозный фиброз (cystic fibrosis) представляет собой одно из наиболее распространенных генетических заболеваний, возникающих преимущественно у представителей Европеоидной расы с частотой 1 на 2500 новорожденных [95; 138]. В Австрии частота встречаемости МВ составляет 1 на 3500; в Бельгии – 1 на 2850; в Болгарии – 1 на 2500; на Кипре – 1 на 7914; в Чешской Республике – 1 на 2833; в Дании – 1 на 4700; в Эстонии – 1 на 4500; в Финляндии – 1 на 25000; во Франции – 1 на 4700; в Германии – 1 на 3300; в Греции – 1 на 3500; в Италии – 1 на 4238; в Нидерландах – 1 на 4750; в Польше – 1 на 5000; в Португалии – 1 на 6000; в Румынии – 1 на 2056; в Словакии – 1 на 1800; в Словении – 1 на 3000; в Испании – 1 на 3750; в Швеции – 1 на 5600 и в Великобритании – 1 на 2381 [116].

По данным В.Н. Сероклинова (2005), в Алтайском крае частота МВ составляет 1:8780 новорожденных (0,00011), при этом частота гетерозиготного носительства гена CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator - трансмембранный регулятор муковисцидоза) - 2% [48]. В Оренбургской области частота встречаемости МВ с 1999 по 2009 гг. составила в среднем 1:11262 новорожденных (от 1:7480 до 1:13400) [10]; в Краснодарском крае - 1:10888 (за период 1994-2005 гг.) [42]; в Пермском крае за в период 1997-2006 гг. - 1:10119 (от 1:4716 до 1:31683) [61]; в республике Башкортостан - 1:33584 (за период 2006-2008 гг.) [33]. В Республике Беларусь в период 2004-2013 гг. количество пациентов с МВ увеличилось с 15 до 37. По прогнозу распространенность МВ в 2016 г. составит 0,58 на 100 000 человек [28].

С 1982 по 2007 гг. доля пациентов с МВ, достигающих совершеннолетия (>18 лет), в странах ЕС увеличилась с 27% до 56% [96]. Также увеличилась и доля лиц, достигающих среднего возраста. В настоящее время среди больных МВ 22-24,6% составляют двадцатилетние, 12-14% - тридцатилетние и 7,2-10% - сорокалетние и старше [96; 97].

Первое медицинское упоминание о МВ датируется 1595 г., однако в качестве самостоятельной нозологической единицы МВ был выделен лишь в 1938 г. [70; 186]. Аутосомно-рецессивный путь наследования МВ был установлен D.H. Andersen и R.G. Hodges в 1946 г. [71], а в 1950 G.E. Gibbs предположил гетерогенный характер заболевания [128]. Прижизненная диагностика МВ стала возможна после 1953 г., когда P.A. di Sant'Agnese с коллегами выявили увеличение электролитов в поте больных МВ в 2-5 раз [207]. В дальнейшем L.E. Gibson и R.E. Cooke был разработан метод исследования пота путем пилокарпинового ионофореза, который и в настоящее время является стандартом диагностики МВ [129].

В отечественной медицине родоначальниками исследования МВ стали профессора С.В. Рачинский и В.К. Таточенко, исследование которых было посвящено изучению частоты МВ в СССР [30]. В 1974 г. С.В. Рачинским, В.К. Таточенко и Н.И. Капрановым была издана монография «Муковисцидоз у детей» [30]. В 1977 г. под редакцией академика М.Я. Студеникина и проф. В.Чупича (СФРЮ) была издана монография, в которой были отражены особенности поражения бронхолегочной системы и других органов и систем у детей, больных МВ [2]. В НИИ педиатрии АМН СССР исследования МВ проводились такими учеными, как Р.Г. Артамонов, Э.Б. Брюм, Б.А. Марков, И.С. Ширяева, О.Ф. Лукина, И.К. Волков, В.И. Сербин, З.М. Михайлова, Р.А. Добровольская, Е.В. Середа, Л.Л. Нисевич и др. [12; 13; 41; 47; 54; 62]. Исследованию патоморфологических и патофизиологических особенностей микробного статуса, иммунологических, микроциркуляторных, сердечно-сосудистых нарушений при МВ были посвящены работы И.Е. Туриной, К.К. Примбетова, М.Х. Ниязовой, Н.Р. Бадриашвили, Л.А. Шабаловой, А.Б. Абилова, А.А. Петросяна, А.В. Лазаревой и др. [1; 7; 21; 35; 38; 60].

Наиболее распространенными симптомами МВ считаются прогрессивное поражение легких и хронические нарушения со стороны пищеварительной системы, которые являются следствием мутации гена CFTR [17; 197]. В

зависимости от генетических факторов и факторов внешней среды, тяжесть симптомов может варьировать.

Развитие симптомов МВ связано с накоплением вязкой, липкой слизи в различных муцин-продуцирующих органах, таких как легкие, синусы, кишечник, поджелудочная железа и репродуктивные органы [9; 26]. При МВ происходит накопление полимерных формирующих гель муцинов - больших О-связанных гликопротеинов - ответственных за вязко-эластические свойства слизи и играющих критическую роль в развитии данного заболевания [152].

С момента открытия гена МВ в 1989 году было зарегистрировано более 2000 мутаций [44; 53; 150]. Ген CFTR кодирует цАМФ-регулируемый хлорный канал, экспрессируемый на апикальной мембране различных эпителиальных клеток [134]. Помимо секреции хлорида, канал контролирует функцию других мембранных белков, включая эпителиальный натриевый канал (Epithelial Na^+ channel - ENaC) [80]. Как CTFR, так и EnaC играют важную роль в поддержании гомеостаза, обеспечивая перемещение воды через эпителий, что особенно важно для мембран слизистой оболочки [45]. Таким образом, нарушение функционирования CFTR приводит к чрезмерному всасыванию жидкости и последующей дегидратации эпителиальной поверхности, что, в свою очередь, приводит к образованию аномального слизистого геля с повышенным содержанием полимерного муцина и измененными биофизическими свойствами [19; 78; 83].

Ген CTFR экспрессируется в поджелудочной железе, кишечнике, легких, репродуктивных органах, и каждый специфичный для органа-мишени фенотип может быть связан с образованием слизи с измененными биофизическими свойствами [82; 160; 194]. Практически во всех органах проявляются сходные симптомы заболевания в виде закупорки протоков и снижения защитной функции слизистой оболочки. CTFR контролирует секрецию и ионный состав слизи в кишечнике и легких и играет ключевую роль в обеспечении защитной функции слизистых оболочек, определяя биофизические свойства слизи и способствуя ее бактерицидному эффекту [176; 181; 184]. CTFR также принимает участие в

секреции бикарбоната, ощелачивающего соединения, играющего роль в формировании буфера pH. Несмотря на то, что нарушение секреции бикарбоната было отмечено уже давно [137], роль этого аниона при МВ лишь недавно стала приоритетной областью исследований.

P.M. Quinton с соавт. (2008) предполагают, что осложнения, возникающие у пациентов с МВ во всех муцин-продуцирующих органах, могут быть связаны с нарушением транспорта HCO^{3-} [188]. В соответствии с этой концепцией, при МВ может возникать снижение поверхностного pH слизистой оболочки, способствующее нарушению бактерицидной активности [181] и повышению вязкокоэластических показателей слизи/муцина [87; 126]. Увеличивается объем данных, свидетельствующих о том, что HCO^{3-} играет ключевую роль в распространении полимерных муцинов после их секреции во внеклеточной среде, необходимом для нормального образования слизистого геля и его транспорта [88; 93].

До появления физиотерапии (для удаления слизи из легких) и терапии ферментами (например, ферментами поджелудочной железы для коррекции недостаточности пищеварительных ферментов, а также ингаляционной терапии DN-азой с целью изменения свойств слизи), МВ считался смертельным заболеванием у детей. На фоне развития методов и стратегий лечения средняя ожидаемая продолжительность жизни у пациентов с МВ в странах ЕС и Америке в настоящее время достигла 37 лет.

Последствия мутации CFTR

Молекулярные механизмы нарушения функции CFTR включают в себя нарушение синтеза протеина (класс I), нарушение процессинга или транспорта (класс II), нарушение регуляции (класс III), снижение проводимости (класс IV), снижение уровня нормальных молекул белка или РНК (класс V), снижение стабильности протеина (класс VI) [121; 201; 227; 237; 240].

Вышеуказанные дефекты в конечном итоге приводят к нарушению цАМФ-зависимой секреции ионов Cl^- и HCO^{3-} и усилению всасывания Na^+ в пораженном эпителии с результирующей дегидратацией слизи и концентрацией ее

компонентов (муцинов) [78]. В результате, большинству пациентов с МВ ежедневно требуются ингаляционная терапия и упражнения, направленные на предотвращение прогрессирования заболевания или ухудшения функции легких [22; 24]. Кроме того, у многих пациентов с МВ наблюдаются нарушения функционирования желудочно-кишечного тракта. В дыхательных путях и кишечнике происходит сходный по патогенезу каскад обструкции, инфицирования и воспаления, являющиеся прямым результатом дегидратации поверхности эпителия и аномального электролитного состава.

Терапевтические методы, направленные на устранение причины МВ (т.е. на коррекцию нарушений функции CFTR) обеспечивают значительные преимущества пациентам с МВ, по сравнению с методами, направленными на лечение отдельных симптомов. В течение первых 10-15 лет после обнаружения генетического нарушения при МВ, основным направлением исследований стал поиск терапии, направленной на коррекцию генетического дефекта. Вскоре стало понятно, что перенос гена в пораженные легкие оказался значительно более сложным, чем казалось на начальных этапах, в связи с наличием физического барьера, формируемого постоянно образующейся слизью, а также малой продолжительности экспрессии внедренного гена [135]. Это привело к поиску альтернативных подходов к коррекции дефекта CFTR. Программы активного скрининга, направленные на выявление потенциальных соединений, способных восстановить функцию CFTR, начатые Фондом муковисцидоза, привели к обнаружению соединения Ivacaftor (Kalydeco или VX-770). Результаты исследований продемонстрировали способность Ivacaftor повышать способность к транспорту Cl^- клеточных линий с мутацией G551D-CFTR за счет увеличения продолжительности открытого состояния канала на клеточной поверхности (т.е. является потенциатором CFTR) [230]. Следует отметить, что лишь 4-5% пациентов являются носителями мутации G551D, что ограничивает возможности лечения пациентов с МВ в глобальном масштабе [161]. В то же время у пациентов с мутацией G551D применение данного препарата сопровождается быстрым и стойким улучшением функции легких, снижением числа обострений и

респираторных симптомов, увеличением массы тела и увеличением концентрации хлорида в секрете потовых желез [67; 192]. Кроме того, на фоне применения Ivacaftor отмечается значительное улучшение мукоцилиарного клиренса и вентиляции, что позволяет говорить о том, что восстановление функции CFTR является достаточным для нормализации состава слизи [69; 105].

В течение нескольких десятилетий с целью восстановления мукоцилиарного клиренса используют муколитические препараты, продолжается разработка более эффективных и современных препаратов со схожим механизмом действия [37; 50]. Обнаружение в секрете больных МВ значительного количества внеклеточной ДНК привело к разработке рекомбинантной человеческой ДНКазы I. Разработанный препарат приводит к снижению вязкости мокроты при МВ, обеспечивая уменьшение частоты обострений и респираторных симптомов, а также улучшение функции внешнего дыхания [74; 224]. Препарат ДНКазы рутинно применяется в клинике, однако в качестве монотерапии недостаточно эффективен.

В связи с тем, что расщепление крупных молекул ДНК приводит к улучшению состояния больных и уменьшению респираторных симптомов, резонно было предположить, что уменьшение размеров полимеров муцинов может также привести к улучшению клиренса. В 1960-х годах был разработан препарат N-ацетилцистеина (N-acetyl cysteine - NAC), разрушающий дисульфидные мостики между мономерами муцина и вызывающий деполимеризацию. Однако проведенные Кохрановские исследования ингаляционного применения 20% NAC не продемонстрировали клинических преимуществ метода [175; 217]. Недостаточную эффективность NAC связывают с небольшой концентрацией препарата, обеспечиваемой в нижних дыхательных путях.

Наиболее простым способом удаления слизи из легких является использование осмотически активных веществ, обеспечивающих регидратацию слизи. Ингаляция гиперосмотического раствора NaCl снижает частоту респираторных обострений, а также улучшает $ОФВ_1$ [104; 111]. Другой

осмотически активный препарат, маннитол, также продемонстрировал сходную эффективность [76; 100].

1.2. Распространенность инфекционных осложнений при МВ

Нарушение гомеостатического баланса натрия, хлорида и воды на поверхности эпителия приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса, вследствие чего попадающие в легкие бактерии менее эффективно удаляются из дыхательных путей. В результате этого, у пациентов с МВ легкие заселяются микроорганизмами, которые у здорового человека элиминировались бы иммунной системой организма. Это приводит к циклическому возникновению хронических легочных инфекций и воспалению с сопутствующим снижением функции легких, перемежающихся обострениями с возникновением кашля, одышки и избыточного образования мокроты [34]. Эти обострения имеют большое клиническое значение, так как до 25% больных не удается восстановить функцию внешнего дыхания до исходного уровня [206].

При МВ у детей грудного возраста из легких выделяют бактерии, являющиеся распространенными патогенами – Staphylococcus и Haemophilus spp. – сходные с таковыми, обнаруживаемыми у здоровых детей с интеркуррентной пневмонией. Однако основным патогеном при МВ является Pseudomonas aeruginosa, обнаруживаемая почти у 80% пациентов к 18-летнему возрасту [46; 49; 125]. Данный микроорганизм выделяется из нижних дыхательных путей грудных детей и детей младшего возраста вскоре после установления диагноза МВ при неонатальном скрининге [142; 212].

У детей с МВ выделяют широкий спектр генотипов Pseudomonas, что позволяет предполагать внебольничное происхождение инфекции, а не возникновение ее в результате перекрестного заражения, хотя в некоторых медицинских центрах имеет место проблема распространения инфекции от пациента к пациенту, о чем свидетельствует выделение «эпидемических» штаммов с высокой степенью заразности [44; 89]. В случае неполной эрадикации первичной инфекции формируется хроническая инфекция нижних дыхательных

путей, поддерживающая эндобронхиальное воспаление и способствующая ухудшению клинических показателей, по этой причине антибактериальная терапия при МВ направлена на эрадикацию именно Pseudomonas [205].

Помимо P. aeruginosa, в легких пациентов с МВ создаются подходящие условия для популяций других микробов, обычно не обнаруживаемых у лиц со здоровыми легкими; *Stenotrophomonas maltophilia, Achromobacter xylosoxidans, Burkholderia cepacia complex*, штаммов атипичных микобактерий и *Aspergillus fumigatus,* которые являются оппортунистическими патогенами. Инфекция *Burkholderia cepacia complex* связана с клиническим ухудшением течения МВ, включая лихорадку, некротизирующую пневмонию и бактериемию, клинические последствия инфицирования *Stenotrophomonas* и *Achromobacter* менее очевидны. Существуют данные, указывающие на то, что наличие этих бактерий отражает тяжесть заболевания, а не определяет клинические проявления.

J.C. Davies с соавт. (2007) сформулировали основные направления антибиотикотерапии при МВ, включающие в себя профилактику инфекции с использованием пероральных пенициллинов, ограничение бактериальной нагрузки за счет регулярного применения антибиотиков, воздействующих на *Pseudomonas*, через небулайзер, а также лечение обострений инфекции с помощью пероральных и внутривенных антибиотиков [99].

P. aeruginosa – широко распространенная в природе грам-отрицательная бацилла, обнаруживаемая во влажных условиях, например, в канализации, бассейнах и ванных комнатах, вентиляционном оборудовании и системах кондиционирования. Данная бактерия, очевидно, обладает аффинитетом к легким пациентов с МВ, что связано с определенными свойственными данным бактериям особенностями и адаптивными механизмами, которые на сегодняшний день недостаточно изучены.

Первичное инфицирование легких пациентов с МВ *P. aeruginosa* происходит, благодаря способности бактерии к адгезии к дыхательному эпителию (как к клеточной поверхности, так и секрету) с использованием пилей и длинного жгутика. У здоровых людей инфицирование предотвращается наличием

достаточного слоя достаточно жидкой слизи, покрывающей внутреннюю поверхность дыхательных путей. Бактерии застревают в слое жидкости и слизи, выстилающих поверхность дыхательных путей, а затем удаляются за счет нормально функционирующего мукоцилиарного клиренса, проглатываются или выдыхаются. Кратковременное присутствие этих бактерий в дыхательных путях не приводит к развитию воспалительной реакции. У пациентов с МВ уменьшается толщина слоя жидкости, выстилающей дыхательные пути, хотя некоторые авторы предполагают, что необходим дополнительный фактор вирусной инфекции для того, чтобы бактерии плотно прикрепились к эпителию [221]. *P. aeruginosa* неравномерно распределяется в легких пациентов с МВ, демонстрируя аффинность к гипоксическим условиям плотных слизистых пробок, образующихся в просвете дыхательных путей; подвижный микроорганизм способен глубоко проникать в слизь для того, чтобы избежать действия иммунной защиты организма-хозяина [241].

У больных МВ мукоцилиарный клиренс не обеспечивает удаления попавших в легкие ингаляционным путем бактерий, которые прикрепляются к эпителиальной клеточной мембране. После того, как инфицирующий агент закрепился в легких, *P. aeruginosa* переключается на борьбу с иммунной реакцией организма. Цикл воспалительных реакций, включающих оксидантный взрыв, обеспечиваемый нейтрофилами, образование супероксиданиона и действие провоспалительных цитокинов считают основными факторами, способствующими прогрессирующей деструкции легочной ткани с формированием бронхоэктазов, являющихся характерными рентгенологическими и гистологическими признаками заболевания.

В борьбе с иммунной системой организма, *P. aeruginosa* способна быстро менять фенотип в результате гипермутирования. Особенностями организма является высокая частота спонтанных мутаций, с появлением штаммов, которые могут иметь специфические преимущества в создающемся вокруг бактерии микроокружении. В процессе защиты от иммунной реакции после закрепления *P. aeruginosa* быстро теряет пили и жгутик, являющиеся мощными антигенами [172].

Бактерия также способна к переходу в мукоидный фенотип, обеспечивающий секрецию больших количеств альгинатных экзополисахаридов. Кроме того, *P. aeruginosa* способна к активной защите за счет секреции протеазных ферментов, гидролизирующих антитела, белки системы комплемента и воспалительные цитокины. Бактерия также обладает способностью защищаться от антибиотиков. Тонкая клеточная стенка Грам-негативной бактерии позволяет проникать антибиотикам вовнутрь, а затем запускается механизм выкачивающих помп и бета-лактамаз, разрушающих препараты.

По мере формирования колонии, *P. aeruginosa* обнаруживает способность к созданию биологических пленок, обеспечивающих коллективную защиту колонии микроорганизмов. В биопленке часть бактерий метаболически малоактивна, что обеспечивает повышение резистентности микроорганизмов к действию антибиотиков [211]. Предполагается, что биопленки постепенно увеличивают свою массу, периодически разрываясь и выбрасывая в окружающую среду определенный объем бактерий, что может являться одним из механизмов периодических обострений, типичных для клинической картины МВ.

Таким образом, разработка лекарственной терапии в отношении *P. aeruginosa* осложняется следующими факторами:

1) Бактерии имеют уникальную приспособленность к заселению легких больных с МВ, используют пили и жгутики, которые после проникновения исчезают, делая бактерию относительно защищенной от иммунной реакции организма;

2) Бактерии способны секретировать экзополисахариды, затрудняющие проникновение антибиотиков;

3) Помимо бактерий мукоидного фенотипа в легких сохраняются бактерии дикого фенотипа *P. aeruginosa,* способные заселять и инфицировать другие более хорошо вентилируемые области легких.

Для преодоления барьера, формируемого биопленкой, необходимо доставлять эффективные концентрации молекул антибиотика непосредственно в область расположения бактерий, в просвет дыхательных путей. Основой

современной антибиотикотерапии при МВ являются ингаляционные антибиотики, к которым относятся аминогликозид - тобрамицин и полимиксин - колимицин [125]. Введение антибиотиков ингаляционным способом, хотя и является затратным по времени для пациентов, позволяет избежать высоких системных концентраций препаратов с известным нефро- и ототоксическим действием. В настоящее время разработаны ингаляционные формы других классов антибиотиков, таких как хинолон левофлоксацин, монобактам азтреонам [203].

Одним из недостатков антибиотиков является частое наличие у молекулы антибиотика заряда при нахождении в виде жидкой суспензии, а заряженные молекулы труднее проникают через гидрофобную поверхность биопленки. В попытке преодолеть этот недостаток была разработана липосомальная форма выпуска амикацина [163]. В этой форме выпуска для ингаляционного применения амикацин упакован в липосомы диаметром 0,3 мкм с внешним слоем из веществ, входящих в состав сурфактанта – дипальмитоил фосфатидилхолина и холестерина. Такие липосомы способны проникать через биопленку и обеспечивают длительное поступление аминогликозида непосредственно к бактериям, расположенным внутри биопленки. Предполагается, что липосомы разрываются за счет воздействия литических ферментов, выделяемых *P. aeruginosa,* что позволяет говорить об использовании своеобразного метода «Троянского коня» при доставке препарата. Помимо амикацина, липосомальная форма выпуска разработана также и для тобрамицина, причем бактерицидная активность препарата в данной форме выпуска в четыре раза превышает таковую для свободного препарата [68].

Цель лечения при МВ заключается в увеличении ожидаемой продолжительности жизни пациентов, уменьшении выраженности симптомов заболевания и замедлении прогрессирования заболевания. В настоящее время для контроля воспаления и инфекций дыхательных путей применяют антибиотики (например, аминогликозиды, бета-лактамы, полимиксины и фторхинолоны) [18;51;125], а также противовоспалительные препараты. Кроме того, для

улучшения клиренса дыхательных путей и удаления слизи и мокроты вводят бронходилататоры, муколитики и осмотические препараты [146].

Обычно для лечения *P. aeruginosa* при МВ применяют сочетание из не менее двух антибиотиков, включая внутривенное введение аминогликозидов (и тобрамицина ингаляционно), внутривенных или оральных фторхинолонов), а также внутривенное введение бета-лактамов [24; 146].

Тобрамицин представляет собой препарат аминогликозидного ряда, в настоящее время используемый в форме аэрозоля для небулайзера и относящийся к стандартным препаратам при МВ [6; 231]. Тобрамицин в форме раствора для ингаляций был впервые одобрен для применения в 1998 году [109; 199]. Результаты проведенных исследований демонстрируют значительное снижение смертности у пациентов с МВ при применении ингаляций тобрамицина [36; 209], однако продолжительность ингаляции превышает 20 минут, что представляет собой проблему для комплаенса. Разработка сухих порошков для ингаляции и форм выпуска с пролонгированным высвобождением действующего вещества может позволить решить проблему комплаенса в будущем.

В отличие от аминогликозидов, активность которых снижается вследствие их низкой проникающей способности в слизи из-за связывания с катионными молекулами, препараты фторхинолонов, таких как ципрофлоксацин и левофлоксацин лишены этого недостатка [39; 43; 109; 125; 227]. В настоящее время левофлоксацин и ципрофлоксацин применяются в форме для перорального и внутривенного введения для лечения *P. aeruginosa* при МВ [214].

Бета-лактамные антибиотики, такие как азтреонам, карбапенемы, пенициллины и цефалоспорины также применяются для борьбы с синегнойной палочкой при МВ [243; 244]. Препараты этой группы также легко проникают сквозь слой слизи и мокроты при МВ и не теряют своей антибактериальной активности [109; 125]. Азтреонам демонстрирует активность в отношении аэробных Грам-отрицательных бактерий и доступен как в форме выпуска для внутривенного введения, так и в виде аэрозоля. Карбапенемы, активные в отношении аэробных Грам-положительных и Грам-отрицательных бактерий,

вводят внутривенно для лечение обострений инфекционного процесса при МВ [243].

Колистин или полимиксин Е впервые был представлен на рынке в 1950-х годах, но длительное время не находил широкого применения в связи с сообщениями о нефротоксичности и нейротоксичности. Формирование резистентности к другим группам антибиотиков вновь вывело этот препарат на сцену в качестве «терапии отчаяния» с созданием новых форм выпуска и пересмотром схем дозирования [94]. Колистин представлен на рынке в виде колистина сульфата для местного применения (оральные таблетки), в качестве неактивного пролекарства, колистина метансульфоната или натриевой соли колистиметата, которую вводят внутривенно или ингаляционно, как в качестве монотерапии, так и в рамках комбинированной терапии для эрадикации ранних инфекций и стабилизации хронических инфекций [177]. Колистина сульфат не применяют для ингаляционной терапии вследствие раздражения глотки, кашля и выраженной бронхоконстрикции. Вследствие хорошей переносимости в настоящее время колистиметат натрия применяют для лечения хронической эндобронхиальной инфекции *P.aeruginosa* в виде раствора для ингаляций [157; 239].

В определенных ситуациях для лечения инфекций при МВ применяют и другие антимикробные препараты, включая фосфомицин, активный в отношении Грам-положительных и Грам-отрицательных бактерий, в частности, полирезистентной *Pseudomonas* [117]; азитромицин, эффективно улучшающий функцию легких и снижающий частоту обострений легочных инфекций у пациентов с МВ и хронической колонизацией *P.aeruginosa* [40]. Следует отметить, что эффективность азитромицина имеет временный эффект с быстрым развитием резистентности [136].

1.3. Качество жизни больных муковисцидозом

Многочисленные достижения в исследовании и лечении МВ за последние несколько десятилетий привели к увеличению медианы выживаемости пациентов, которая в 2008 году достигла 37,4 года, причем ожидается, что более половины детей, родившихся в 1990-х годах, доживут до пятого десятилетия [65]. В значительной степени за рубежом такой рост продолжительности жизни пациентов с МВ связан с развитием сети исследовательских центров, специализирующихся на поиске и внедрении научных разработок в клиническую практику. В то же время клинические преимущества, демонстрируемые в рамках исследований, могут не получить широкой поддержки в клинической практике, если пациенты не чувствуют, что терапевтические изменения приводят к улучшению физического, психологического и социального функционирования. Это способствовало тому, что за последние 20 лет были разработаны инструменты для количественной оценки субъективного восприятия эффективности методов лечения [190].

Концепция связанного со здоровьем качества жизни (КЖ) была разработана с целью оценки отношения пациентов к болезни в рамках клинической практики и медицинских исследований. Связанное со здоровьем КЖ обычно определяют как многофакторную концепцию, включающую в себя субъективно воспринимаемый пациентом уровень собственного физического, психологического и социального благополучия. Включение оценки связанного со здоровьем КЖ в качестве показателя исхода в клинические исследования МВ становится все более распространенным явлением. Для получения валидных результатов оценки метода лечения необходимо использовать подходящие шкалы для оценки связанного со здоровьем КЖ и правильную методологию [66; 169].

Инструменты для оценки КЖ представляют собой формальный, стандартизированный, валидный и надежный способ оценки восприятия пациентом преимуществ и недостатков определенных вмешательств. В соответствии с рекомендациями по Надлежащей клинической практике (Good Clinical Practice - GCP), включение оценки связанного со здоровьем КЖ является

обязательным в качестве дополнительного критерия исхода в рамках клинических исследований [103]. Оценка показателей КЖ позволяет получить дополнительную информацию, ускользающую при оценке других конечных точек. Зачастую наблюдается лишь слабая корреляция между клиническими показателями и уровнем КЖ. Кроме того, некоторые вещи могут знать только сами пациенты (например, частота возникновения тошноты, уровень утомляемости, слабости). Показатель КЖ позволяет оценить не только эффективность, но и потенциально является опосредованным показателем безопасности лечения.

Применение разнообразных методик и определений связанного со здоровьем КЖ привело на первых этапах к получению разрозненных и несогласованных результатов при МВ [133]. В ходе ранее проведенных исследований применялись различные шкалы, включая общую оценку изменений, генерические шкалы (SIP [Sickness Impact Profile], NHP [Nottingham Health Profile], SF36 [The Short Form-36], CHQ [The Child Health Questionnaire]), шкалы полезности (EuroQoL [The European Quality of Life instrument], QWB [Quality of Well-Being]), шкалы оценки КЖ при болезнях дыхательной системы (CRDQ [Chronic Respiratory Disease Questionnaire], SGRQ [St George's Respiratory Questionnaire]), а также специфические для МВ шкалы (CFQ [Cystic Fibrosis Questionnaire] [141; 151; 167; 188; 238], CFQoL [Cystic Fibrosis Quality of Life Questionnaire] [124], FLZ-CF [Questions on Life Satisfaction - Cystic Fibrosis] [132], DISABKIDS [72]). Только шкала CFQ имеет отдельные варианты для детей и взрослых. Для оценки изменений в рамках клинического исследования ключевыми факторами становятся надежность и валидность используемых критериев. В этой связи, к настоящему времени Управлением США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) для использования в качестве конечной точки в рамках клинических исследований одобрена только шкала CFQ для дыхательной системы. Следует отметить, что этот инструмент CFQ обладает наиболее приемлемым межклассовым коэффициентом надежности при повторном проведении тестирования. Шкала оценивает воспринимаемые

пациентом симптомы/функцию дыхательной системы, представляющие лишь один из факторов, оказывающих влияние на КЖ.

В ходе двумерного исследования результатов применения CFQ-R старший возраст обнаруживает значимую взаимосвязь с такими показателями как «Физическое функционирование» (коэффициент корреляции (КК) -0,52) [151;182; 188], «Эмоциональное функционирование» (КК от -0,23 до -0,28) [170; 188], «Дыхательные симптомы» (КК -0,19) [188] и «Восприятие состояния здоровья» (КК -0,22) [188]. При многофакторном анализе только домен «Физическое функционирование» сохранял значимую взаимосвязь с возрастом.

Пол обнаруживал значимую взаимосвязь с доменами «Образ тела» и «Физическое функционирование» [102; 208]. Трудоустройство, включавшее как обучение в школе/ВУЗе, полную или частичную занятость, связано с более высоким баллом по всем доменам CFQ-R14+ при двумерном анализе [220], в то время как при многофакторном анализе значимость сохраняют такие домены как «Физическое и Социальное функционирование», «Ролевое функционирование» [139].

При оценке клинических факторов $ОФВ_1$ обнаруживал тесную связь с такими параметрами как «Физическое функционирование» (КК от 0,27 до 0,76) [86; 132; 151; 182; 188;191], «Восприятие состояния здоровья» (КК от 0,34 до 0,66) [132; 151; 188; 179; 196], «Симптомы со стороны органов дыхания» (КК от 0,36 до 0,47) [90; 151; 188] и «Бремя лечения» (КК от 0,26 до 0,39) [151; 191; 196].

Индекс массы тела (ИМТ) продемонстрировал взаимосвязь с «Образом тела» (КК от 0,28 до 0,54) и «Весом» (КК от 0,43 до 0,47) [139;151; 189;191], а также с «Нарушениями питания» (КК от 0,16 до 0,44) [139; 151; 189] и «Восприятием собственного здоровья» (КК от 0,14 до 0,30) [189].

Частота легочных обострений по результатам двухфакторного и многофакторного анализов была связана со снижением балла по таким доменам как «Физическое функционирование» (КК -0,35), «Энергичность» (КК -0,25), «Ролевое функционирование» (КК -0,32) [168].

Наличие депрессии, оцениваемой с использованием опросника Бека (BDI) было связано с ухудшением балла по всем доменам CFQ-R 14+ (КК от -0,21 до -0,74) [196], причем все взаимосвязи оставались значимыми после стратификации по уровню функции легких.

В исследование M.A. Cohen с соавт. (2011) было включено 75 детей в возрасте 12,5±5,1 лет. В зависимости от возраста пациенты были разделены на 3 группы: I (< 12 лет), II (12-14 лет), и III (≥ 14 лет). Наиболее высокий и низкий баллы по шкале CFQ были зарегистрированы по подшкале «питание» в группе III (89,3 ± 16,2) и «социальной» подшкале в группе II (59,5 ± 22,3). Группы I и III значительно различались по подшкале «лечение» (p = 0,001). Отмечались значимые различия по шкале Shwachman между пациентами, получившими ≤ 70 баллов и пациентами, получившими > 70 баллов в «социальной» подшкале (группа I; p = 0,045), подшкале «дыхательной функции» (группа II; p = 0,053) и «пищеварения» (p = 0,042). В группе III степень тяжести заболевания не обнаруживала корреляции с КЖ. В группах I и II пациенты с уровнем $ОФВ_1$ < 80% не отличались от других пациентов ни по одной из подшкал CFQ. В то же время в группе III у пациентов с $ОФВ_1$ <80% отмечался значительно более низкий балл в подшкалах «физического состояния» (p = 0,012); «восприятия тела» (p = 0,031); «дыхательной функции» (p = 0,023), «эмоционального состояния» (p = 0,041) и «социальной роли» (p = 0,024) [90].

В исследовании, проведенном в Австралии, оценку КЖ с использованием опросника CFQ-R выполняли у детей в возрасте от 6 до 18 лет и их родителей. Всего в исследование было включено 18 амбулаторных и 15 стационарных пациентов, госпитализированных в связи с обострением легочной симптоматики в больницу для оказания высокоспециализированной медицинской помощи. Стационарные пациенты демонстрировали значительно более низкий балл по подшкалам «эмоциональное состояние», «социальное состояние», «восприятие тела» и «симптомы со стороны органов дыхания» шкалы CFQ-R по сравнению с амбулаторными пациентами. У более молодых пациентов (6-13 лет) выявлен значительно более высокий балл, по сравнению с пациентами в возрасте 14-18 лет

по подшкалам «эмоциональное состояние», «восприятие тела» и «бремя лечения». Женщины в меньшей степени ощущали «бремя лечения», по сравнению с мужчинами, также как и пациенты в возрасте 6-13 лет по сравнению с их родителями. Обнаружена значимая взаимосвязь между полом ребенка/родителя и подшкале «эмоциональное состояние» и «нарушение питания». Таким образом, выявлены статистически значимые различия между амбулаторными и стационарными пациентами, а также между педиатрическими пациентами младшего и более старшего возраста с МВ, а также между восприятием КЖ родителем и ребенком [140].

На фоне роста числа хронических заболеваний у детей, традиционные медицинские критерии, такие как выживаемость, уровень выраженности симптомов и различные лабораторные показатели, являются недостаточными. В дополнение к клиническим данным необходима полноценная оценка состояния здоровья или связанного со здоровьем КЖ [148; 170; 178]. Для взрослых разработано и валидизировано несколько переведенных на различные языки опросников, например, SF-36, Профиль влияния болезни (SIP), NHP и другие [112]. В то же время оценка состояния здоровья и связанного с ним КЖ у детей в настоящее время находится на стадии развития [193; 213; 224; 232; 233]. В качестве показателя состояния здоровья предложено использовать Опросник состояния здоровья детей (CHQ), позволяющий оценивать как физическое, так и психологическое состояние [154; 155]. В опроснике CHQ использована та же структура и методологический подход, что и в SF-36. В то же время опросник разработан специально для детей и подростков и включает специализированные домены, такие как самооценка и функционирование в семье, не встречающиеся в опросниках для взрослых. CHQ в рамках исследований применялся как в общей популяции, так и в отдельных группах детей с хроническими заболеваниями в различных странах [154; 156].

При оценке КЖ у 30 пациентов с МВ в возрасте от 16 до 42 лет с использованием шкалы SF-36 было выявлено снижение многих показателей. Больше всего была снижена физическая активность (31.7 ± 40.4), в то время как

роль физических проблем в обеспечении жизнедеятельности получила наибольшее количество баллов (61,2±27,4). Исследование продемонстрировало, что женщины более негативно оценивали свое КЖ по всем подшкалам, по сравнению с мужчинами. Оценки, которые давали женщины, превышали 50 баллов только по следующим подшкалам: «Физическое функционирование», «Роль эмоционального состояния» и «Психическое здоровье» (наибольшее количество баллов (54,9 ± 17,7). У мужчин наиболее негативную оценку получила подшкала «Общее состояние здоровья», менее 50 баллов (32,9 ± 26,2). Максимальные результаты были получены для подшкалы «Физическое функционирование». Несмотря на половые различия в оценке КЖ, статистически значимых различий обнаружено не было.

Качество жизни у пациентов с МВ в возрасте > 25 лет было ниже, чем у пациентов ≤ 25 лет. Только по шкале «Роль эмоциональных проблем» пациенты в возрасте > 25 лет продемонстрировали результаты, превышающие 50 баллов. Наиболее низкий результат получен по подшкале «Роль физических проблем» (20,0±42,2). У пациентов в возрасте ≤ 25 лет был выявлен низкий уровень КЖ (37,5±39,3) в подшкалах «Роль физических проблем» и «Общее состояние здоровья». Значимые различия между группами пациентов ≤25 лет и >25 лет обнаружены по подшкалам «Жизнеспособность» и «Психическое здоровье» [229].

По результатам исследований, обострения легочных инфекций приводят к значительному снижению связанного со здоровьем КЖ у больных с МВ [56, 59, 81]. При этом вне зависимости от того, проводится ли интенсивная антибиотикотерапия в условиях стационара или на дому, агрессивное лечение обострений легочной инфекции приводит к значительному улучшению КЖ [11;166], а также к увеличению продолжительности жизни [216]. Лечение хронической инфекции *Pseudomonas* с использованием ингаляционной формы тобрамицина [189] или азтреонама [195] также приводит к улучшению связанного со здоровьем КЖ, а также $ОФВ_1$.

Применение физиотерапевтических методов, направленных на освобождение дыхательных путей от скапливающейся мокроты и слизи,

отличается низким уровнем приверженности пациентов в долгосрочном периоде, так как требует от 20 до 45 минут два раза в сутки [75]. Используемые в клинической практике методы демонстрируют эффективность в краткосрочном периоде, однако их влияние на связанное со здоровьем КЖ в рамках хорошо спланированных исследований не оценивалось.

Фармакологические препараты для восстановления мукоцилиарного клиренса дыхательных путей включают ДНКазу, β_2-агонисты, доставляемые с помощью небулайзера, а также ингаляции гипертонического раствора NaCl. Несмотря на то, что безопасность и эффективность вышеуказанных методов была подтверждена в рамках рандомизированных контролируемых исследований, убедительных данных, свидетельствующих об улучшении связанного со здоровьем КЖ у пациентов с МВ получено не было [101; 185; 198; 202; 235].

В исследовании Девайкиной М.Е. (2005) выявлено, что КЖ как взрослых, так и детей, больных МВ в основном снижено за счет ограничения физической активности, жизнеспособности и социальной активности на фоне негативного восприятия своего здоровья в целом; при этом наиболее уязвимой категорией оказались подростки 14-18 лет [15].

Оценка КЖ у детей связана со специфическими затруднениями. К ним относятся способность понимать вопросы у детей младшего возраста, изменения в способности отвечать на вопросы, связанные с ростом и развитием ребенка в более позднем возрасте, а также ошибки, связанные с использованием ответов родителей в качестве посредника [91; 119; 122; 200].

Первая версия индекса полезности для здоровья – HUI-1 – была разработана для оценки исходов у детей с экстремально низкой массой тела при рождении и для оценки общего бремени детских онкологических заболеваний [79; 222; 223]. Дальнейшая модернизация привела к разработке HUI-2, который включал более широкий диапазон прогнозируемого общего бремени заболеваемости [143; 224]. Для устранения недостатков HUI-2, включая недостаточную применимость в клинических условиях и для исследований в общей популяции, была разработана следующая версия, HUI-3.

HUI-3 был валидизирован для педиатрической практики и считается надежным показателем при использовании у детей в возрасте от 5 до 18 лет [84; 119]. Оценка состоит из восьми показателей: зрение, слух, речь, способность передвигаться, мелкая моторика, эмоции, когнитивные процессы и уровень болевого синдрома. Каждый показатель имеет пять или шесть градаций [118]. Для присвоения определенной значимости для каждого уровня признака используется многомерная функция полезности. С помощью специальной формулы полученные значения в сочетании позволяют определить общую полезность, обеспечивающую комплексную оценку пациента, облегчающую оценку различных последствий заболевания и различных степеней тяжести заболевания [119]. В США были проведены исследования подростков с МВ при помощи опросника HUI, получено показатели по общей шкале HUI2 -0,83, по шкале «боль» -0,93, «эмоции» -0,88 [165]

Во многох странах мира существует национальный каталог утилитарных индексов, данные которого применяются в научно-практических исследованиях [114;98]. Не рекомендуется использовать утилитарные коэффициенты другой популяции в силу национальных особенностей. В России такого каталога нет. Начат процесс его формирования в лаборатории социальной педиатрии НЦЗД.

Шкалы для измерения связанного со здоровьем КЖ в настоящее время играют важную роль в экономическом анализе различных вмешательств и методов лечения, так как параметры различных состояний и заболеваний могут быть объединены в показатель лет жизни с поправкой на ее качество (QALY), стандартизированный показатель исхода, используемый регулирующими органами для принятия решений в условиях ограниченных ресурсов, выделяемых на здравоохранение [147; 120; 180]. Один QALY эквивалентен одному году идеального здоровья, а уровень полезности «ноль» представляет собой смерть. QALY часто используют для сравнения соотношения эффективности/стоимости различных вмешательств в различных группах пациентов [85; 147; 180].

1.4. Определение показателей полезности медицинских технологий QALY и DALY

Доступные финансовые ресурсы практически всегда являются недостаточными для обеспечения нужд здравоохранения, что неизбежно приводит к необходимости установления приоритетов. В настоящее время предложены разнообразные принципы для установления приоритетов. В соответствии с принципом максимальной пользы, ресурсы следует направлять на вмешательство, обеспечивающее наибольшую пользу для здоровья. Принцип наибольшей пользы находит поддержку, как со стороны общественного мнения, так и со стороны регулирующих органов [92; 149; 204]. Данный принцип тесно связан со стандартным анализом «затраты-эффективность» (CEA) [236]. Несмотря на ведущиеся споры и критику, одним из наиболее распространенных показателей для оценки пользы, использующихся в качестве единицы в рамках CEA, остается показатель лет жизни с поправкой на качество (QALY) [63; 108; 130].

Возможность сочетания оценки качества и количества жизни в одном показателе основана на идее о том, что качество жизни можно количественно оценить с использованием концепции «полезности» [107]. «Полезность» состояния здоровья обычно описывают количественно по шкале от 0 до 1, в которой 0 соответствует «смерти», а 1 – полезности жизни в состоянии «идеального здоровья». Полезность определенного состояния здоровья оценивают с помощью специализированных методов, например, рейтинговых шкал и индексов, метода «временного компромисса» и др. [5; 179].

Термин QALY впервые был использован в 1976 году R. Zeckhauser и D.S. Shepard в качестве показателя результативности лечения, включающего в себя как продолжительность, так и качество жизни [242]. Однако концепция, лежащая в основе, была сформирована еще в начале 1970-х годов в рамках разработки «показателя уровня здоровья» [115; 225; 226]. Исходные предположения, лежащие в основе модели QALY, в дальнейшем были изложены в работе Pliskin с соавт. (1980), где было обосновано применение QALY в рамках теории многомерной полезности [183]. Дальнейшая разработка концепции была

проведена в работах J.M. Myamoto и S.A. Eraker (1985), G. Loomes и L. McKenzie (1989), A. Mehrez и A. Gafni (1989) [159; 164; 173]. В 1992 году был опубликован масштабный обзор, включавший 51 исследование экономической эффективности с использованием QALY в качестве основного показателя [127]. Всего через несколько лет концепция QALY была принята в качестве стандарта анализа «затраты-эффективность» [25; 108; 131; 162], несмотря на продолжающиеся дебаты относительно теоретических основ и практической значимости показателя (например, 77). На сегодняшний день показатель QALY применяется в большинстве экономических анализов и используется регулирующими органами при анализе «затраты-эффективности» в рамках процесса принятия решений, в том числе и в педиатрии [3; 4; 8].

Идея, лежащая в основе определения QALY, проста: год жизни в состоянии полного здоровья соответствует 1 QALY (1 год жизни х полезность 1 = 1 QALY), а один год жизни в состоянии, хуже, чем полное здоровье, оценивается ниже единицы. Для определения точного значения QALY достаточно перемножить значение полезности, связанное с определенным состоянием здоровья, на количество лет, прожитых в этом состоянии. Таким образом, QALY выражают в рамках «лет, прожитых в состоянии полного здоровья»: полгода в состоянии полного здоровья соответствует 0,5 QALY, что соответствует году жизни в ситуации, при которой уровень полезности составляет 0,5 (например, будучи прикованным к постели) [107].

Концепция QALY послужила основой для разработки нескольких показателей результативности лечения, включая показатель лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (DALY) в начале 1990-х годов. DALY является основным показателем бремени заболевания, который также достаточно часто применяется в рамках анализа «затраты-эффективность». В качестве показателя результативности лечения в рамках экономического анализа DALY отличается от QALY в нескольких аспектах. Важно отметить, что показатель DALY включает в себя коррекцию по возрасту с присвоением различного удельного значения годам жизни в зависимости от возраста. Несмотря на то, что

профиль нетрудоспособности, лежащий в основе подсчета DALY, достаточно прост (часто предполагается стойкая нетрудоспособность), реальное вычисление может оказаться достаточно громоздким [29; 171; 123]. С другой стороны, профиль качества жизни для подсчета QALY является более сложным, с изменением качества жизни в одну и другую сторону с течением времени, однако вычисления показателя могут быть значительно упрощены с использованием дискретного приближения непрерывной функции здоровья [108].

Показатель DALY позволяет оценить бремя заболевания в рамках общественного здоровья. Философия DALY подразумевает, что каждый человек рождается с определенным количеством лет, которые могут быть прожиты с оптимальным здоровьем. Люди теряют эти годы здоровья в период жизни в состоянии болезни и/или умирая до достижения определенной ожидаемой продолжительности жизни. Эти потери здоровых лет жизни и являются предметом измерения в единицах DALY. Таким образом, 10 DALY соответствует потере 10 лет здоровой жизни в связи с заболеваемостью и/или смертностью. На популяционном уровне заболевания с более значительным влиянием на общественное здоровье будут соответствовать большему количеству DALY по сравнению с заболеваниями, оказывающими меньшее влияние.

Показатель DALY складывается из количества лет, прожитых с утратой трудоспособности (YLD) и количества лет, потерянных вследствие преждевременной смерти (YLL). YLD, соответствующие заболеваемости, вычисляются по формуле YLD= число случаев x продолжительность до ремиссии или смерти x удельное значение нетрудоспособности.

Удельное значение нетрудоспособности (DW) является ключевым компонентом вычисления DALY, так как позволяет перевести заболеваемость в потерянные вследствие заболевания годы здоровой жизни, позволяя сравнить заболеваемость и смертность. DW изменяется от 0 (идеальное здоровье) до 1 (наихудшее возможное состояние здоровья) и может быть представлено как пропорциональное уменьшение здоровья вследствие нежелательного состояния. Таким образом, 10 лет жизни с DW 0,1 соответствует 5 годам жизни с DW 0,2 или

потере одного полного года идеального здоровья. YLL, компонент DALY, отражающий смертность, вычисляется по формуле YLL = количество смертей x ожидаемая продолжительность жизни в возрасте наступления смерти. Показатель DALY представляет собой простую сумму YLD и YLL. Кроме того, в формулу для вычисления DALY часто вводят коррекцию по возрасту, которая подразумевает, что ценность жизни зависит от возраста. Максимальная ценность отдается здоровым годам жизни в период от 9 до 56 лет [171].

Рост применения QALY в последние два десятилетия связан с важными особенностями показателя. Во-первых, QALY сочетает в одном показателе изменения заболеваемости (качество), так и смертности (количество). Во-вторых, QALY легко вычислить путем простого перемножения, хотя следует учитывать, что предварительное вычисление полезности определенного состояния здоровья представляет собой более сложную задачу. Наконец, QALY является неотъемлемой частью экономического анализа затраты-полезности в сфере здравоохранения [107]. В то время как в рамках анализа CEA эффект оценивают в обычных единицах, например, количестве спасенных жизней, полученных лет жизни, миллиметрах ртутного столба и т.д, изменение в рамках CUA измеряется в QALY. Одним из основных преимуществ QALY является возможность сравнения затрат-пользы вмешательств в совершенно различных областях, которые вследствие различий в результатах не могут быть подвергнуты сравнению в рамках CEA [107].

В ходе исследования, проведенного P. Tappenden с соавт. (2014) [219] было продемонстрировано, что применение колистиметата натрия в форме порошка для ингаляций обеспечивает меньший прирост QALY по сравнению с тобрамицином в форме выпуска раствора для ингаляций. В то же время, тобрамицин в форме порошка для ингаляций обеспечивает больший прирост QALY, по сравнению с тобрамицином в форме раствора. На основании данных о стоимости лекарственных препаратов в Великобритании, коэффициент эффективности дополнительных затрат оказывается не в пользу тобрамицина в виде порошка для ингаляций. Так, при применении тобрамицина в форме

порошка для ингаляций стоимость каждого дополнительного QALY составит 123000 фунтов стерлингов, по сравнению с тобрамицином в виде раствора для ингаляций [219]. В результате, при отсутствии специализированных схем финансирования и поддержки со стороны государства, наиболее благоприятное соотношение «затрат-эффективности» в расчете на QALY демонстрирует тобрамицин в форме раствора для ингаляций, хотя он и оказывается несколько менее эффективным, чем тот же препарат в форме порошка для ингаляций [219]

1.5. Перспективы исследований муковисцидоза у детей

Таким образом, МВ представляет собой наследственное заболевание, связанное с уменьшением ожидаемой продолжительности жизни и связанного со здоровьем КЖ пациентов. Пациенты с МВ подвержены развитию рецидивирующих инфекционных заболеваний дыхательных путей, приводящих к неуклонному ухудшению функции внешнего дыхания. Хотя вклад в заболеваемость и смертность вносят как поражение пищеварительного тракта, так и инфекции легких, хроническая инфекция *P. aeruginosa* по данным исследований является основным фактором риска смертельного исхода. Интенсивные исследования в области лечения МВ привели к разработке разнообразных методов лечения и росту ожидаемой продолжительности жизни пациентов, одну из ключевых ролей в лечении МВ играет эффективная антибиотикотерапия, направленная на эрадикацию *P. aeruginosa* и лечение обострений инфекции. В рамках современного здравоохранения в условиях недостаточного финансирования большое значение имеет эффективное расходование доступных ресурсов. Одним из перспективных направлений является использование концепции QALY в рамках клинико-экономического анализа.

Использование показателя QALY позволит провести совокупную оценку как соотношения «затраты-полезность», так и влияния проводимой терапии на связанное со здоровьем КЖ пациентов, являющееся на сегодняшний день неотъемлемым компонентом оценки «полезности» конкретных лечебных подходов.

ГЛАВА 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методы клинико-функционального исследования детей больных муковисцидозом

Работа выполнялась в ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России (директор – академик РАН, профессор А.А. Баранов), в течение 2010 – 2015 гг. на базе отделения пульмонологии и аллергологии (зав. отд. – д.м.н. О.И. Симонова) и лаборатории социальной педиатрии (руководитель– к.м.н. Н.В. Устинова).

Критерии включения в исследование:

- Возраст пациентов от 5 до18 лет;
- Подтвержденный диагноз муковисцидоз;

Критерии исключения из исследования:

- Возраст менее 5 лет и старше 18 лет;
- Наличие острого заболевания менее чем за 14 дней до обследования;
- Диагностированная интелектуальная недостаточность;
- Языковой барьер;

В соответствии с дизайном работы, анкетирование, клиническое и лабораторно-инструментальное обследование пациентов проводилось в динамике несколько раз. Мы исследовали всех детей (99) при поступлении в стационар - 1 точка, они составили общую группу исследования. Для оценки динамики были проведены повторные исследования: 2 точка - через 14 дней, 3 точка - вторая госпитализация в стационар (через 6 месяцев), 4 точка – 3-я госпитализация. На повторную госпитализацию дети, как правило, поступали через 6 месяцев.

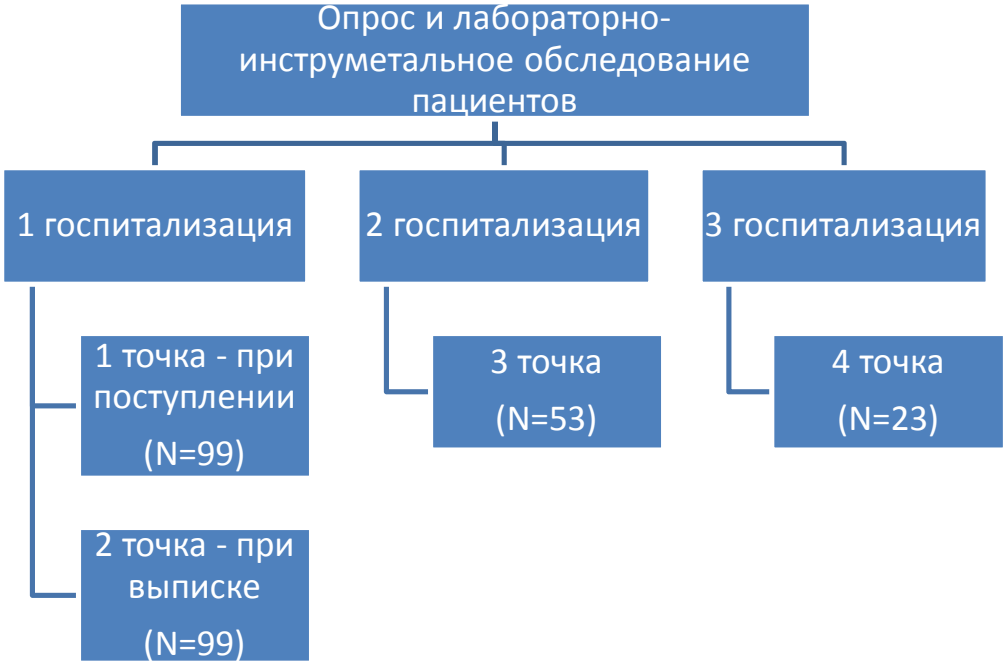


Схема 2.1. Дизайн исследования

Часть обследуемых детей (37) опрошены дважды с интервалом 12 месяцев.

Под наблюдением находились 99 детей, больных муковисцидозом, в возрасте от 5 до 18 лет. По гендерному признаку в группе исследования распределение было практически равномерное - 52 девочки, 47 мальчиков. У всех наблюдаемых детей был установлен и подтвержден диагноз «муковисцидоз». В диагностике МВ были использованы современные критерии. В 2013 году группа экспертов Европейского общества муковисцидоза (ECFS) разработала новые стандарты диагностики МВ (схема 2.2) [113].

Положительная потовая проба (концентрация хлоридов пота выше 59 ммоль/л*
и/или
Две клинически значимые мутации в гене CFTR(согласно реестру CFTR-2http://www.cftr2.org)
И
Неонатальная гипертрипсиногенемия
или
Характерные клинические проявления, такие как диффузные бронхоэктазы, высев из мокроты значимой для МВ патогенной микрофлоры (особенно Pseudomonas aeruginosa), экзокринная панкреактическая недостаточность, синдром потери солей, обструктивная азооспермия

* - значения концентрации хлоридов пота указаны для прямого и количественного метода по Гибсону-Куку. В РФ широко используются аппаратные методы с непрямым определение хлоридов пота, для которых проба является положительной при эквивалентных значениях концетрации хлоридов выше 80 ммоль/л [32]

Схема 2.2. Стандарты диагностики муковисцидоза

Помимо основных стандартов диагностики для установления правильного диагноза принимали во внимание также данные анамнеза жизни (случаи заболевания в семье, случаи невынашиваемости и ранней смерти), анамнеза заболевания (мекониальный илеус, стеаторея, плохая прибавка в массе, частые бронхиты, пневмонии с трудноотделяемой мокротой, синуситы, эпизоды «жирного стула», появление кристаллов соли на лбу). Также важны были данные осмотра, специфические симптомы муковисцидоза и данные лабораторно-инструментального обследования.

Все наблюдаемые пациенты получали постоянную базисную медикаментозную терапию и кинезитерапию. Лечение назначалось во соотвествии с российскими и международными клиническими рекомендациями [57; 106]. Основные группы препаратов:

1. Антибактериальная терапия применялась курсами от 1-2 раз в год до более частого применения по необходимости, во время обострения бронхолегочного процесса. Выбор антибиотика определялся видом микроорганизма. Наиболее часто используемые антибактериальные препараты при хроническом высеве *Staphylococcus aureus* были цефалоспориновые антибиотики 2-3 поколения, макролиды, ко-тримоксазол, при тяжелом обострении бронхолегочного процесса применялись внутривенно цефалоспорины 3 поколения. В случаях высева MRSA применялись такие препараты, как линезолид, ванкомицин, ко-тримоксазол. При обнаружении *Haemophilus influenzae* назначались амоксициллин+клавулановая кислота, цефалоспорины 2-3 поколения, азитромицин. Высев из бронхиального секрета *Pseudomnonas aeruginosa* определял комбинированную антибактериальную терапию. Внутривенно назначались следующие комбинации антибактериальных препаратов: аминогликозиды + цефалоспорины 3-4 поколения. Дети с хронической синегнойной инфекцией, наряду с внутривенной, получали ингаляционную антибактериальную терапию тобрамицином либо колистиметатом натрия. Использовались комбинации ингаляций тобрамицина с пиперациллином, цефтазидином, тиенамом, меронемом.

2. Заместительные панкреатические ферменты в виде минимикросфер;

3. Муколитические препараты (дорназа альфа, ацетилцистеин, амброксол);

4. Бронхоспазмолитики (сальбутамол, ипратропия бромид, фенотерол - по показаниям);

5. Витаминотерапия;

6. Гепатопротекторы (урсодезоксихолевая кислота, адеметионин);

7. Кортикостероиды перорально (по показаниям);

8. Кинезитерапия выполнялась ежедневно всем пациентам (1 или 2 раза в день, по показаниям), в обязательном порядке, по индивидуальной программе, под контролем врача ЛФК и инструктора по кинезитерапии, на протяжении всего пребывания в стационаре: массаж грудной клетки с дренажем; дыхательные упражнения, гимнастика на мячах, флаттер-терапия, упражнения с помощью ВЕСТ-жилета.

При поступлении в клинику проводился осмотр пациента и стандартное лабораторно-инструментальное обследование. При осмотре учитывались показатели физического развития, состояние питания, признаки сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности. Одним из основных компонентов общего осмотра исследуемых была оценка функции органов дыхания. Измерялась сатурация кислорода пульсоксиметром. Оценивался характер, частота и продуктивность кашля. Подсчитывалась частота дыхания (ЧД) за одну минуту, аускультативно определялось наличие или отсутствие хрипов, затруднение, ослабление дыхания. Основные лабораторные обследования включали: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, исследование газового состава крови, КЩС и микробиологическое исследование мокроты. Функция внешнего дыхания исследовалась у детей старше 5 лет, проводились ультразвуковые исследования сердца и брюшной полости, ЭКГ. Бронхоскопия проводилась с лечебной и диагностической целью. Рентгенография легких и придаточных пазух носа при необходимости. КТ органов грудной полости проводилась 1 раз в 6-12 месяцев, наряду с основными исследованиями.

Оценка физического развития производилась путем измерения роста и массы тела пациентов общепринятым способом. Результаты измерений оценивались с помощью перцентильных таблиц NCHS (National Centre for Health Statistics), которые были предложены ВОЗ для международного использования. Также на основе полученных данных рассчитывался массо-ростовой индекс (МРИ) по формуле:

$$\text{МРИ (\%)} = \frac{\text{фактическая масса тела (кг)} \times 100}{\text{должествующая масса (кг) соответствующая росту и возрасту}}$$

У больных МВ значение МРИ расценивается, как нормальное, если индекс больше 90%.

Потовый тест проводился в отделении пульмонологии и аллергологии НЦЗД методом ионофореза с пилокарпином по Гибсону и Куку (1959), а также путем скрининг-теста на аппарате «Макродакт» фирмы Вескор, США. Результаты оценивались как положительные при концентрации хлоридов пота свыше 60 ммоль/л, при навеске пота более 100 мг (по Гибсону и Куку), на аппарате «Макродакт» минимум 6-10 мкл, положительный при 80 ммоль/л и выше. Проводился двойной контроль результатов теста.

Генетическое обследование больного и его семьи проводилось в лаборатории генетической эпидемиологии «ФГБНУ Медико-генетический научный центр» (директор – профессор, Куцев С.И.). Проводилось исследование крови на 22 наиболее частые мутации в гене CFTR. Микробиологическое исследование посевов мокроты на флору и ее чувствительность к антибиотикам проводились в лаборатории микробиологии НЦЗД (зав лаб. кмн Лазарева А.В.). Материал для исследования: мокрота или трахеальный аспират, собранный в стерильную емкость. Посевы проводились на соответствующие среды. Определялся вид и штамм возбудителя, чувствительность к антибиотикам, и степень обсемененности исследуемого материала. На основании полученных данных производился адекватный подбор антибактериальной терапии.

Исследования функции внешнего дыхания (спирометрия) осуществлялись на аппарате «Eutest-2». Оценивались основные параметры: кривая выдоха ФЖЕЛ (поток-объем), рассчитывались: ПСВ (пиковая скорость выдоха), МОС 25%, 50%, 75% (максимальная объемная скорость в % от ЖЕЛ), и $ОФВ_1$ (объем форсированного выдоха за 1 секунду). Основную тяжесть бронхолегочного процесса и проводимость по дыхательным путям оценивалась по $ОФВ_1$, так как по данным исследований этот показатель является наиболее значимым [16;30]. Нормальными значения $ОФВ_1$ при МВ считаются - больше 81%, умеренные нарушения - от 66 до 80%, тяжелые нарушения - меньше 66% (Б.П. Савельев, И.С.Ширяева, 2001). На основании этих данных судили о тяжести бронхолегочного процесса [55]. Все исследования ФВД были проведены в отделении функциональной диагностики НЦЗД (зав. отд. – к.м.н. О.В. Кожевникова). Значительные нарушения отмечены у 22% детей, умеренные у 11%, норма у 67 %.

Функции сердечно-сосудистой системы были исследованы при помощи электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭХО-КГ). По данным ЭХО-КГ: давление в легочной артерии, размеры камер сердца, фракция выброса, судили о наличии и степени легочной гипертензии. Также проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, с допплерографией сосудов печени. Оценивалось состояние паренхимы печени и поджелудочной железы, кровоток в печеночных венах. На основании данных о кровотоке (3х-фазный, 2х-фазный, линейный) решался вопрос о степени поражения печени. Все ультразвуковые исследования были проведены в отделении ультразвуковой диагностики НЦЗД (зав. отд. – к.м.н. Ревуненков Г.В.).

Рентгенологические исследования выполнялись в отделении рентгенологии НЦЗД (зав. отд. – д.м.н. Цыгина Е.Н.). Наряду с этим проводилась компьютерная томография органов грудной клетки 2 раза в год. Рентгенограммы органов грудной клетки (в прямой и правой боковой проекциях), рентгенологическая картина в легких оценивалась в баллах по универсальной шкале Криспина-Нормана, где степень выраженности изменений со стороны

органов дыхания (конфигурация грудной клетки, линейные бронхиальные тени, точечные, кольцевые тени, «большие» тени) выражается в баллах от 0 до 2, а затем суммируется (Crispen A., Norman A., 1974) [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**; приложение 2]. При оценке полученных снимков по шкале Криспина-Нормана учитывались следующие показатели: степень деформации грудины и позвоночника, стояние диафрагмы, выраженность эмфиземы, линейные и узелково-кистозные изменения в легких, а также большие поражения. Максимальный РИ, равный 38 баллам, отражает крайне тяжелое поражение легких.

Оценка степени тяжести заболевания в баллах проводилась с помощью шкалы Швахмана-Брасфильда в модификации С.В. Рачинского и Н.И. Капранова (1987) [9; приложение 1]. Данная методика построена на основе оценки общего состояния - работоспособность, утомляемость, возможность посещать школу, кашель, характер мокроты; клинических показателей - цвет кожных покровов, форма грудной клетки, пульс, частота дыхания, «барабанные пальцы», «часовые стекла», данные аускультации легких, размеры печени и селезенки, повышение температуры и состояния питания (масса тела, рост в перцентилях и характер стула). При подсчете учитываются значение РИ. По полученной сумме баллов определяют тяжесть течения заболевания от легкого до тяжелого состояния. Согласно данной методике, все пациенты делились на 3 группы. Большая часть наблюдаемых детей имели МВ средней степени тяжести - 44%, тяжелая степень отмечалась у 14% больных, легкая у 42 %. Согласно критериям классификации муковисцидоза С.В. Рачинского и Н.И. Капранова, все наблюдаемые дети имели смешанную форму МВ. Измерение сатурации (насыщения крови кислородом) и пульса проводилось с помощью аппарата пульсоксиметра “MEDANZ Oxi-Puls Hand-Oxymeter”, Radiometer, Германия.

При выявлении у пациентов осложнений основного заболевания, необходимости дополнительных назначений, проводились консультации соответствующих специалистов. В 32,3% случаях были необходимы консультации ЛОР-врача, по поводу хронического полипозно-гнойного

риносинусита. Часто требовалась консультация эндокринолога, так как у 29,3% детей были осложнения со стороны органов эндокринной системы. Консультация гастроэнтеролога была необходима в 31,3% случае. Кардиолог был необходим для 18,2% детей, с диагностированным «легочным сердцем», выявленным повышением давления в легочной артерии. В ряде случаев детей с аллергическими заболеваниями консультировал аллерголог (11%). Консультацию психолога получали большинство детей (79%).

2.2 Специальные методы исследования

Все обследуемые дети прошли анкетирование опросником Health Utilities Index (D. H. Feeny, W.J. Furlong, G. W. Torrance, O. N. Dundas; Canada) версии HUI23P2RU.15Q и HUI23S2RU.15Q.

Данный инструмент был выбран в связи с его широкой изученностью (свыше 300 исследований более чем в 20 странах мира), доказанной надежностью и валидностью [145; 234]. Инструмент 15Q разработан в университете McMaster специальной группой по HUI (утилитарным индексам здоровья) и был применен в большом количестве исследований. Уровень каждого атрибута определяется по соответствующим ответам пациента, обработанным с помощью стандартного алгоритма кодирования. Утилитарные баллы для определения HUI-статуса здоровья рассчитываются с использованием стандартизированных и опубликованных методик, предоставляемых автором. Вычисление производится с помощью формул и таблиц.

В исследовании использовалась русскоязычная версия, разработанная и валидированная в лаборатории социальной педиатрии НЦЗД [8]. Данный опросник состоит из 15 вопросов для самостоятельного заполнения, оценивает информацию за прошедшие 2 недели.

Предназначен для использования у детей в возрасте от 5 до 18 лет. Опросник состоит из двух блоков: Self-assessment и Proxy-assessment. Версия Self-assessment для самооценки, предназначена для детей в возрасте 12 лет и

старше, дает информацию о здоровье опрашиваемых с их собственной точки зрения. Версия Proxy-assessment предназначена для опроса доверенных лиц (родители, врачи и др.) детей в возрасте от 5 лет и старше. В процессе исследования опросника не было получено достоверной разницы в ответах детей и родителей. Согласно авторской методике, оценка производится в соответствии с двумя классификационными системами: Health Utilities Index Mark 2 и Mark 3 (HUI 2 и HUI 3). Система HUI 2 является более ранней версией, HUI 3 разработана на основе 2-ой системы и является ее продолжением.

Одна из двух классификационных систем, разработанных авторами опросника для описания результатов - Health Utilities Index Mark 2 (HUI 2) – состоит из 6 шкал (атрибутов) – «ощущение», «подвижность», «эмоции», «когнитивные способности», «самообслуживание» и «боль». Система Health Utilities Index Mark 3 (HUI 3) состоит из 8 атрибутов: «зрение», «слух», «речь», «способность передвигаться», «мелкая моторика», «эмоции», «когнитивные способности» и «боль». В двух системах атрибуты с одним и тем же названием направлены на выявление разных составляющих. В HUI 2 эмоции связаны с нарушениями настроения, тревогами, страхами, тогда как в HUI 3 – ощущением респондента чувства счастья-несчастья. Когнитивные способности в системе HUI 2 характеризуют возможности обучения, в системе HUI 3 – способность решать повседневные проблемы. В HUI 2 оценка боли включает в себя частоту и возможности ее контролировать, в HUI 3 – выраженность болевых ощущений.

В результате обработки ответов на вопросы данного инструмента по авторской методике можно вычислить:

● мультиатрибутный утилитный индекс (индекс здоровья), который отражает общее состояние здоровья и качество жизни. Он является интегральным показателем опросника, кроме того, его используют для подсчета QALY и клинико-экономического анализа.

● одноатрибутные индексы, которые оценивают КЖ по каждой отдельной шкале (атрибуту), составляющей опросник. С их помощью описывают особенности

нарушения КЖ при разных заболеваниях, у отдельного больного для оценки динамики состояния, эффективности лечения, включения дополнительных методов лечения при необходимости;

- уровни (степень) нарушения функционирования, которые применяют для конкретизации описания состояния здоровья. Уровни для каждого атрибута могут варьировать от 5-6 (тяжелое нарушение) до 1 (нормальное функционирование, отсутствие нарушений) и определять многоуровневое нарушение функционирования.

Разработанная по авторской, уникальной системе классификация оценки нарушений функционирования представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1.

Системы классификации уровней атрибутов HUI2 и HUI 3 для определения уровня нарушений: отсутствуют, легкие, умеренные и выраженные

Атрибут HUI2	**Нарушения**
Ощущения	
Уровни	
1	Отсутствуют
2	Легкие
3	умеренные
4	Выраженные
Подвижность	
1	Отсутствуют
2	Легкие
3	умеренные
4	Выраженные
5	Выраженные
Эмоции	
1	Отсутствуют
2	Легкие
3	умеренные
4	Выраженные
5	Выраженные

Атрибут HUI2	**Нарушения**
Когнитивные способности	
1	Отсутствуют
2	Легкие
3	Умеренные
4	Выраженные
Самообслуживание	
1	Отсутствуют
2	Легкие
3	Умеренные
4	Выраженные
Боль	
1	Отсутствуют
2	Легкие
3	Умеренные
4	Выраженные
5	Выраженные

Атрибут HUI3	**Нарушения**
Зрение	
Уровни	
1	Отсутствуют
2	Легкие
3	Умеренные
4	Умеренные
5	Выраженные
6	Выраженные
Слух	
1	Отсутствуют
2	Легкие
3	Умеренные
4	Умеренные
5	Выраженные
6	Выраженные
Речь	
1	Отсутствуют
2	Легкие
	Умеренные
4	Умеренные
5	Выраженные
Способность передвигаться	
1	Отсутствуют
2	Легкие
3	Умеренные
4	Выраженные
5	Выраженные
6	Выраженные

Атрибут HUI3	**Нарушения**
Мелкая моторика	
1	Отсутствуют
2	Легкие
3	Умеренные
4	Выраженные
5	Выраженные
6	Выраженные
Эмоции	
1	Отсутствуют
2	Легкие
3	Умеренные
4	Выраженные
5	Выраженные
Когнитивные способности	
1	Отсутствуют
2	Легкие
3	Легкие
4	Умеренные
5	Выраженные
6	Выраженные
Боль	
1	Отсутствуют
2	Легкие
3	Умеренные
4	Выраженные
5	Выраженные

В качестве группы сравнения были взяты результаты опроса группы здоровых детей от 5 до 18 лет, полученные при валидации опросника [14].

Полученные мультиатрибутные утилитарные индексы использовались для расчета показателя QALY (Quality-Adjusted Life Year), означающего сохраненный год качественно прожитой жизни. Данный показатель рассчитывался по формуле: QALY=год жизни пациента (на терапии) х мультиатрибутный утилитный индекс HUI3. Полученный в результате расчетов показатель «полезности» (утилитарности) мы использовали в анализе «затраты-полезность». Данный метод клинико-экономического анализа использовался для групп детей, инфицированных синегнойной палочкой и получающих ингаляционный тобрамицин. Критерием включения в исследование стало условие прохождения полноценного годового курса ингаляционного тобрамицина – 6 курсов по 28 дней в год, с перерывами в 1 месяц. Такому условию соответствовали 37 детей, сопоставимых по степени тяжести, из них 23 человека получали Тобрамицин1, 14 детей - Тобрамицин2. Назначение препарата было обусловлено наличием в аптеке. Были рассчитаны мультиатрибутные индексы для двух групп пациентов, получающих разные антибактериальные препараты, и проведен сравнительный анализ. Цена препаратов была взята из «Государственного контракта» аптеки НЦЗД.

Анализ «затраты-полезность» рассчитывается по формуле:

$$CUA=DC/Ut$$

CUA - соотношение «затраты–полезность» (т.е. стоимость единицы полезности, например, одного года качественной жизни)

DC – прямые затраты (стоимость препарата ингаляционного тобрамицина представлена на основании «Реестра цен» аптеки НЦЗД на момент исследования)

Ut – утилитарность (QALY)

В ходе нашего исследования были получены данные, свидетельствующие о наличии у больных МВ болевого синдрома, так как это не было описано ранее,

мы разработали анкету, состоящую из 5 вопросов для оценки частоты боли, ее локализации, интенсивности и купируемости лекарственными препаратами. С её помощью было однократно опрошено 34 пациента.

1. Возникает ли чувство боли?
   a. - да
   b. - нет
   c. -иногда
2. Насколько сильно выражена боль?
   a. - очень сильно
   b. - терпимо
   c. - немного
3. Где и что болит?
   a. - голова
   b. - живот
   c. - больно кашлять
   d. -другое
4. Как часто болит?
   a. - несколько раз в день
   b. - 1 раз в неделю
   c. - 1 раз в месяц
   d. -другое
5. Приходится ли принимать лекарства от боли?
   a. - да
   b. - нет
   c. -иногда

2.3. Статистическая обработка материала

Все расчеты производились в программе IBM SPSS Statistics 22. При обработке данных о значениях 14 одноатрибутных индексов и 2-х мультиатрибутных индексов использовались методы описательной статистики: анализ показателей среднего арифметического, стандартного отклонения, медианы, а также графический анализ на основе гистограммы распределения и ящичковой диаграммы.

Проведен сравнительный анализ значимости различий индексов по сравнению с группой здоровых детей. В зависимости от различных факторов (пол, регион проживания, тип мутации, флора, количество месяцев без лечения,

$ОФВ_1$, МРИ, тяжесть по шкале Швахмана, РИ) определялись достоверные различия с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок, однофакторного дисперсионного анализа. В случае выявления значимых различий мультиатрибутных индексов в дисперсионном анализе проводились апостериорные парные сравнения между категориями факторов.

Значимость различий мультиатрибутных индексов в зависимости от клинических факторов проверялась также непараметрическими тестами. Применялся критерий Манна-Уитни для факторов с двумя категориями и непараметрический дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса для факторов с числом категорий 3 и более.

Для установления закономерностей между категориальными переменными (мутации, флора, пол, регион) строились таблицы сопряженности, анализировались частоты и проценты в таблице сопряженности и выводился тест независимости хи-квадрат.

Для исследования связи между количественными переменными ($ОФВ_1$, МРИ, тяжесть по шкале Швахмана, РИ, утилитарные индексы) применялся корреляционный анализ.

Для оценки значимости изменения показателей в динамике (мультиатрибутные и одноатрибутные утилитарные индексы) на фоне проводимой терапии применялась модель дисперсионного анализа с повторными измерениями.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

3.1. Общая клинико-функциональная характеристика наблюдаемых детей с муковисцидозом

В первой точке было обследовано 99 детей с МВ в возрасте от 5 до 18 лет (11,3 ±1,5), распределение по полу – 47(47,5%) мальчиков и 52(52,5%) девочек. Форма заболевания у всех детей была смешанная - легочно-кишечная.

На современном этапе развития медицины достигнуто множество успехов в ранней диагностике и терапии МВ. В анамнезе заболевания у детей часто фигурировали симптомы с раннего возраста, которые были расценены как другие заболевания, и диагноз МВ был выставлен спустя лишь несколько лет, после появления характерных признаков. При раннем выявлении заболевания, своевременно выставленном диагнозе также не все дети получали комплексную терапию в полном объеме. На рисунке 3.1 мы представили распределение детей в исследуемой группе МВ по возрасту, в котором был выставлен диагноз.

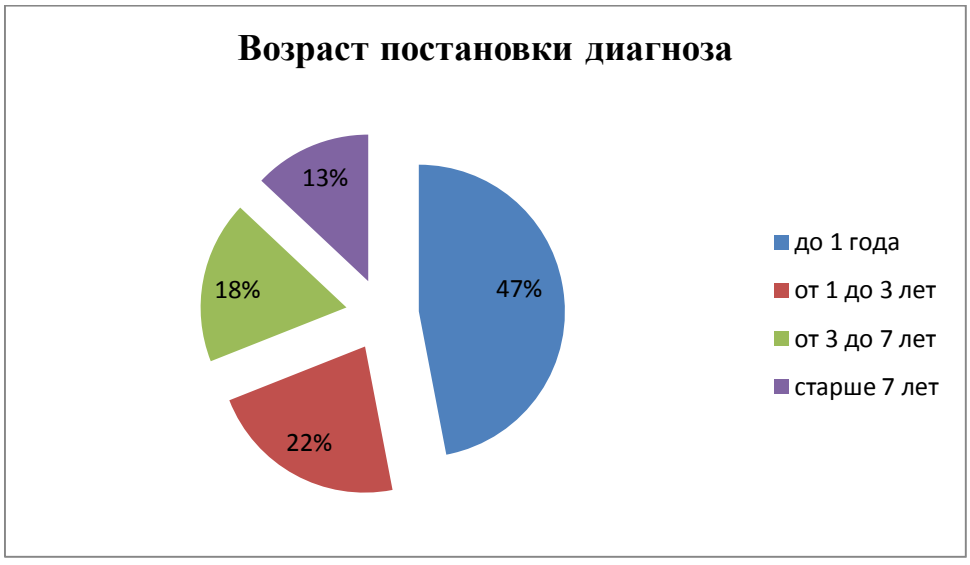


Рисунок 3.1. Возраст постановки диагноза у наблюдаемых детей с муковисцидозом.

Однако, несмотря на установленный диагноз, базисная, комплексная терапия назначалась возрасте до 1 года, лишь у 37% исследуемых больных, у 14% детей терапия была назначена в возрасте от 7 до 14 лет, и поровну

распределилось количество детей, у которых лечение было начато от 1 до 3-х лет и от 3-х до 7 лет – по 24%. Несвоевременное назначение базисной терапии при установленном диагнозе возможно при экономических трудностях региона, отсутствии медикаментов и специалистов.

В отделении наблюдались дети из разных регионов России и стран СНГ. Принимая во внимание цель нашей работы, мы разделили пациентов на подгруппы по месту проживания. Преобладающее большинство детей проживали в регионах РФ - 49% от общего числа обследуемых (рис. 3.2).



Рисунок 3.2. Распределение детей по месту жительства в исследуемой группе

Большая часть обследуемых детей – 70,7% - поступали планово, повторно, имели ранее установленный и подтвержденный диагноз МВ. Одна треть пациентов (29,3 %) поступала в стационар первично для обследования, уточнения диагноза и коррекции терапии, 92,5% из них имели также ранее установленный диагноз МВ.

Диагноз МВ выставлялся на основании современных стандартов Европейского общества муковисциоза (ECFS) [113]. В обследуемой группе детей дополнительными критериями диагностики служили следующие клинические и анамнестические данные:

1. Положительный результат неонатального скрининга, проведенного в периоде новорожденности, в роддоме у 4-х пациентов. В остальных 16-ти случаях, у детей 2006 года рождения и младше, данных о результате и/или проведении скрининга нет.

2. В раннем возрасте такие клинические признаки, как мекониальный илеус (6%), выпадение прямой кишки (9%), стеаторея (54,2%), плохая прибавка в массе (29,3%), рецидивирующие бронхиты, пневмонии (47,5%), синдром потери солей (3%);

3. У детей старше 3х лет, в дополнение ко всему перечисленному выше, отмечались частые инфекции органов дыхания, бронхоэктазы (7%), частые синуситы (9%), назальный полипоз (5%) и т.д.

4. Положительный результат потового теста на аппарате «Макродакт»-29,6% и методом пилокарпинового электрофореза по Гибсону-Куку -71,4% (положительный результат >59 ммоль/л);

5. Генетическое исследование было проведено у 94% пациентов, у 3-х из них мутации не обнаружены;

Дети, поступившие в отделение, проходили стандартные этапы обследования и лечения. Первично проводился осмотр ребенка, измерялся рост, масса тела, оценивалось физическое развитие в целом с помощью Массо-ростового индекса (МРИ).

Оценивались результаты по следующим критериям: МРИ > 90% нормальные значения, от 85-90% - пограничные значения, < 85% - гипотрофия. При проведении расчетов мы получили следующее распределение в исследуемой группе детей больных МВ: у 25,3 % детей диагностирована гипотрофия, 23,2% имели пограничные значения массы тела (МРИ 85-90%), все они нуждались в дополнительном питании, 51,5% детей имели нормальные показатели веса.

В зависимости от тяжести течения заболевания значения МРИ представлены на рис. 3.3. У пациентов с тяжелым течением заболевания между группами с разными показателями МРИ разницы практически не получено. Дети со средней степенью тяжести заболевания в 47,6% случаев имели нормальные значения физического развития, 23,8% пограничные показатели массы тела, у 28,6% детей была диагностирована гипотрофия. В группе детей с легким течением заболевания нормальные показатели массы тела отмечены у 51,2%, гипотрофия отмечена у 23,2%, пограничные значения в 25,6 % случаев

(статистически значимой разницы не получено в группах детей с разными показателями физического развития в зависимости от степени тяжести).

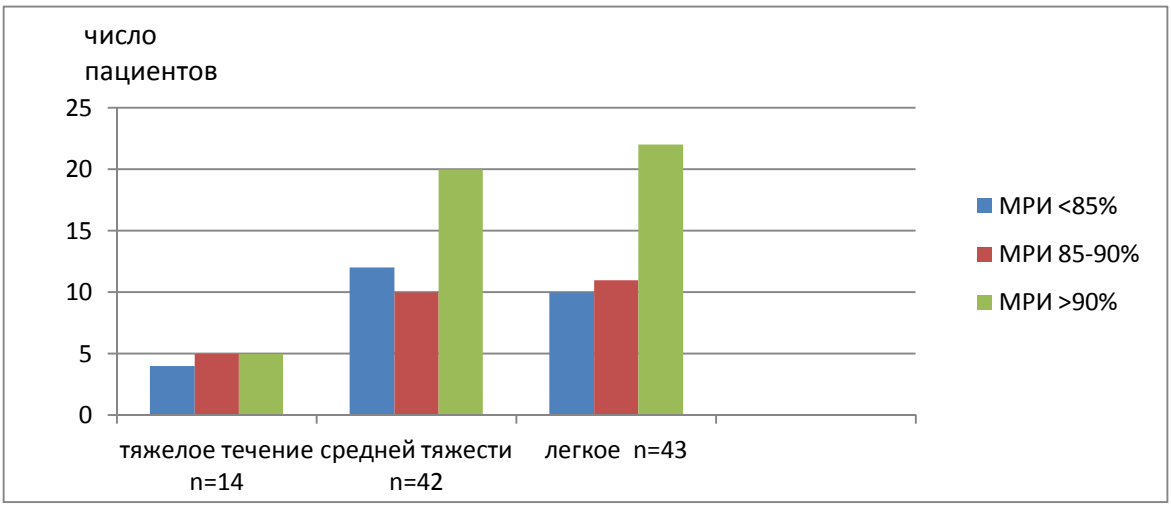


Рисунок 3.3. Показатели МРИ у наблюдаемых детей с МВ в зависимости от тяжести течения заболевания

Наряду с подсчетом МРИ, показатели массы тела и возраст оценивались по перцентильным таблицам Tanner J. (1976) [218]. При оценке полученных данных определялась гармоничность физического развития ребенка (рис 3.4).

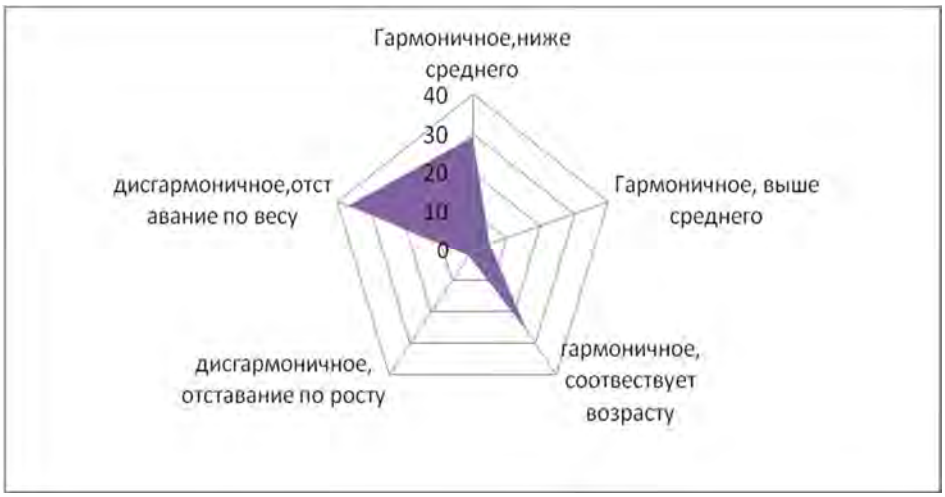


Рисунок 3.4. Показатели гармоничности физического развития у наблюдаемых детей с муковисцидозом

При проведении оценки массо-ростовых показателей каждого ребенка по таблицам было выявлено, что большая часть детей (37,4 %) имеет дисгармоничное развитие, за счет недостаточной массы тела и несоответствия массы росту. У 29,3% исследуемых детей имелось гармоничное развитие, ниже

среднего. Отставание по массе и росту равномерное. Полностью гармоничные показатели, соответствие массы тела и роста возрасту отмечалось у 1/3 пациентов (26,3%). Лишь у малой части исследуемых детей (5%) отмечалось гармоничное развитие, выше среднего, у 2% - отставание по росту, при нормальной массе тела.

При поступлении в стационар отмечено, что продуктивный кашель с отхождением мокроты слизисто-гнойного характера был у 37,5% пациентов, сухой малопродуктивный - у 3%. Сатурация у большинства пациентов была выше 90%, лишь у 10% детей с тяжелым течением заболевания отмечались явления гипоксемии, сатурация колебалась в пределах 82-88%. При проведении перкуссии легких у 58,5% пациентов перкуторно звук был коробочный, с участками притупления, что характерно для бронхоэктатических изменений (53,5%). Большие участки выявления коробочного оттенка звука соответствовали картине повышенной пневматизации легочной ткани – эмфиземе, были выявлены в 5% случаев. Участки притупления легочного звука были характерны для детей с обострением процесса по пневмоническому типу, также как и для пневмосклеротических изменений. Пневмофиброз был диагностирован у 17% пациентов, пневмония - у 15% детей. Аукультативно при поступлении у 30% пациентов выслушивались хрипы в легких, преимущественно влажные, разнокалиберные, характерные для периода обострения заболевания. При наличии бронхообструкции - хрипы выслушивались сухие, свистящие симметрично с двух сторон (15%). Отсутствие хрипов встречалось в 54% случаев, что характерно было для пациентов в стадии ремиссии, с легким течением заболевания и, в единичных случаях, свидетельствовало о выраженном мукостазе в мелких бронхах и бронхиолах, вследствие повышенной вязкости слизи.

Наиболее характерным функциональным нарушением является обструктивный синдром. Бронхиальная обструкция при МВ чаще всего носит генерализованный характер и вызвана как хроническим воспалением с наличием патологически вязкого секрета в просвете бронхов, так и деформацией бронхов и бронхоэктазами, измененной бронхиальной реактивностью. Склеротические

изменения паренхимы легких изменяют ее растяжимость, это проявляется рестриктивными изменениями при исследовании функции внешнего дыхания. Из методов функциональной диагностики органов дыхания наиболее востребована спирометрия, когда на основании форсированного выдоха дается характеристика легочных объемов (ФЖЕЛ, $ОФВ_1$) и бронхиальной проходимости (показатели скорости выдоха в различных точках и на участках выдоха ФЖЕЛ) [16;27].

Исследование функции внешнего дыхания было проведено у всех наблюдаемых детей с МВ. Самый ранний возраст возможности проведения данного исследования и заполнения анкеты совпадал, это позволило охватить группу пациентов полностью и оценить полученные данные. Исследование детям проводили в полном объеме, но для оценки и сравнения, согласно международным стандартам, был взят показатель - Объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) в процентах к должному значению.

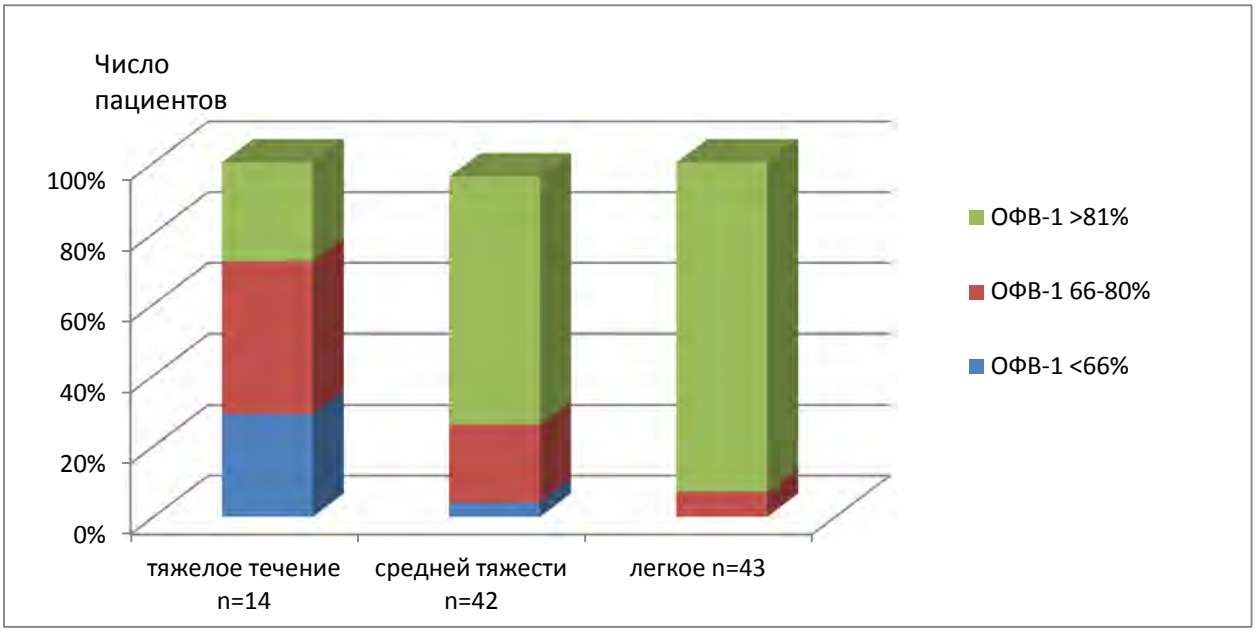


Рисунок 3.5. Рапределение степени функциональных нарушений легких ($ОФВ_1$) в зависимости от тяжести заболевания

На рисунке 3.5 видно, что группа пациентов с тяжелым течением заболевания на 2/3 представлена детьми со значительными нарушениями показателя $ОФВ_1$. У детей со средней степенью тяжести значительные нарушения встречаются реже, лишь у четверти из всей группы, а у детей с легким

течением практически отсутствуют (2), большинство детей данной группы нарушений не имеют (35). Дополнительно проведен корреляционный анализ и выявлена достоверная взаимосвязь степени тяжести заболевания и значений показателя $ОФВ_1$ у детей с МВ (r-0,6, p<0,001).

При проведении дальнейшего исследования, помимо клинических данных поражения легочной ткани, мы отмечали характерные изменения при проведении инструментальных обследований: рентгенографии легких и компьютерной томограммы (КТ) органов грудной полости. На рисунке 3.6 показаны достоверные отличия показателей РИ у детей с разной степенью тяжести заболевания. У детей с тяжелым течением заболевания РИ был равен в среднем – 23,7±1,4 баллов, с течением средней тяжести – 18±0,65 баллов и у пациентов с удовлетворительным состоянием – 12,4±1,5 баллов.

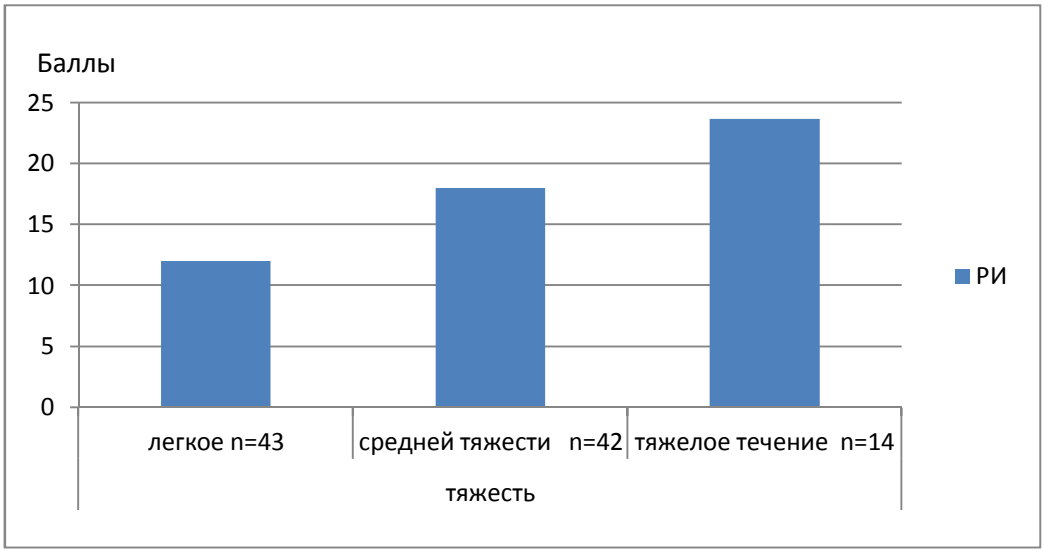


Рисунок 3.6. Значения рентгенологоческого индекса в зависимости от тяжести заболевания

При проведении корреляционного анализа была выявлена достоверная взаимосвязь Рентгенологического индекса (РИ) и тяжести течения заболевания. Чем выше РИ, тем более тяжелое течение МВ отмечалось у больного и наоборот (r=-0,785; p<0,001).

Рентгенологический индекс Криспина-Нормана является одной из составляющих, которая учитывается при балльной оценке тяжести течения

заболевания по таблице Швахмана-Брасфильда в модификации С.В. Рачинского-Н.И. Капранова (рисунок 3.7).

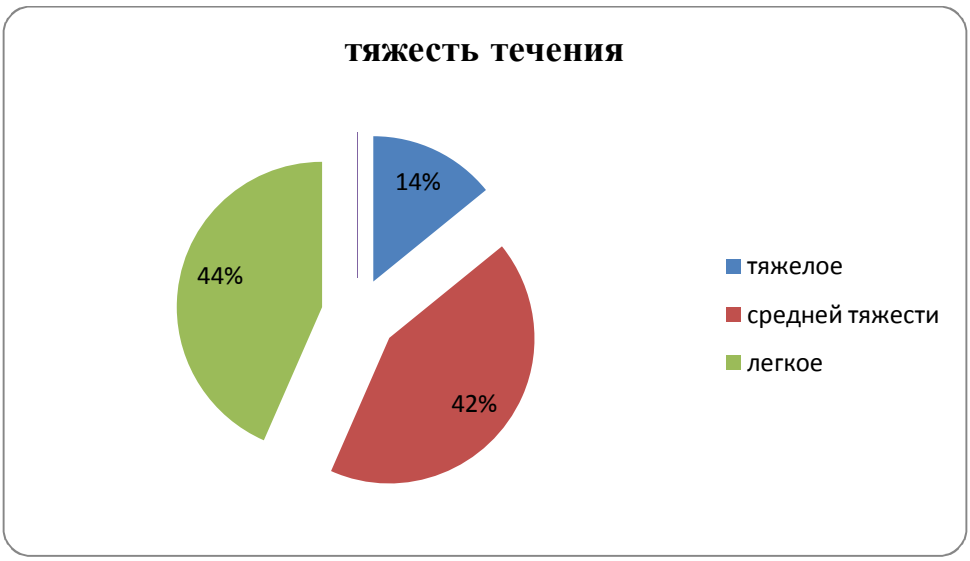


Рисунок 3.7. Распределение детей в исследуемой группе по тяжести течения заболевания.

На диаграмме 3.7 видно, что у 42% исследуемых детей заболевание протекало средней степени тяжести, у 44% течение оценивалось как легкое, 14% пациентов имели тяжелую степень заболевания.

Одним из критериев тяжести заболевания при МВ принято считать наличие симптомов хронической гипоксемии «барабанные пальцы» и «часовые стекла» [9; 19; 174]. Нами было отмечено, что у 20% детей данные симптомы отсутствовали (Sd=0). Половина осмотренных детей имела умеренные нарушения (Sd=1+) и 1/3 детей имела выраженные симптомы (Sd=2+). Распределение данного симптома полностью соответствовало распределению детей по степени тяжести.

Как известно, огромную роль в патогенезе заболевания играет инфекция дыхательных путей. Вид возбудителя и длительность выявления его у пациента определяет выраженность респираторных симптомов, и как следствие, тяжесть течения МВ. Наиболее часто встречающимися у детей с МВ являются такие возбудители: *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Heamophilus influenzae, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia.* Прогрессирующее ухудшение функции легких зачастую обусловлено хронической синегнойной

инфекцией (высев *P.aeruginosa* более 6 месяцев подряд). Поэтому обязательным исследованием для детей с МВ является посев мокроты (трахеального аспирата) на флору и чувствительность к антибиотикам. При обследовании нашей группы детей в 54% случаев был выявлен рост P.*aeruginosa,* как изолированно, так и сочетании с другими возбудителями. *S.aureus высевался у наблюдаемых детей* в 48% наблюдений, изолированно лишь у трети пациентов. В 10 % случаев патогенной флоры не выявлено, что было связано регулярными курсами антибактериальной терапии (рисунок 3.8).

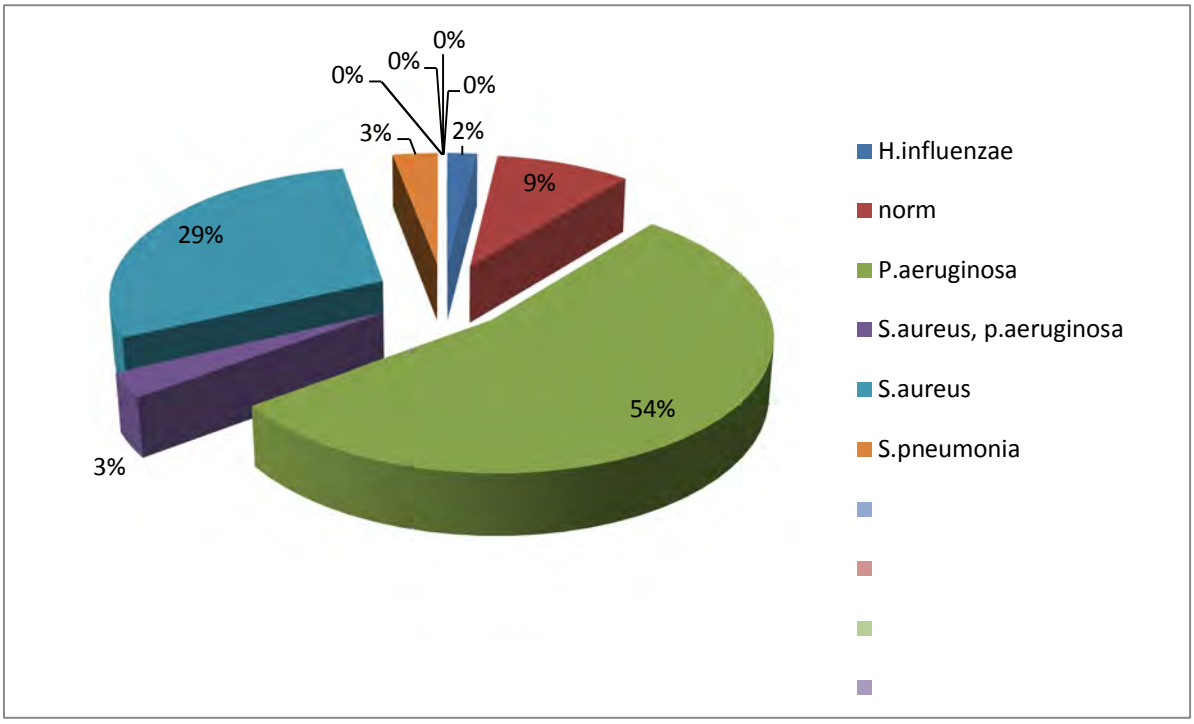


Рисунок 3.8. Результаты посева микрофлоры бронхиального секрета у наблюдаемых детей с муковисцидозом.

У пациентов с тяжелым течением МВ чаще выявлялась хроническая синегнойная инфекция (рисунок 3.9.)

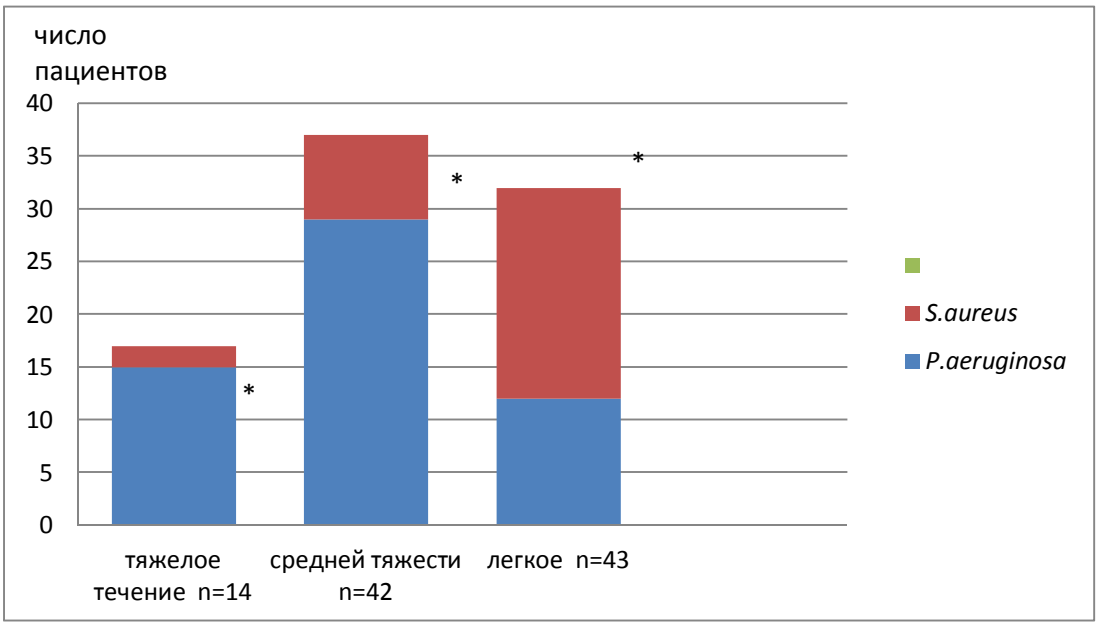


Рисунок 3.9. Микрофлора бронхиального секрета у наблюдаемых больных в группах с разной степенью тяжести муковисцидоза

(*p<0,01 - различия групп *p.aeruginosa* и *s.aureus* в зависимости от степени тяжести)

На рисунке 3.9 отчетливо видно, что у детей с тяжелым течением заболевания микробиологическая картина в легких представлена в основном *P.aeruginosa* (12). У детей со средней степенью тяжести заболевания также преобладает синегнойная инфекция (32). У детей с легким течением преобладает *Staphylococcus aureus* (20), лишь у 1/4 синегнойная инфекция.

При оценке сердечнососудистой системы, в ходе первичного осмотра подсчитывалась ЧСС в минуту, выявлена тахикардия в 71% случаев. У 26% пациентов выслушивался систолический, функциональный шум на верхушке сердца. Артериальное давление у всех детей было в пределах нормальных значений. Следующим этапом были инструментальные обследования ЭХО-КГ, ЭКГ. По данным УЗИ сердца в 22% случаев было зарегистрировано повышение давления в легочной артерии, признаки хронического легочного сердца, с дилатацией и гипертрофией миокарда правого желудочка. Один из обследуемых детей имел тяжелую сопутствующую патологию сердца – ДКМП (дилатационная

кардиомиопатия). По данным ЭКГ отмечены нарушения ритма у 56 пациентов (миграция водителя ритма, блокада ножек пучка Гиса, экстрасистолия). При выявлении изменений, дети были консультированы кардиологом.

При осмотре и обследовании желудочно-кишечного тракта отмечено увеличение печени от края реберной дуги на 2-5 см у 19 пациентов, увеличение селезенки (5). Всем пациентам, без исключения, проводилось общеклиническое исследование кала. В копрологическом анализе у 15% детей присутствовали признаки недостаточности поджелудочной железы – нейтральный жир, несмотря на прием ферментативных препаратов. Такие пациенты нуждались в коррекции дозы панкреатических ферментов. Всем детям проводилось УЗИ органов брюшной полости, где помимо стандартного осмотра органов, оценивался кровоток в печени. У 32 детей кровоток был «линейный», что свидетельствовало об изменениях в тканях печени, таким пациентам дополнительно назначались гепатопротекторы (адеметионин, урсодезоксихолевая кислота). Оценивалась степень фиброза печени по специфической шкале METAVIR методом фиброэластографии печени. У 24 пациентов были выявлены УЗ-признаки фиброза печени. Большинство детей консультировались гастроэнтерологом и диетологом, индивидуально рассчитывалась доза микросферических ферментов поджелудочной железы, корректировалась диета, назначалось дополнительное лечебное питание.

Генетический анализ у наблюдаемых детей показал, что у 89 пациентов мутации были определены, 7 - не обследованы, у 3-х - мутаций не обнаружено (таблица 3.1). При анализе данных, мы разделили детей на 3 группы с зависимости от типа мутации. У группы пациентов с мутацией «del F 508/ del F 508» в половине случаев отмечалась средняя степень тяжести заболевания. Наибольшее число детей с тяжелой степенью заболевания, по сравнению с другими мутациями, было в группе «delF508/-». У детей с другими мутациями большинство детей имели легкую степень заболевания. Отсутствие статистической значимости, вероятнее всего, связано с небольшим количеством «легких» мутаций в наблюдаемой группе детей

Таблица 3.1.

Распределение больных муковисцидозом
в зависимости от генотипа и тяжести течения заболевания

Мутации	del F 508/ del F 508	Другие	delF508/-
N	22	35	32
% детей с тяжелым течением	2	4	6
% средней степени тяжести	12	11	14
% легкой	8	20	12

При статистической обработке материала не выявлено корреляции между типом мутации и тяжестью состояния ($p>0,05$).

Муковисцидоз относится к полиорганным заболеваниям: по мере увеличения средней продолжительности жизни больных МВ чаще регистрируются такие поздние проявления и осложнения, как сахарный диабет и тяжелая печеночная патология, которые ранее из-за небольшой продолжительности жизни больных считались нетипичными для МВ [20]

В наблюдаемой группе детей, наиболее часто встречались осложнения со стороны легких: бронхоэктатические изменения легких (43) и необратимые изменения легочной ткани (пневмофиброз) отмечены у 17 пациентов. Изменения со стороны ЛОР-органов - хронический полипозно-гнойный риносинусит, данное состояние диагностировано у 32-х пациентов. Изменения со стороны печени отмечены у 26 пациентов, среди них у 6 -цирроз, у 20 детей выявлен фиброз печени. Желчекаменная болезнь выявлена у 5 детей. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, перегрузка правых отделов сердца («легочное» сердце), отмечены у 18 детей. Из сопутствующих заболеваний наиболее часто встречалась патология со стороны органов эндокринной системы (33). Среди них выявлены следующие заболевания: у 5 диффузный нетоксический зоб, увеличение щитовидной железы 1 степени также у 5 пацентов, нарушение

толерантности к глюкозе – у 16, гипотиреоз – у 5, сахарный диабет (СД) –у 2. Часть детей страдала аллергическими заболеваниями (11), из них у 5 диагностирована бронхиальная астма, также у 3-х атопический дерматит (АД), у 3 - поллиноз. У 2х детей аллергический аспергиллез. 5 детей с тубинфицированностью на профилактической терапии противотуберкулезными препаратами. Патология со стороны органов чувств отмечена у 11 детей, среди них у 6 тугоухость и 5 детей с нарушением зрения. Наиболее редкие случаи: целиакия (2), язва двенадцатиперстной кишки (2), энурез (2).

3.2. Основные направления проводимой терапии у наблюдаемых детей с муковисцидозом

Учитывая формирующиеся необратимые изменения в органах и системах, вследствие повышенной вязкости слизи всех экзокринных желез, больные, страдающие МВ, пожизненно должны получать базисную терапию, направленную на поддержание и нормальное функционирование организма. Основными направлениями терапии являются:

1. Кинезитерапия, является физическим методом лечения, то есть способом очищения бронхиального дерева от вязкого секрета, составляет значительную часть комплексной терапии, во многом определяя длительность и качество жизни больного [52].

Все дети из обследуемой группы получали различные виды кинезитерапии (100%): массаж грудной клетки и дренаж – 100%, флаттер-терапия – 22,%, ВЕСТ-жилет – 32,3%, гимнастика на мячах – 88%, лечебная гимнастика – 98%

2. Вторым основным компонентом базисной терапии при МВ является муколитическая терапия, направленная на разжижение вязкой мокроты, освобождение дыхательных путей. Нами использовались 3 группы основных препаратов – 43,4% пациентов получали амброксол (внутрь), ацетилцистеин (внутрь и ингаляционно) – 73%, дорназа альфа (ингаляции) – 100%.

Дополнительно часть детей (36%) получали ингаляции с гипертоническим раствором (6% NaCL) с муколитической целью.

3. Наряду с муколитической терапией использовались бронхолитики (β_2-агонисты короткого и пролонгированного действия) у 31,3% наблюдаемых детей, учитывая наличие бронхообструктивных изменений.

4. Гепатопротекторы назначались с профилактической и лечебной целями. При не осложненном со стороны печени течении назначались препараты урсодезоксихолиевой кислоты в 93,6 % случаев. При выявлении «линейного» кровотока в печени, фиброза – дополнительно назначался адеметионин (29,3%).

5. Все дети получали панкреатические ферменты, с целью коррекции хронической недостаточности поджелудочной железы, индивидуальная доза рассчитывалась каждому пациенту. Дополнительное питание было назначено 31,3% пациентов, в крайне тяжелых случаях назначалось парентеральное питание (2%).

6. С рождения больные МВ предрасположены к развитию бактериальной инфекции дыхательных путей. Это предопределено биологическим механизмом, связанным с генетически обусловленным дефектом синтеза МВТР [210]. Поэтому одним из основных компонентов лечения является антибактериальная терапия. Выбор антибиотика определялся на основании данных микробиологического исследования мокроты, которое проводилось всем без исключения. Антибактериальная терапия использовалась как внутривенная, так и ингаляционная, и пероральная. Основные препараты и методы их введения представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2

Комбинированная антибактериальная терапия, использовавшаяся у наблюдаемых детей с муковисцидозом в зависимости от флоры бронхиального секрета

Pseudomonas aeruginosa			***Staphylococcus aureus***		
Внутривенная а/б терапия	**Пероральная**	**Ингаляционная**	**Внутривенная а/б терапия**	**Пероральная**	**Ингаляционная**
Цефтазидим (18)	Азитромицин	Тобрамицин	Цефтриаксон (4)	-	-
Цефтазидим (5)	-	-	Цефтриаксон (13)	Цефиксим	Тиамфеникол либо Колистиметат натрия
Цефтазидим + Амикацин (5)	Азитромицин	Тобрамицин либо Колистиметат натрия	Цефоперазон+ Сульбактам (9)	Амоксициллин клавуланат	Тиамфеникол
Цефоперазон+ Сульбактам (41)	Азитромицин	Тобрамицин либо Колистиметат натрия	Меропенем (4)	Амоксициллин клавуланат	-
Цефоперазон+ Сульбактам+Имипенем+Цилластатин (1)	Метронидазол	-	Линезолид (3)	-	-
Цефтазидим+ Цефоперазон+ Сульбактам (2)	Азитромицин	Тобрамицин либо Колистиметат натрия	Ванкомицин (1)	Ко-тримоксазол	-
Цефоперазон+ Сульбактам+Меропенем (1)	Азитромицин	Тобрамицин либо Колистиметат натрия	-	Амоксициллин клавуланат	-
Меропенем (8)	Азитромицин	Колистиметат натрия			
Амикацин+Цефоперазон+ Сульбактам (13)	Азитромицин	Тобрамицин либо Колистиметат натрия			
Амикацин+ меропенем (4)	-	-			
-	-	Колистиметат натрия либо Тобрамицин			

Таблица 3.2.

Продолжение

Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae , Moraxella (Branhamella) catarrhalis			***Achromobacter xyloxidans + Pseudomonas aeruginosa***		
Внутривенная а/б терапия	**Пероральная**	**Ингаляционная**	**Внутривенная а/б терапия**	**Пероральная**	**Ингаляционная**
Амикацин+ меропенем	-	-	Имипенем+Циластатин (4)	Азитромицин	Колистиметат натрия
Амикацин+ Имипенем+Циластатин		Колистиметат натрия	Амикацин+ Цефоперазон+ Сульбактам	-	Колистиметат натрия
Цефтазидим	Цефуроксим	Тиамфеникол	Пиперациллин+Тазобактам		Тобрамицин
Цефтриаксон	-	-	***Achromobacter xylosoxidans + Staphylococcus aureus***		
Амикацин+Цефоперазон+ Сульбактам	Азитромицин		Цефтриаксон + Ко-тримоксазол	Азитромицин	Колистиметат натрия
Staphylococcus aureus + Pseudomonas aeruginosa					Линезолид
Амикацин+ Цефоперазон+ Сульбактам (либо Цефтазидим + Амикацин)	Азитромицин	Колистиметат натрия	Меропенем	-	-
Цефоперазон+ Сульбактам	Азитромицин	Тобрамицин			
Цефтазидим	-	Тобрамицин			
-	-	Колистиметат натрия либо Тобрамицин			
Цефтазидим	-	-			

Большинство детей (71,7%) находились на внутривенной антибактериальной терапии. Детям с высевом *Pseudomonas aeruginosa* чаще всего назначался цефоперазон+сульбактам, цефтазидим, меропенем. Данные антибактериальные препараты использовались как монотерапия, так и в комбинациях с амикацином, имипенемом+циластатином. Пациентам с высевом *Staphylococcus aureus* назначался цефтриаксон, цефоперазон+ сульбактам и при MRSA - линезолид, ванкомицин, меропенем. У детей со смешанной флорой бронхиального секрета использовались различные комбинации в зависимости от чувствительности выявленных микроорганизмов (таблица 3.2). Наряду с внутривенной терапией, перорально антибактериальные препараты получали 30% детей исследуемой группы, в основном назначался азитромицин (23,3%) альтернирующим курсом с противовоспалительной и иммуномодулирующей целью, также применяли амоксициллин клавуланат (6%), цефуроксим (4%), цефиксим (2%), ципрофлоксацин (3%), ко-тримоксазол (2%). Большинство пациентов получали комбинированную антибактериальную терапию (в/в + ингаляционная). За все время наблюдения использовались такие ингаляционные антибиотики, как тобрамицин (50,5%), колистиметат натрия (39,4%), тиамфеникол (8%). У детей с хронической синегнойной инфекцией ингаляционно чаще всего применяли тобрамицин, который был представлен в клинике препаратами разных производителей. В единичных случаях пациентам с отсутствием роста в посевах, по данным микробиологического исследования мокроты, антибиотики не назначались.

7. Дополнительно все пациенты получали витаминотерапию. При наличии осложнений, таких как «легочное сердце» часть пациентов получали антигипертензивную терапию (9%), диуретики (4%), кардиотрофную терапию (15,2%). С противовоспалительной целью 4 пациента получали преднизолон планово перорально.

8. Учитывая наличие сопутствующих заболеваний, 1 ребенок с СД находился на терапии инсулином; 1 получал L-тироксин; одному ребенку с

бронхиальной астмой назначался омализумаб, на базисной терапии комбинированным препаратом (будесонид+формотерол) находились 2 пациента.

3.3. Динамика клинических, лабораторно-инструментальных показателей наблюдаемых детей с муковисцидозом

В рамках нашего исследования мы обследовали пациентов в динамике 3 раза. Общая клиническая характеристика групп детей представлена в таблице 3.3.

Таблица 3.3.

Клиническая характеристика наблюдаемых детей с муковисцидозом

	1 госпитализация	**2 госпитализация**	**3 госпитализация**
N	**99**	**53**	**23**
Первичные (N)	**29**	**14**	**7**
Пол	Д-58%, М-42%	Д-58%, М-42%	Д-47%, М-53%
Место жительства	Регионы - 48%, Москва – 20% МО -14% СНГ-18%	Регионы - 50%, Москва – 25% МО -17% СНГ-8%	Регионы - 46%, Москва – 33% МО -17% СНГ-4%
Мутации	«del F 508/ del F 508» - 25% «del F 508/ -» - 36% Другие - 39%	«del F 508/ del F 508» - 28% «del F 508/ -» - 24% Другие - 33%	«del F 508/ del F 508» - 35% «del F 508/ -» - 26% Другие - 29%
Флора	*P.aeruginosa – 56%;* *S.aureus – 29%*	*P.aeruginosa – 22%;* *S.aureus – 36%*	*P.aeruginosa – 61%;* *S.aureus – 30%*
$ОФВ_1$	Тяжелые нарушения – 5% Средней тяжести – 24% Норма – 71%	Тяжелые нарушения – 6% Средней тяжести – 17% Норма – 77%	Тяжелые нарушения – 4% Средней тяжести – 13% Норма – 83%
МРИ	Гипотрофия – 48% Норма -51%	Гипотрофия – 26% Норма -74%	Гипотрофия – 48% Норма -52%
Тяжесть течения	Тяжелое -14% Средней тяжести – 42% Легкое -43%	Тяжелое -17% Средней тяжести – 47% Легкое -36%	Тяжелое -4% Средней тяжести – 48% Легкое-48%
Ингаляционная антибактериальная терапия	Тобрамицин -36% Другие (колистиметат натрия, тиамфеникол) – 21%	Тобрамицин -23% Другие – 21%	Тобрамицин -39% Другие – 61%

Первую группу исследования составили дети, опрошенные при первой госпитализации, которым было проведено исследование дважды: при поступлении и при выписке, через 14 дней. Во второй группе (2 госпитализация

через 6 месяцев) наблюдались 53 ребенка, поступившие в стационар повторно. Соответственно 3 группа (3-я госпитализация) представлена 23 пациентами, поступившими в стационар планово в третий раз, уже исследованные дважды при первой и второй госпитализации.

Среди пациентов в первой точке только треть детей поступали первично, остальные госпитализировались повторно. Первичные дети (29) в основном поступали с установленным диагнозом (27), для коррекции терапии. При анализе данной группы распределение по гендерному признаку равномерное, большая часть детей проживали в регионах, около 60% имели «тяжелые» мутации и высев *P.aeruginosa.* Показатели $ОФВ_1$ в большинстве случаев в пределах нормальных значений, у половины исследуемых отмечено снижение веса. По степени тяжести пациенты равномерно распределись между группами со средней степенью и легким течением заболевания. Около 60% детей получали ингаляционную антибактериальную терапию, среди них 36% получали ингаляционный тобрамицин. Во второй группе исследования 26% первичных детей, при сравнении с предыдущей группой меньше детей с гипотрофией (26%) и высевом *P.aeruginosa* (22%). Дети из 3 группы, по всем показателям были сравнимы с первой группой.

Согласно дизайну исследования, мы оценивали наиболее значимые клинические показатели всей группы детей с МВ в динамике при каждом поступлении в стационар. Для определения динамики на фоне лечения были выбраны объективные критерии: показатель спирометрии $ОФВ_1$, массо-ростовой индекс и рентгенологический индекс Криспина-Нормана (РИ) в зависимости от тяжести течения заболевания и наличия хронической синегнойной инфекции.

За время первой госпитализации в стационар (1-2 точки) достоверной положительной динамики по исследуемым параметрам не получено. Также не отмечено влияния тяжести течения и флоры бронхиального секрета на изменения данных параметров за 14 дней. Однако по клиническим критериям в 92% случаев отмечалось уменьшение кашля, у 46% детей средняя прибавка массы тела за 14

дней составила 1300±150 грамм и у 77% детей улучшилась аускультативная картина легких (уменьшение или исчезновение хрипов).

В таблице 3.4 представлена динамика клинических показателей на фоне лечения за 6 месяцев, между первой и второй госпитализациями. Достоверное улучшение отмечено у детей с тяжелым течением заболевания по показателям $ОФВ_1$ и РИ. Достоверное увеличение массы тела, по данным МРИ, отмечено у детей с легким и среднетяжелым течением заболевания.

Таблица 3.4.

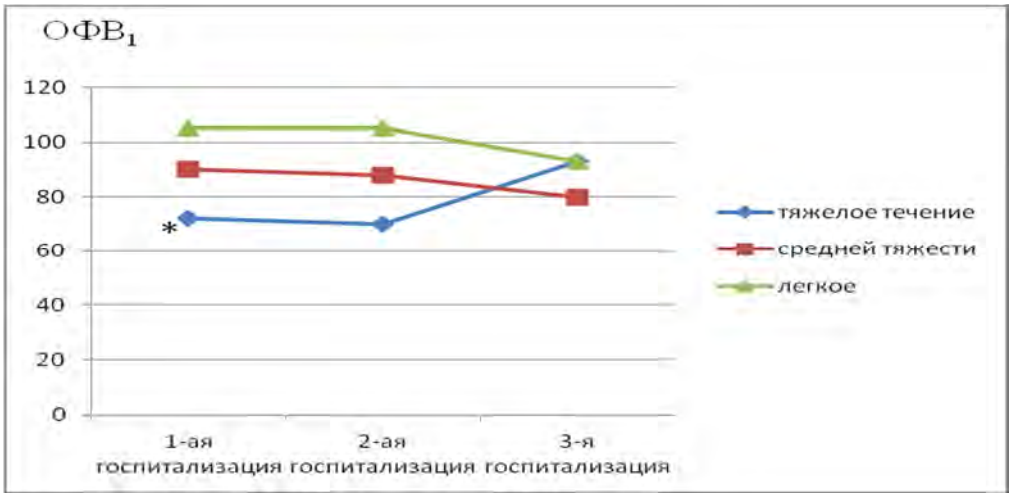
Динамика клинических показателей
на фоне лечения за 6 месяцев исследования (N=53)

Показатель	Тяжесть течения по шкале Швахмана-Брафильда 1-3 точка		
	Тяжелое	Средняя степень	Легкое
$ОФВ_1$ (%)	**61 ± 2,3 - 68 ± 3,1***	87 ± 1,8 – 87 ± 1,9	99 ± 2,1- 90 ± 2,2
МРИ (%)	91 ± 2 - 84 ± 1,6	**91 ± 2,9 – 92 ± 3,0***	**91 ± 1,6 - 92 ± 1,8***
РИ	**23,3 ± 2,1 - 21,6 ± 1,7***	17,5±3,4 – 17,4±5,0	11,1±2,6 - 14,9±5,6

***p<0,05 различия между 1 и 3 точками**

В зависимости от флоры бронхиального секрета достоверной разницы не получено (p>0,05).

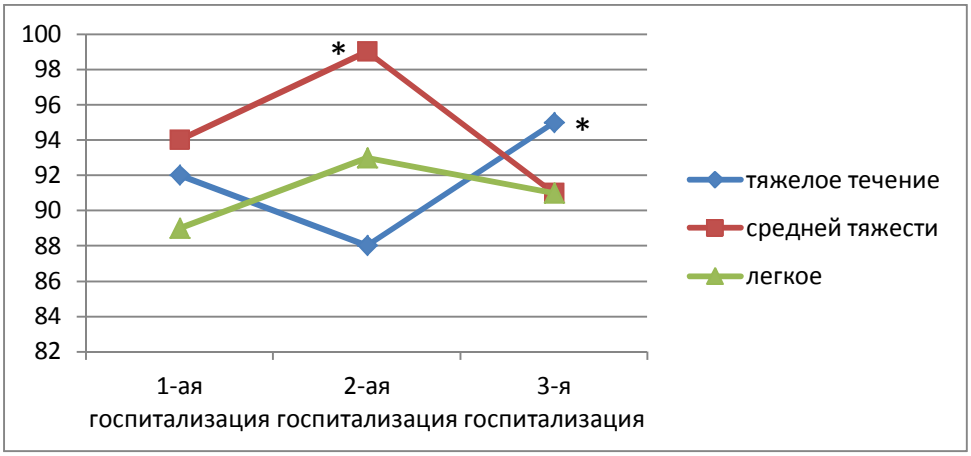
Динамика клинических показателей на фоне лечения за время трех госпитализаций представлена на рисунках 3.11, 3.12, 3.13.



*p<0,05 различия показателей между 1 и 3 госпитализациями

Рисунок 3.11. Динамика показателя $ОФВ_1$ на фоне лечения (N=23)

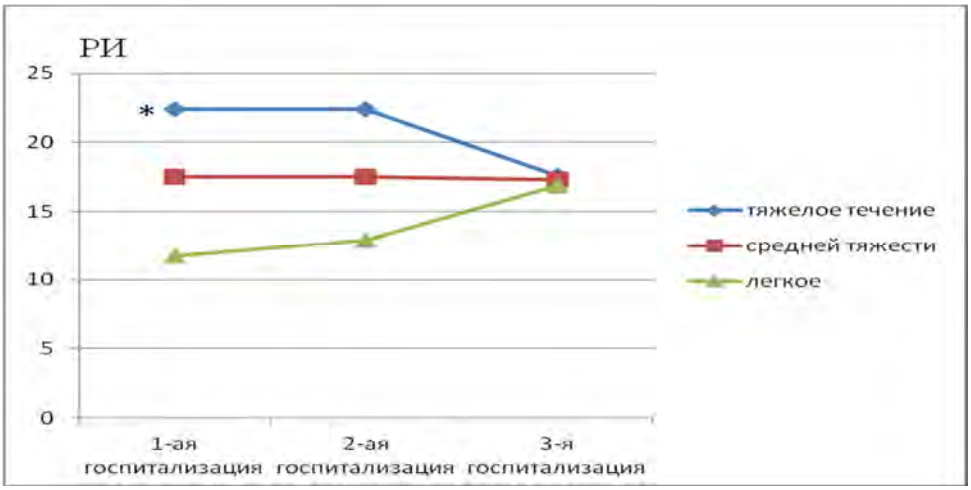
Отмечалась достоверная положительная динамика показателя спирометрии ($ОФВ_1$) у детей с тяжелым течением заболевания. Пациенты, вошедшие в данную группу, с более легким течением МВ имели нормальные показатели $ОФВ_1$(>81%) за время трех госпитализаций.



*p<0,05 различия показателей между 1 и 3 госпитализациями

Рисунок 3.12. Динамика МРИ на фоне лечения (N=23)

На рисунке 3.12 по показателю, оценивающему массу тела соответственно росту, достоверную положительную динамику между второй и третьей госпитализациями имели дети с тяжелым течением заболевания, у пациентов со средней степенью тяжести течения заболевания достоверная положительная динамика выявлена между первой и второй госпитализацией. В остальных случаях показатель МРИ колебался в пределах нормальных значений (>90%).



*p<0,01 различия показателей между 1 и 3 госпитализациями

Рисунок 3.13. Динамика данных РИ на фоне лечения (N=23)

На рисунке 3.13 видно, что РИ достоверно снижался у детей с тяжелым течением заболевания на фоне лечения, по сравнению с данными детей из группы с легким течением и средней степени тяжести, что свидетельствовало об уменьшении рентгенологических признаков активности бронхолегочного процесса.

Подводя итоги вышесказанному, можно резюмировать, что группа исследуемых пациентов с МВ представлена, в основном, детьми со средней степенью тяжести течения заболевания, получающие комплексную терапию, с ранее установленным диагнозом. При статистическом анализе данных группы, мы выявили достоверную взаимосвязь тяжести течения заболевания и клинических показателей пациентов (рентгенологический индекс Криспина-Нормана, наличие синегнойной инфекции, показатели $ОФВ_1$). Достоверная положительная динамика клинических показателей отмечена в группе детей с тяжелым течением МВ за 6 месяцев на фоне проведения комплексной терапии, за счет значимого повышения среднего значения показателя ОФВ1 с 61% до 68% ($p<0,05$), массо-ростового индекса с 88% до 95% ($p<0,05$) и ренггенологического индекса с 23,3 до 21,6 баллов ($p<0,05$).

ГЛАВА 4. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ. РАЗРАБОТКА УТИЛИТАРНЫХ ИНДЕКСОВ

Оценка качества жизни (КЖ) русской версией общего опросника Health Utilities Index (HUI) была проведена у 99 детей, больных МВ, клиническая характеристика которых представлена в главе 3.

Дети 5-11 лет и 12-17 лет (ответы детей и родителей) были объеденены в одну группу, так как достоверных различий получено не было.

4.1. Мультиатрибутные утилитные индексы (общее качество жизни) у детей с муковисцидозом

На первом этапе исследования КЖ нами были определены мультиатрибутные утилитарные индексы в общей группе детей, т.е. единое значение КЖ по всем параметрам, включенным в опросник, а также проведено сравнение с мультиатрибутными индексами, полученными ранее для здоровых детей соответствующего возраста – таблица 4.1.

Таблица 4.1.

Мультиатрибутные индексы детей, больных МВ, и здоровых сверстников.

атрибуты	Больные МВ N=99	Здоровые N=102
	M± σ	M± σ
HUI3 общий	**0,81 ±0,02****	0,85±0,013
HUI2 общий	**0,85±0,013***	0,90±0,01

**P<0,001 - различия со здоровыми детьми *P<0,01 - различия со здоровыми детьми

Как видно из таблицы 4.1, мультиатрибутные индексы, характеризующие общее состояние здоровья детей, оказались достоверно ниже у больных МВ по сравнению со здоровыми.

Для анализа различий в состоянии общего здоровья в зависимости от возраста, мы построили график «Жизненный путь когорты», где на основании

мультиатрибутных индексов отмечена динамика изменений КЖ детей с МВ и здоровых детей по возрастам, то есть с 5 до 18 лет. Данная методика является стандартным способом представления данных утилитарных индексов (Gold и соавторы, 1996).

На рисунке 4.1. отчетливо видно, что по данным утилитного индекса HUI 2 в возрасте 6 лет у группы детей с МВ показатели общего здоровья ниже (0,78±0,01), чем у детей более старшего возраста и значительно ниже, чем у здоровых сверстников (0,96±0,008). В пубертатном периоде в обеих группах регистрируется «провал» показателя, но у детей с МВ он отмечается чуть раньше – в 12 лет (0,86±0,015), а у здоровых – в 13 (0,83±0,004). Кроме того, в основной группе отмечалось снижение мультиатрибутного индекса в возрасте 16 лет (0,85±0,034), в отличие о здоровых сверстников ($p<0,05$).

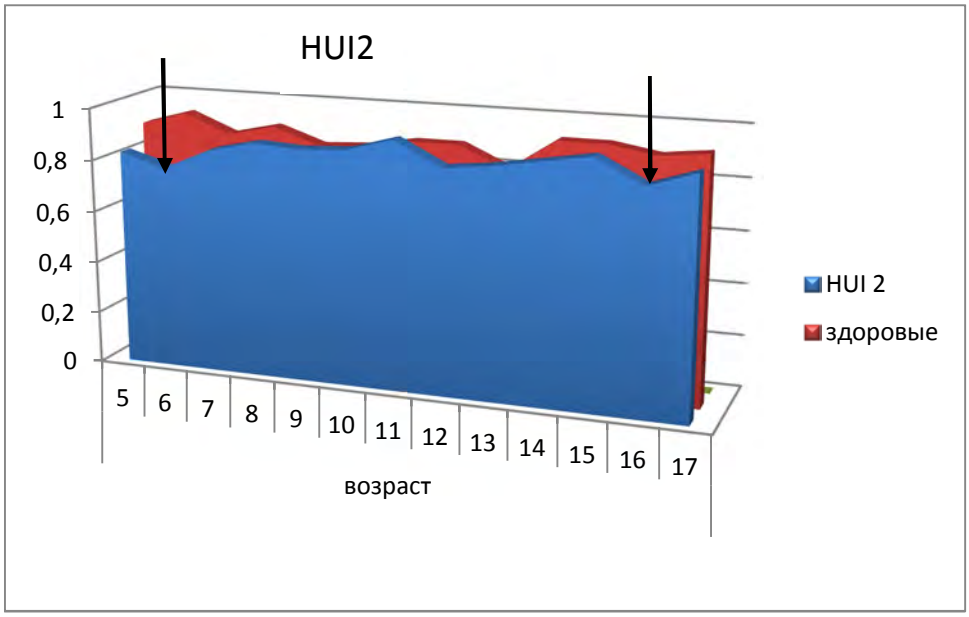


Рисунок 4.1. Жизненный путь когорты детей, больных МВ, и здоровых сверстников, рассчитанный по результатам мультиатрибутного утилитного индекса HUI 2

Результаты, полученные при использовании классификационной системы HUI 3, продемонстрировали более выраженные различия (рис. 4.2.). В возрасте 6 лет отмечалось выраженное падение показателя (0,74±0,02) при росте в группе здоровых (0,95±0,017), что дало значительные различия между группами.

Следующий значимый провал установлен в 12 лет (0,75±0,007), при этом у здоровых детей он был значительно менее выражен (0,85±0,009). В возрасте 16 лет также мультиатрибутный индекс имел снижение (0,77±0,012) и значительно отличался от показателя здоровых детей (0,89±0,006). Определенный возраст снижения показателей КЖ, по нашему мнению, связан с периодами физического развития и психологическими особенностями. Например, возраст 6 лет совпадает с периодом активного роста ребенка - «второе вытяжение», и психологическими, умственными нагрузками, так как зачастую это возраст начала школьного обучения ребенка. В 12 лет - начало пубертатного периода развития, гормональные «перестройки», на фоне чего возможна эмоциональная лабильность. Что касается детей в возрасте 16 лет, тут возможно осмысление болезни, страх перед будущим, переход во взрослую жизнь и продолжение активного роста.

В целом необходимо отметить, что значения интегрального показателя КЖ HUI 3 во всем изучаемом возрастном диапазоне, кроме периода 8-9 лет, оказались ниже, чем у здоровых сверстников.

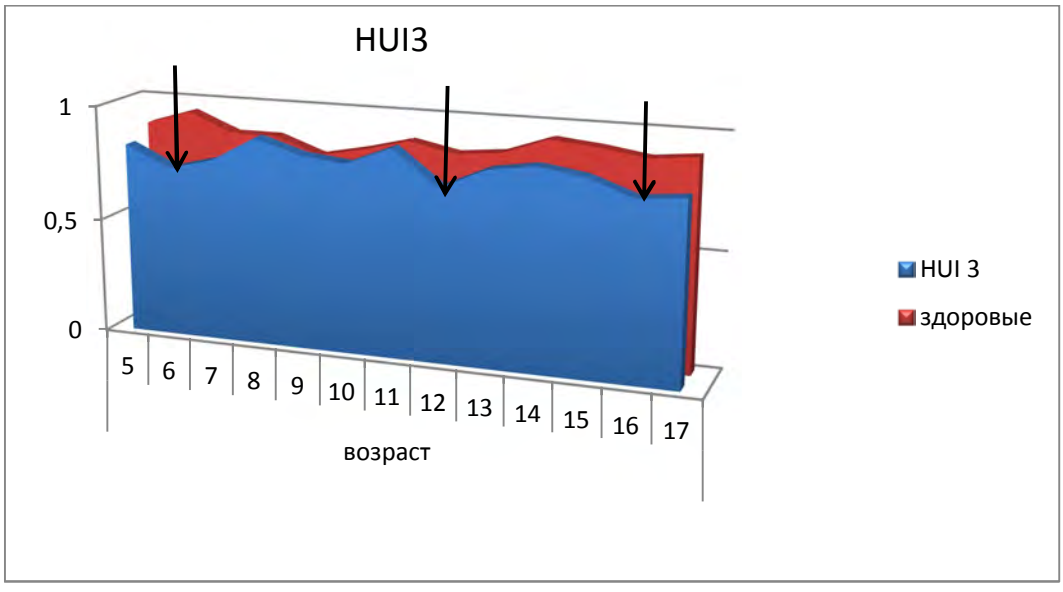


Рисунок 4.2. Жизненный путь когорты детей, больных МВ, и здоровых сверстников, рассчитанный по результатам мультиатрибутного утилитного индекса HUI 3.

Одной из задач нашего исследования было изучение влияния различных факторов на КЖ пациентов. Мы анализировали, как изменяется КЖ в зависимости от возраста, пола, места жительства респондентов (в связи с разной экономической ситуацией в регионах и обеспеченностью медикаментами), особенностей заболевания, таких как тяжесть течения, степень поражения легких, показатели физического развития, тип мутации, наличие или отсутствие хронический синегнойной инфекции. Не меньше внимания уделяли таким аспектам, как возраст постановки диагноза и время начала базисной терапии. В ходе исследования пациенты были разделены на группы в соответствии с изучаемыми признаками для проведения сравнительного анализа.

Анализ различий в группах по остальным факторам представлен в таблице 4.2. Таблица иллюстрирует ряд заключений, сделанных при сравнительном анализе.

Изучение гендерных особенностей не выявило достоверных различий в группах, хотя показатели у девочек были несколько ниже. Не определено существенного влияния места проживания пациентов на КЖ, хотя в МО утилитные индексы оказались несколько выше. В зависимости от типа мутации самые низкие показатели были у пациентов с наиболее часто встречающимися и тяжелыми мутациями: del F 508/ del F 508 и del F 508/-, снижение утилитарных индексов у них было статистически значимо в сравнении с другими мутациями.
Анализ влияния показателя $ОФВ_1$ продемонстрировал, что при его нарушении по сравнению с нормой мультиатрибутные индексы достоверно снижались. Уровень физического развития достоверно не влиял на КЖ детей с МВ, хотя значения индексов у пациентов с дефицитом массы тела были ниже на уровне тенденций.
Наличие патогенной флоры достоверно не влияло на уровень общего КЖ.

Не выявлено также значимого влияния тяжести течения заболевания на мультиатрибутные индексы, при этом показатели при тяжелом течении все-таки оказались несколько ниже остальных. Возможно, отсутствие достоверных различий связано с небольшой группой больных (14 чел.).

Таблица 4.2.

Мультиатрибутные индексы в группах в зависимости от изучаемого фактора

группы	N	HUI3 (M± σ)	HUI2 (M± σ)
Девочки	52	0,78±0,034	0,84 ±0,02
Мальчики	47	0,84±0,02	0,87±0,013
Место жительства			
Москва	20	0,82±0,05	0,87±0,033
МО	14	0,86±0,04	0,89±0,03
СНГ	17	0,81±0,054	0,86±0,24
Регионы	48	0,79±0,029	0,84±0,02
Мутации			
Другие	35	0,91±0,029	0,93±0,02
del F 508/ del F 508	22	**0,77±0,035*^{p1}**	**0,81±0,023*^{p1}**
del F 508/-	32	**0,78±0,036*^{p2}**	**0,85±0,023*^{p2}**
$ОФВ_1$			
Нарушения тяжелые и средней тяжести <80%	23	**0,73±0,071*^{p3}**	**0,77±0,043*^{p3}**
Норма >81%	71	0,84±0,02	0,87±0,014
МРИ			
гипотрофия	25	0,78±0,043	0,84±0,03
Пограничные значения	23	0,76±0,051	0,83±0,029
норма	51	0,85±0,023	0,87±0,016
Флора			
norm	9	0,79±0,099	0,88±0,04
P.aeruginosa	56	0,81±0,023	0,85±0,02
S.aureus	29	0,82±0,037	0,86±0,026
Тяжесть течения заболевания по шкале Швахмана Брасфильда			
тяжелое	14	0,76±0,056	0,83±0,04
средней тяжести	42	0,79±0,036	0,85±0,02
легкое	43	0,83±0,027	0,86±0,019

*p1<0,05 –различия с группой «другие» мутации

*p2<0,05 – различия с группой «другие» мутации

*p3<0,05 –различия с группой с нормальными показателями >81%

4.2. Одноатрибутные утилитарные индексы у детей с муковисцидозом

Таблица 4.3.

Одноатрибутные индексы у детей, больных МВ, и здоровых сверстников по классификационной системе HUI 2

	Больные МВ N=99	Здоровые N=102
	M± σ	M± σ
Ощущение	0,91±0,016	0,95±0,011
Подвижность	0,99±0,004	0,99±0,0065
Эмоции	0,89±0,01*	0,92±0,009
Когнитивное способности	0,94±0,007	0,96±0,007
Самообслуживание	0,93±0,018**	0,99±0,003
Боль	0,95±0,008*	0,97±0,005

**P<0,001 различия со здоровыми; *P<0,05 различия со здоровыми

Для более детального представления о состоянии здоровья детей исследуемой группы мы провели анализ одноатрибутных индексов, являющихся средним значением по каждой шкале опросника (атрибуту). Данные индексы по классификационной системе HUI 2 представлены в таблице 4.3. Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что выявлены достоверные различия со здоровыми по параметрам/атрибутам «эмоции», «боль» и «самообслуживание». Наибольшие различия отмечались по аспекту «самообслуживание», что свидетельствовало о трудностях пациентов выполнять основные повседневные действия (принимать пищу, одеваться, выполнять гигиенические процедуры). Проявления нарушений настроения, депрессий, чувство тревоги, страха чаще возникали у детей с МВ, чем у здоровых сверстников. Частота возникновения боли и снижение возможности ее контролировать у детей с МВ также оказалась достоверно более выражена, по сравнению со здоровыми сверстниками.

Таблица 4.4.

Одноатрибутные индексы у детей, больных МВ, и здоровых сверстников по классификационной системе HUI 3

Атрибуты	Больные МВ N=99	Здоровые N=102
	M± σ	M± σ
Зрение	0,99±0,003	0,99±0,004
Слух	0,99±0,01	0,99±0,006
Речь	0,94±0,012	0,98±0,01
Способность передвигаться	0,98±0,007	0,99±0,01
Мелкая моторика	0,98±0,009	0,99±0,01
Эмоции	0,93±0,012**	0,98±0,005
Когнитивое способности	0,94±0,01	0,95±0,01
Боль	0,91±0,015*	0,95+0,01

**P<0,001 различия со здоровыми

*P<0,01 различия со здоровыми

Как иллюстрирует табл. 4.4., у детей с муковисцидозом по сравнению со здоровыми детьми на первый план вышли эмоциональные проблемы и болевые ощущения. Достоверные различия были выявлены по шкале «эмоции» - пациенты чаще чувствовали себя несчастными – и по шкале «боль», которая характеризует выраженность болевых ощущений. По остальным шкалам дети с МВ были сравнимы со здоровыми сверстниками. Далее нами был проведен сравнительный анализ одноатрибутных индексов в группах в зависимости от пола, возраста, места жительства, клинических и лабораторно-инструментальных факторов (табл. 4.5.).

Таблица 4.5.

Одноатрибутные индексы в группах детей с МВ в зависимости от изучаемого фактора, по которым были получены достоверные различия

Группы	индекс	M± σ
Мутации: Гетерозигота del F 508	Эмоции 2	**0,85±0,02***
Другие мутации	Эмоции 2	0,95±0,05
Показатель $ОФВ_1$ Средней тяжести и тяжелые <80% в сравнении с нормальными показателями >81% (N)	Эмоции 2	**0,85±0,032***
	Эмоции 2 (N)	0,91±0,01
	Боль 2	**0,92±0,03***
	Боль 2 (N)	0,98±0,003
	Эмоции 3	**0,88±0,04***
	Эмоции 3 (N)	0,95±0,007
	Боль 3	**0,8±0,05***
	Боль3 (N)	0,93±0,012
МРИ, гипотрофия	Боль 2	**0,92±0,03***
МРИ, гипотрофия	Боль 3	**0,89±0,027**
МРИ, норма	Боль 2	0,97±0,007
МРИ, норма	Боль 3	0,94±0,009

*p<0,05

Таблица иллюстрирует, что одноатрибутные индексы по шкале «эмоции» (HUI2) у детей с мутацией Гетерозигота del F 508 имели минимальные значения и достоверно отличались от показателей при других мутациях. Сравнение одноатрибутных индексов в группах с разной степенью нарушения показателя $ОФВ_1$ продемонстрировало, что достоверно ухудшающимися параметрами при снижении $ОФВ_1$ являлись эмоции и боль (по обеим классификационным системам, особенно выраженное по HUI3). Снижение массы тела, наличие гипотрофии достоверно ухудшало у детей возможность контролировать болевые ощущения, а также усиливало чувствование пациентом себя несчастливым.

Учитывая выявленный по анкетированию болевой синдром, мы провели дополнительное исследование специально разработанной анкетой по оценке боли у 34 детей с МВ, ранее прошедших исследование опросником HUI, были получены следующие результаты (таблица 4.6).

Таблица 4.6.

Результаты опроса

Вопросы	Ответы
Наличие боли	• 10,7% -да • **82,2% -иногда** • 7,1% -нет
Интенсивность	• 7,1% -очень сильно • 35,7% -терпимо • **57,2% - немного**
Локализация	• **71,4% - живот** • 14,3% - боль при кашле • 14,3% - голова
Часто возникновения	• **32,1% -1 раз в неделю** • **39,3% -1 раз в месяц** • 7,1% -несколько раз в день • 14,2% –несколько раз в неделю
Необходимость приема анальгетиков	• **50% -иногда** • 39,3% -никогда • 10,7% - всегда

Анализируя полученные данные, мы выявили, что чаще всего у детей с МВ возникала боль в животе, с различной периодичностью, в 50% случаев был необходим прием анальгетиков. Боль в животе чаще всего была связана с погрешностью в диете, недостаточной дозой или отсутствием приема ферментативных препаратов. Боль при кашле отмечалась при бронхо-легочном обострении основного заболевания. Полученные данные свидетельствуют о необходимости более тщательного контроля лечения детей с МВ.

Нами был также проведен корреляционный анализ мультиатрибутных и одноатрибутных утилитарных индексов и изучаемых факторов.

Таблица 4.7.

Значимые корреляционные связи показателей

индексы	Возраст	Бронхиальная проходимость	РИ Криспина Нормана	Тяжесть течения
HUI3	-	r=0,21 p=0,043	r=(-0,23) p=0,021	-
Эмоции (HUI 2)	-	r=0,22 p=0,034	r=(-0,28) p=0,006	r=0,23 p=0,022
Самообслуживание (HUI 2)	r=0,25 p=0,012	-	-	-
Боль (HUI 2)	-	r=0,31 p=0,002	r=(-0,31) p=0,002	-
Эмоции (HUI 3)	-	r=0,26 p=0,01	r=(-0,29) p=0,003	-
Боль (HUI 3)	-	r=0,41 p=0,000	r=(-0,28) p=0,005	-
Способность передвигаться (HUI 3)	-	-	r=(-0,29) p=0,034	-

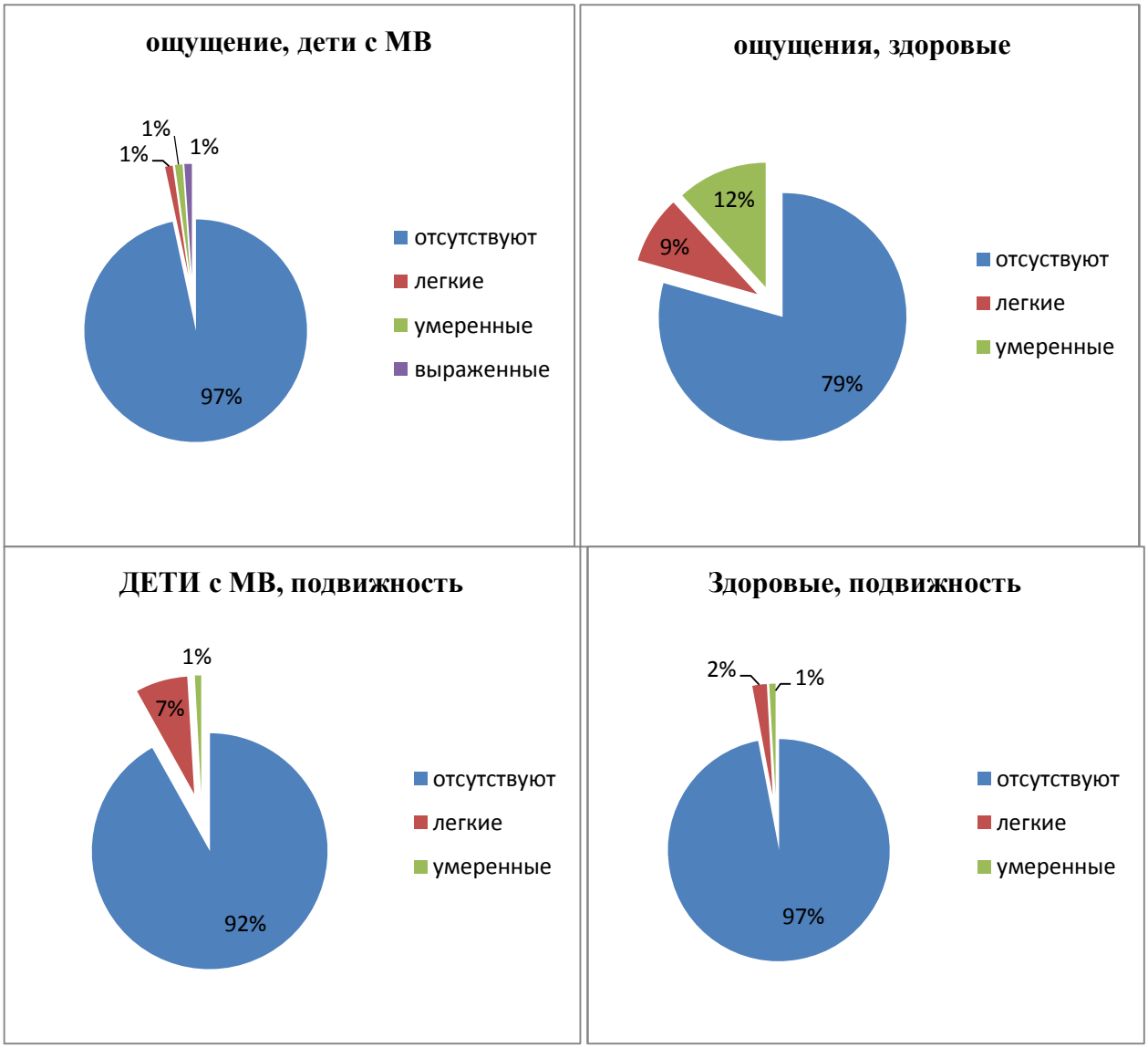
Основными клиническими критериями, связанными с одноатрибутными и мультиатрибутными индексами, оказались $ОФВ_1$ (наибольшая связь со шкалой боли HUI3) и рентгенологический индекс Криспина-Нормана. Также выявлена корреляционная связь между шкалой эмоций HUI2 и тяжестью течения.

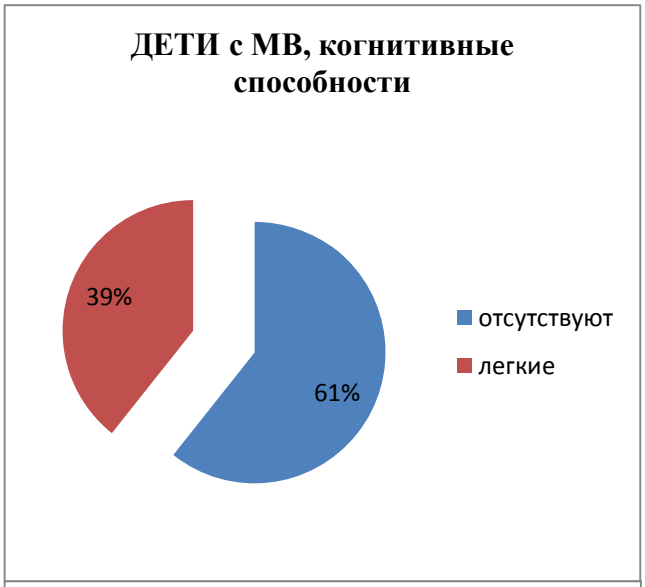
4.3. Особенности нарушений функционирования у детей с МВ

Опросник HUI является многофункциональным инструментом по оценке качества жизни. Наряду с возможностью рассчитать мультиатрибутные и одноатрибутные индексы для исследуемых пациентов, которые в процессе исследования можно использовать для клинико-экономического анализа, расчета индекса QALY, данный опросник позволяет также исследовать пациентов по

уровню нарушений функционирования по каждому описываемому аспекту. Эти уровни возможно определить по авторской классификации, разработанной специально для этого опросника. Распределение нарушений в данной системе проводится по каждому атрибуту в двух системах - HUI 2 и HUI 3. Каждому уровню нарушения соответствует определенная степень нарушений: отсутствует, легкая, умеренная, выраженная.

На рисунках 4.3. и 4.4. представлены диаграммы процентного распределения уровней нарушения функционирования по каждому аспекту КЖ (шкале опросника) у детей с МВ и здоровых сверстников.

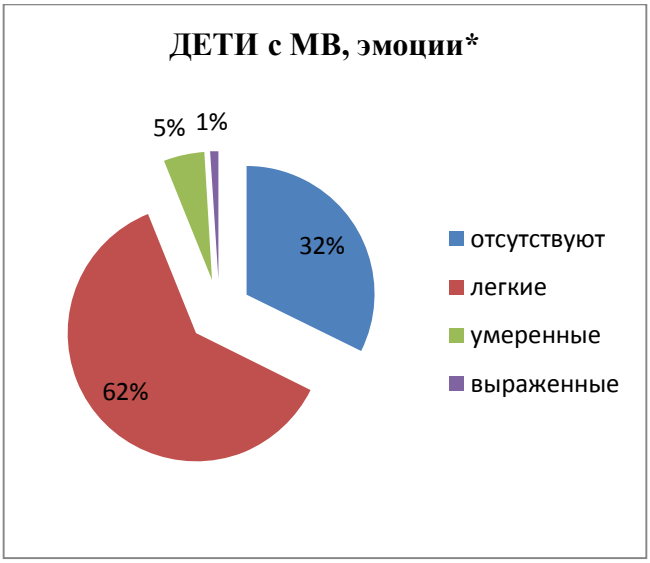



ДЕТИ с МВ, когнитивные способности
39%
61%
отсутствуют
легкие

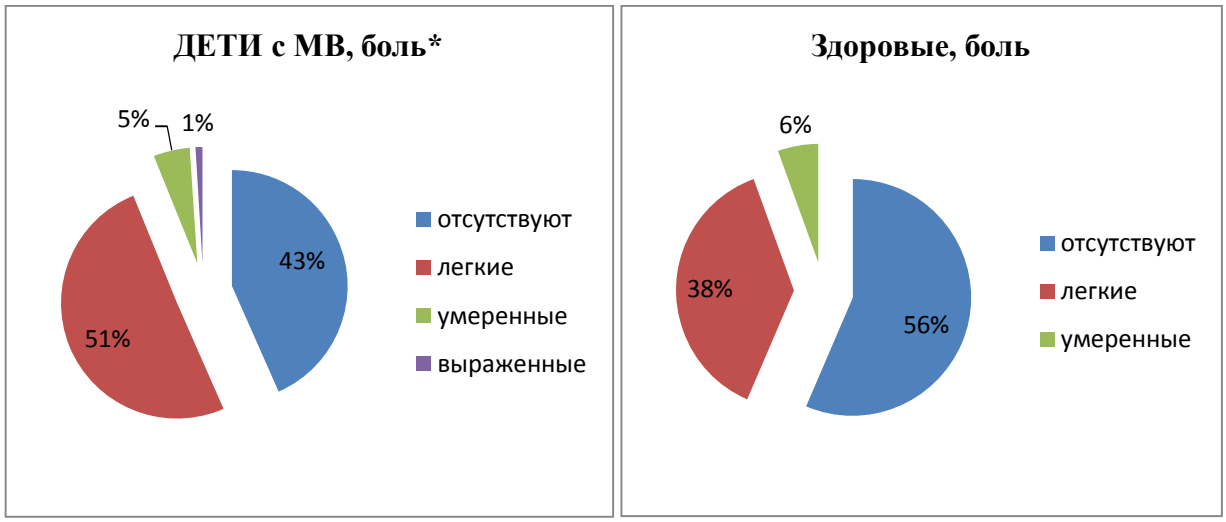

Здоровые, когнитивные способности
1%
28%
71%
отсутствуют
легкие
умеренные


ДЕТИ с МВ, самообслуживание**
1%
4%
17%
78%
отсутствуют
легкие
умеренные
выраженные


Здоровые, самообслуживание
5%
95%
отсутствуют
легкие


ДЕТИ с МВ, эмоции*
5%
1%
32%
62%
отсутствуют
легкие
умеренные
выраженные


Здоровые, эмоции
4%
50%
46%
отсутствуют
легкие
умеренные

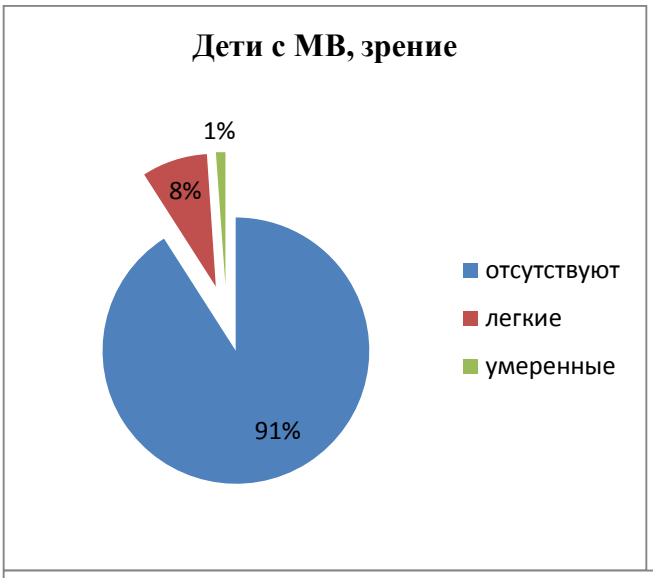


P<0,001 различия со здоровыми *P<0,05 различия со здоровыми

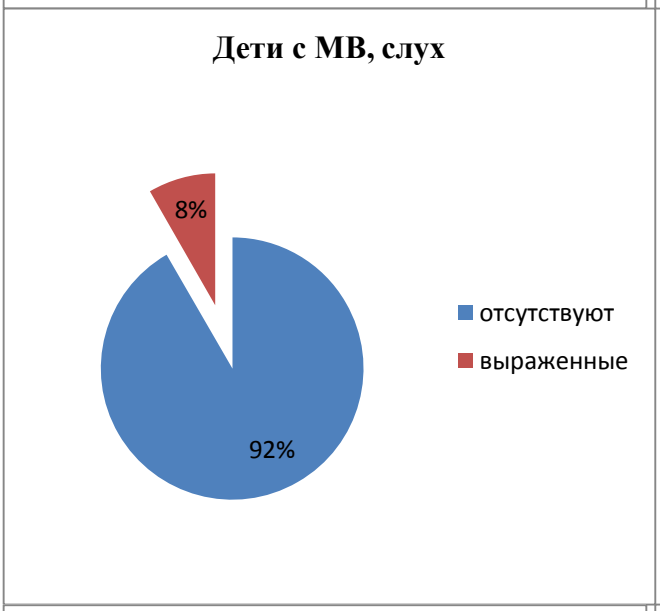
Рисунок 4.3. Уровни нарушений функционирования у детей, больных МВ, и здоровых сверстников (%) по системе HUI 2

Проведя анализ распределения по уровням нарушения функций полученных данных по системе классификации HUI2, мы выявили, что дети, страдающие муковисцидозом, не имели нарушений по показателю «ощущение», так как основная часть ответов (96,7%) относилась к 1 уровню, аналогичные результаты были получены по атрибуту «подвижность». По аспекту «когнитивные способности» достоверных различий со здоровыми установлено не было, хотя у пациентов доля легких нарушений оказалась более значительной - 39% против 28% у здоровых.

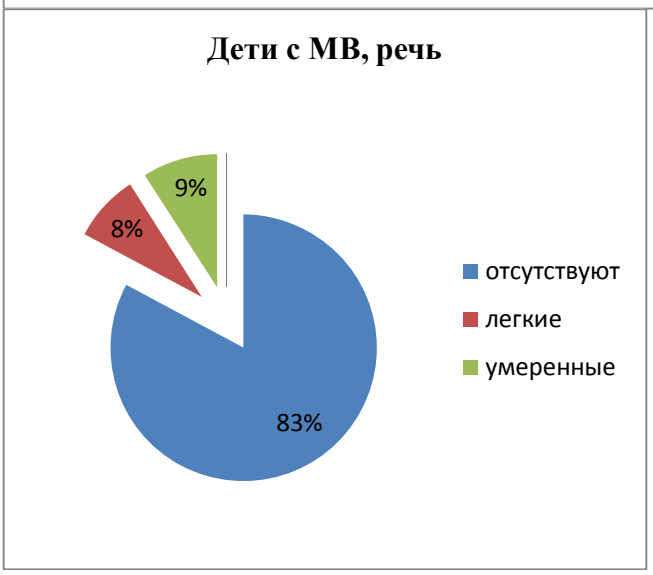
Каждый пятый пациент имел нарушения по шкале «самообслуживание» от легких до выраженных, по этому аспекту были выявлены достоверные различия со здоровыми. Наиболее значимые и статистически достоверные результаты были получены по атрибутам «боль» (у детей с МВ нарушения разной степени выраженности наблюдались в 57% случаев, в то время как у здоровых – в 44%) и «эмоции» (нарушения разной степени выраженности – 68% детей и 50% соответственно). Необходимо отметить, что по этим шкалам выраженных нарушений у здоровых детей не отмечалось.


Дети с МВ, зрение
1%
8%
91%
отсутствуют
легкие
умеренные

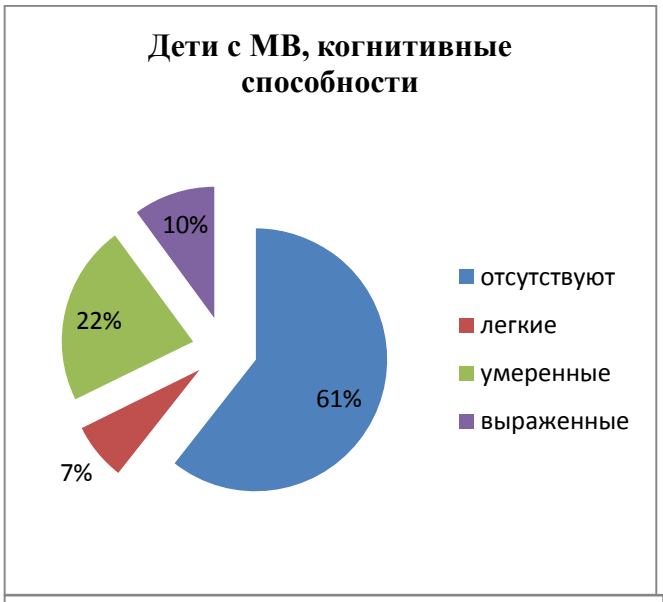

Здоровые, зрение
0%
9%
91%
отсутствуют
легкие
умеренные

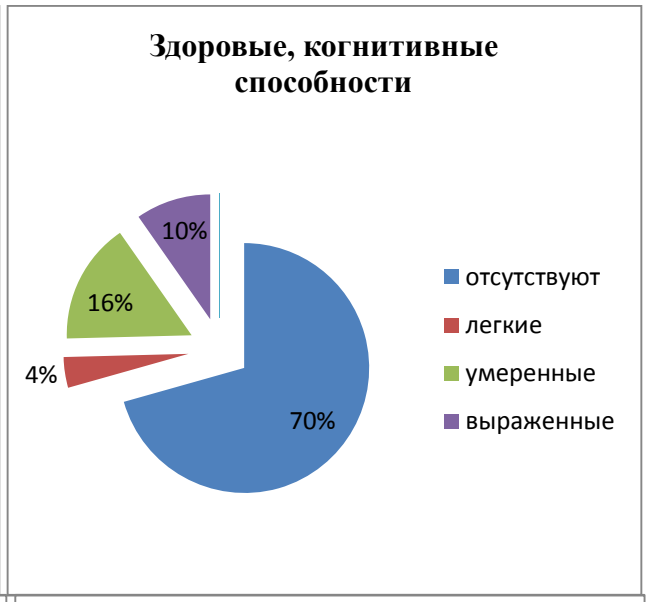

Дети с МВ, слух
8%
92%
отсутствуют
выраженные

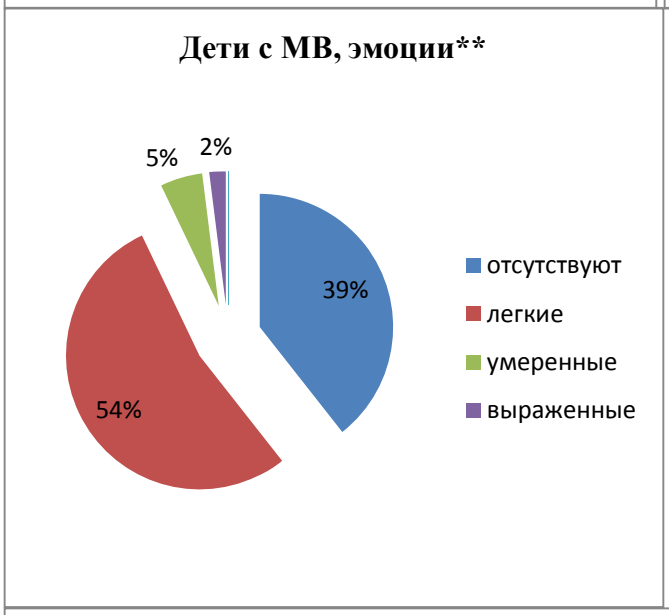

Здоровые, слух
1%
2%
97%
отсутствуют
легкие
умеренные

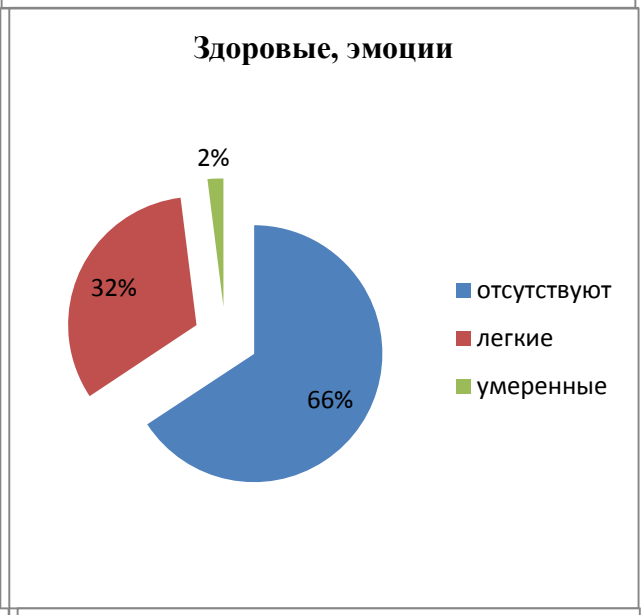

Дети с МВ, речь
9%
8%
83%
отсутствуют
легкие
умеренные

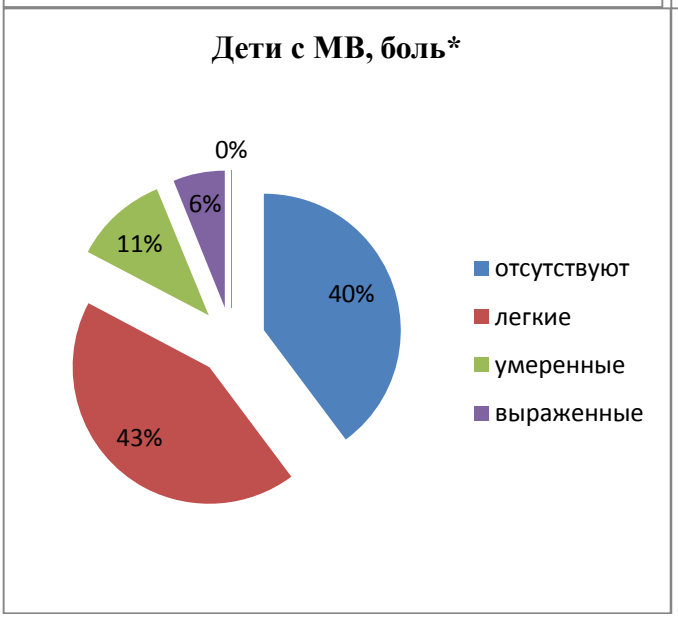

Здоровые, речь
4%
8%
88%
отсутствуют
легкие
умеренные


Дети с МВ, когнитивные способности
10%
22%
61%
7%
отсутствуют
легкие
умеренные
выраженные

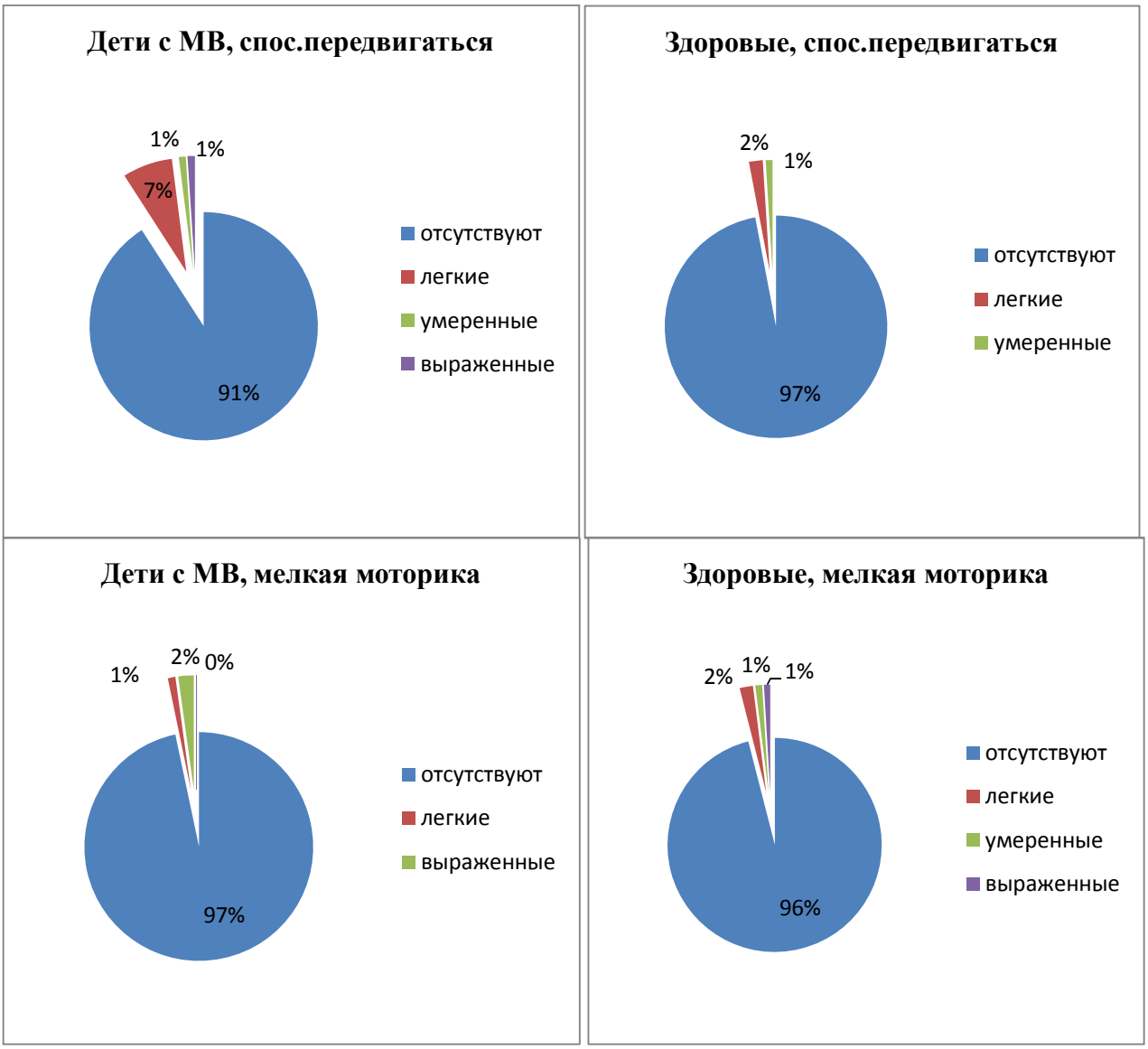

Здоровые, когнитивные способности
10%
16%
4%
70%
отсутствуют
легкие
умеренные
выраженные


Дети с МВ, эмоции**
5%
2%
39%
54%
отсутствуют
легкие
умеренные
выраженные


Здоровые, эмоции
2%
32%
66%
отсутствуют
легкие
умеренные


Дети с МВ, боль*
0%
6%
11%
40%
43%
отсутствуют
легкие
умеренные
выраженные


Здоровые, боль
2%
5%
0%
32%
61%
отсутствуют
легкие
умеренные
выраженные



**P<0,001 различия со здоровыми *P<0,05 различия со здоровыми

Рисунок 4.4. Уровни нарушений функционирования у детей, больных МВ, и здоровых сверстников (%) по системе HUI3

По классификационной системе HUI3 по параметрам «зрение», «слух», «речь», «мелкая моторика» нарушения отсутствовали, так как наибольший процент ответов находился на 1 уровне, и данные достоверно не отличались от здоровых.

По шкалам «когнитивные способности» и «способность передвигаться» достоверных различий между группами также не обнаружено, хотя на уровне тенденций у пациентов с МВ нарушения той или иной степени выраженности

встречались чаще, чем у здоровых детей – 39% против 30% по аспекту когнитивных способностей и 9% против 3% по аспекту двигательной активности.

Наиболее частые нарушения, достоверно отличающиеся от показателей здоровых сверстников, выявлены в эмоциональной сфере, которые суммарно диагностированы у 61% больных против 35% у здоровых, и при оценке болевого синдрома. Нарушения функционирования, связанные с болью, отмечались у 60% детей с МВ (у здоровых – в 39%), причем в 6% случаев – выраженные.

Аналогично предыдущим этапам мы разделили больных на группы в зависимости от изучаемых факторов и определели особенности степени нарушения функционирования.

При анализе гендерных особенностей установлено, что в группе девочек несколько больший процент детей имели умеренные нарушения по атрибутам «самообслуживание» (4%), «эмоции» (12%), «боль» (19%), чем в группе мальчиков, соответственно - 1%, 7% и 11%, но различия недостоверны.

При сравнении данных у детей в зависимости от места жительства выявлено, что четверть детей, проживающих в регионах РФ, имели умеренные нарушения по атрибуту «ощущения», треть пациентов - умеренные когнитивные нарушения. Самообслуживание было умеренно нарушено у 20% детей, у 10% отмечались выраженные нарушения. По атрибутам «эмоции», «боль» половина детей имела легкие нарушения и около 10% - выраженные. Данная подгруппа отличалась (хоть и недостоверно) в худшую сторону по описанным параметрам от других территорий.

В результате исследования установлено, что тип мутации, присутствующий у пациента, влиял на степень нарушения функционирования по следующим аспектам: «эмоции» (75% детей с мутацией delF508/- имели легкие нарушения, около двух третей детей в группе с редкими мутациями имели умеренные нарушения, в более чем половине случаев при мутациеи del F 508/ del F 508отмечалось сниженное настроение в легкой степени); «боль» (50% нарушений легкой степени у детей с мутацией delF508/- и del F 508/ del F 508, две трети детей с умеренными нарушениями у детей с редкими мутациями) и «когнитивные

способности» (30% детей с с мутацией delF508/-имели умеренные нарушения и столько же детей с мутацией del F 508/ del F 508 имели выраженные трудности). Различия не были достоверными (p>0,05).

В зависимости от степени нарушения функции внешнего дыхания ($ОФВ_1$) выявлены следующие особенности:

- дети с тяжелым нарушением бронхиальной проходимости отличались высокой частотой (60%) болевых ощущений умеренной степени, также страдала эмоциональная сфера (у 90% регистрировались легкие нарушения);
- дети со средней степенью тяжести характеризовались легкой степенью нарушений по аспектам эмоций и боли (50%), у одной четверти детей нарушения были умеренными. Также в этой подгруппе отмечались легкие когнитивные нарушения в 50% случаев;
- группа детей с нормальными показателями $ОФВ_1$ в половине случаев была представлена легкими нарушениями эмоций и боли, способность справляться с повседневными задачами оказалась нарушена в незначительной степени у 30% детей.

Таким образом, хотя и недостоверно, только на уровне тенденций, при увеличении степени тяжести нарушения функции внешнего дыхания увеличивается частота и тяжесть нарушений функционирования больных, особенно по параметрам боли и эмоций.

Достоверные различия степени нарушения того или иного аспекта установлены между больными с гипотрофией и с нормальной массой тела, выражающиеся в снижении когнитивных способностей у первых (30% выраженных нарушений), нарушении эмоционального благополучия (более 50% умеренных нарушений) и болевом синдроме (более 50% умеренных нарушений).

В зависимости от флоры бронхиального секрета различий в подгруппах не получено. Одним из критериев сравнения в нашем исследовании являлась степень тяжести заболевания (по шкале Швахмана-Брасфильда), которую можно считать интегральным критерием. Статистически достоверных различий не выявлено, но прослеживается ряд тенденций.

Таблица 4.8.

Уровни нарушений функционирования у детей, больных МВ, в зависимости от степени тяжести по шкале Швахмана-Брасфильда (p>0,05)

По системе классификации HUI3			
	Тяжелая степень	**Средней тяжести**	**Легкая степень**
зрение	нет - 97%; л. - 3%	нет – 85,7%; л. – 11,9%; ум. – 2,4%	нет - 95,3%; л. – 4,7%
Слух	нет - 100%	нет – 97,6%; в. – 2,4%	нет – 100%;
речь	нет - 71,4%; л. - 14,3% ум. - 14,3%	нет – 88,1%; л. – 7,1% ум. - 4,8%	нет – 81,4%; л. – 11,6% ум. – 7%
Когнитивные способности	нет - 57,2% л. - 28,5% ум. - 14,3%	нет – 64.2% л. – 4,8% ум. – 23,8% в.-7,2	нет – 60,5% л. – 27,9% ум. – 11,6%
эмоции	нет- 35,7% л. - 50% ум. - 14,3%	нет – 42,9% л. – 33,3% ум. – 7.2%; в. -2,4%	нет – 37,2% л. – 60,4% в. - 9,3%
боль	нет - 42,8% л. - 28,6% ум.- 14,3% в.- 14,3%	нет – 40,4% л. – 45,2% .ум. – 7,2% в. – 7,2%	нет - 41,9% л. – 41,9% ум. – 14% в. - 2,2%
Способность передвигаться	нет – 85,7% л. – 14,3%	нет – 90,4% л. – 7,2% ум. – 2,4%	нет – 93% л. – 4,7% в. – 2,3%
Мелкая моторика	нет- 100%	нет– 95,2% л.– 2,4%; в. – 2,4%	нет - 97,8% в. – 2,3%
По системе классификации HUI2			
ощущение	нет – 64,3% л. – 7,2% ум. – 28,5%	нет – 76,2% л. – 11.9% ум. – 9,5% в. – 2,4%	нет – 76,7% л. – 4,7% ум. – 18,6%
подвижность	нет - 85,7% л. – 14,3%	нет – 90,5% л. – 7,1% ум. -2,4%	нет – 93% л. – 4,7% ум. - 2,3%
Когнитивные способности	нет– 57,2% л.– 42,8%	нет- 62% л. - 38%	нет – 60,5% л. -39,5%
самообслуживание	нет – 71,4% л. – 28,6%	нет -85,7% л. – 14,3%	нет – 72% ; л. – 16,4% ум. – 2,3%; в. – 9,3%
эмоции	нет – 28,6% л. – 57,1 % ум. - 14,3%	нет – 31% л. – 64,4% ум. - 2,2% в - 2,2%	нет -34,9% л. – 62,8% ум. -2,3%
боль	нет – 21,4% л. – 64,3% ум. – 14,3%	нет – 47,6% л. – 47,6% ум. – 2,4% в. – 2,4%	нет – 44,1% л. – 51,2 ум. – 4,7%

По системе классификации HUI2 выявлена тенденция к более выраженным нарушениям у пациентов с тяжелой степенью заболевания по аспектам подвижности, эмоции и боли, по HUI3 – по аспектам боли и способности передвигаться. Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что интегральный критерий тяжести течения заболевания не столь показателен при оценке степени нарушений функционирования по опроснику HUI, как отдельные факторы.

4.4. Динамика утилитарных индексов на фоне лечения

В соответствии с дизайном исследования, мы оценивали показатели КЖ всей группы детей с МВ в динамике при поступлении пациента в стационар (1 точка) и через две недели лечения в стационаре (2 точка). Из всей группы у 53 пациентов КЖ оценивалось также при повторной госпитализации через 6 месяцев (3 точка). Кроме того, у 23 детей дополнительно исследование было проведено еще через 6 месяцев при следующей госпитализации (4 точка).

В таблице 4.8. представлены результаты динамики показателей КЖ в течение двух недель за время одной госпитализации. Как видно из таблицы, достоверная положительная динамика отмечалась по уровню мультиатрибутных индексов HUI2 и HUI3, что характеризуют улучшение общего КЖ детей с МВ на фоне лечения в стационаре за 14 дней. Что касается одноатрибутных индексов, то достоверное улучшение показателей наблюдалось только по эмоциональному состоянию по системе классификации HUI2, хотя на уровне тенденций улучшилось самообслуживание и несколько уменьшился болевой синдром

Таблица 4.9.

Динамика мультиатрибутных и одноатрибутных индексов на фоне лечения за две недели (N=99)

индексы	1 точка (при поступлении)	2 точка (при выписке)
По системе классификации HUI 2 (M±σ)		
HUI2 (мультиатрибутный индекс)	0,80±0,03*	0,89±0,025*
Ощущение	0,91±0,027	0,95±0,02
Подвижность	0,99±0,006	1,0±0,003
Эмоции	0,84±0,029*	0,92±0,023*
Когнитивные способности	0,91±0,014	0,94±0,017
Самообслуживание	0,91±0,039	0,98±0,01
Боль	0,91±0,03	0,95±0,015
По системе классификации HUI 3 (M±σ)		
HUI3 (мультиатрибутный индекс)	0,72±0,042*	0,83±0,047*
Зрение	0,99±0,004	0,99±0,004
Слух	1,0±0,00	1,0±0,00
Речь	0,94±0,027	0,98±0,014
Способность передвигаться	0,97±0,012	0,99±0,007
Мелкая моторика	1,0±0,00	0,99±0,006
Эмоции	0,87±0,039	0,9±0,04
Когнитивные способности	0,9±0,022	0,92±0,03
Боль	0,86±0,035	0,92±0,028

*p<0,05 различия между 1 и 2 точкой

Следующим этапом нашей работы было исследование динамики утилитных индексов при повторных госпитализациях детей в стационар. Таблица 4.10 иллюстрирует изменение показателей КЖ.

Таблица 4.10.

Динамика мультиатрибутных и одноатрибутных индексов на фоне лечения за 6 месяцев исследования

индексы	1 точка первая госпитализация N=53	3 точка вторая госпитализация N=53
По системе классификации HUI 2 (M±σ)		
HUI2 (мультиатрибутный индекс)	0,85±0,019*	0,9±0,016*
Ощущение	0,92±0,019	0,93±0,024
Подвижность	1,0±0,03	1,0±0,03
Эмоции	0,89±0,017	0,94±0,01
Когнитивные способности	0,92±0,01	0,95±0,012
Самообслуживание	0,93±0,028	0,95±0,027
Боль	0,95±0,013	0,98±0,005
По системе классификации HUI 3(M±σ)		
HUI3 (мультиатрибутный индекс)	0,81±0,027*	0,86±0,026*
Зрение	1,0±0,002	0,98±0,009
Слух	1,0±0,00	0,98±0,019
Речь	0,95±0,017	0,96±0,014
Способность передвигаться	1,0±0,05	1,0±0,05
Мелкая моторика	0,99±0,01	1,0±0,003
Эмоции	0,93±0,02*	0,96±0,007*
Когнитивные способности	0,92±0,014	0,94±0,02
Боль	0,91±0,019	0,94±0,013

*P<0,05 различия между 1 и 3 точкой

Результаты, представленные в таблице, иллюстрируют достоверную положительную динамику мультиатрибутных индексов и одноатрибутного индекса по шкале «эмоции» (HUI3) с момента первого исследования до повторной госпитализации в стационар, за 6 месяцев лечения дома. При этом, несмотря на отсутствие статистических различий, тенденция к повышению

уровня значений отмечалась по аспектам боли, когнитивных способностей (по обеим системам) и эмоций (HUI2).

Динамика мультиатрибутных индексов за время трех госпитализаций представлена на рисунке 4.5, где прослеживается улучшение показателей КЖ по системам классификации HUI2 и HUI3 от 1-ой до 2-ой госпитализаций в стационар, стабилизация показателей к моменту 3-ей госпитализации. Статистической достоверности не получено вследствие небольшого числа пациентов, вошедших в группу, но прослеживается четкая тенденция положительной динамики.

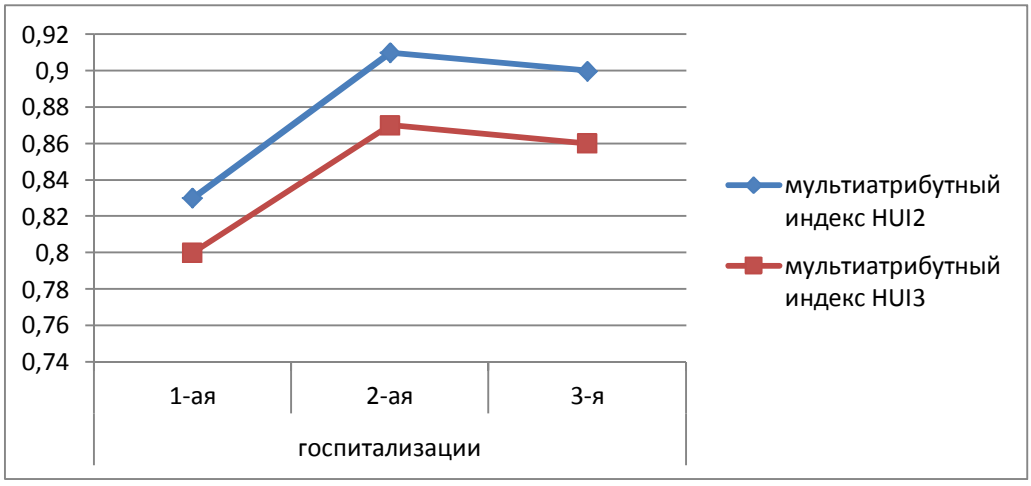


Рисунок 4.5. Динамика мультиатрибутных индексов на фоне лечения (n-23)

На рисунках 4.6., 4.7. представлена динамика одноатрибутных индексов по каждому отдельному аспекту, по системе классификации HUI2. Отмечается положительная динамика по атрибутам «эмоции», «когнитивные спсобности», «самообслуживание», «боль», «ощущение». Выраженный рост показателей отмечался с первой по вторую госпитализацию, при последующем исследовании

показатели КЖ оставались на прежнем уровне - без динамики

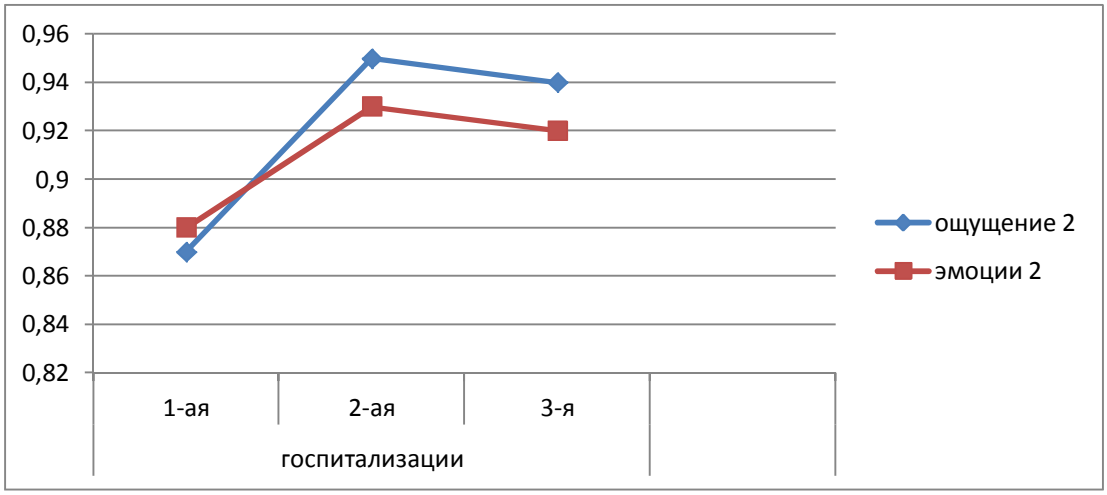


Рисунок 4.6. Динамика одноатрибутных индексов «ощущение», «эмоции» по системе классификации HUI2 (n-23).

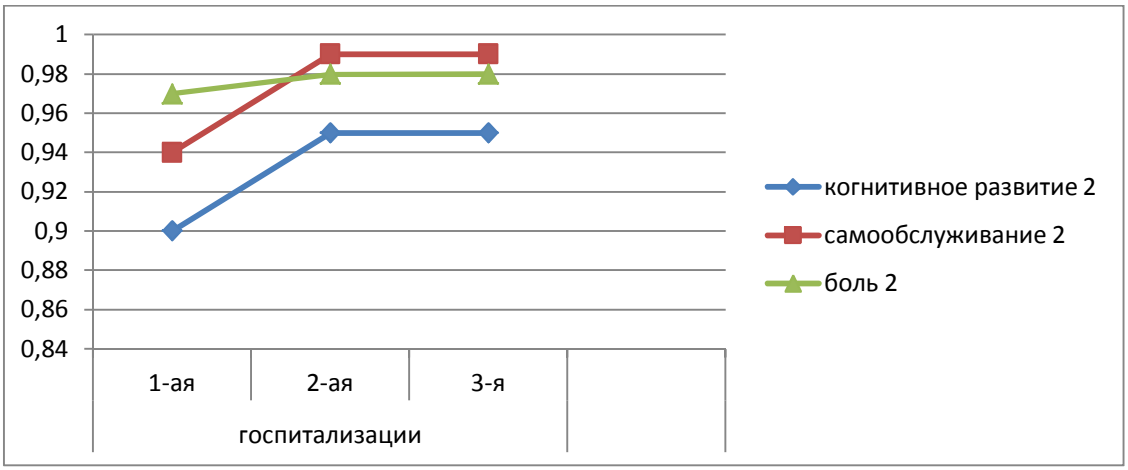


Рисунок 4.7. Динамика одноатрибутных индексов «когнитивные способности», «самообслуживание», «боль» по системе классификации HUI2 (n-23)

По системе классификации HUI3 положительная динамика отмечалась по атрибутам «когнитивные способности», «боль». Выявлено некоторое снижение эмоционального фона с момента 2-ой госпитализации. По другим параметрам КЖ динамики не получено.

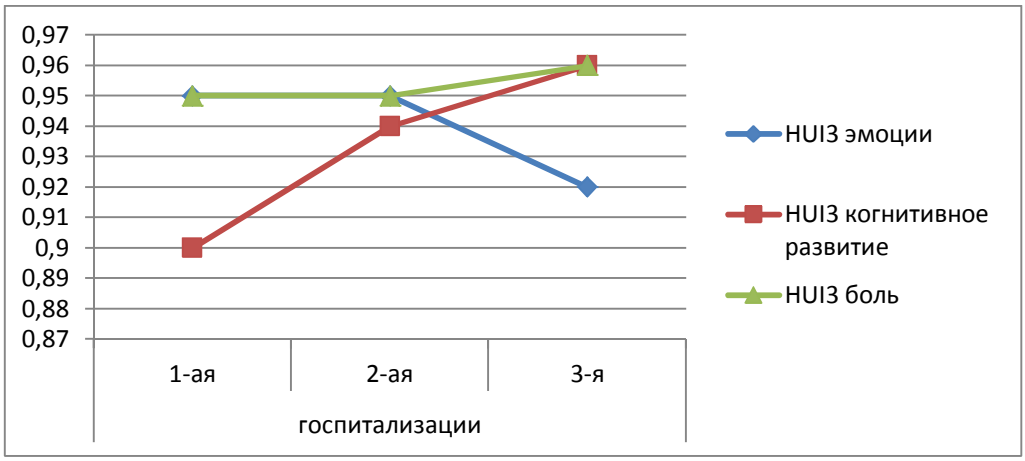


Рисунок 4.8. Динамика одноатрибутных индексов «эмоции», «когнитивные способности», «боль» по системе классификации HUI3 (n-23)

На основании полученных данных, с учетом выраженной положительной динамики между 1 и 2 госпитализациями и отсутствием изменений между 2 и 3 госпитализациями, мы детально рассмотрели группу детей (53), у которых был отмечен рост показателей.

Самые выраженные положительные изменения показателей качества жизни отмечены у 14 детей из всей группы, половина из них поступала первично в отделение, у трети было отмечено обострение бронхолегочного процесса. Клинически 11 пациентов имели тяжелое и среднетяжелое течение заболевания и хроническую синегнойную инфекцию. Отсутствие динамики между 2 и 3 госпитализациями, возможно, обусловлено меньшим процентом тяжелых больных в группе (около трети), отсутствием первичных пациентов среди них.

Кроме того, мы провели дополнительное исследование изменений показателей КЖ в зависимости от изучаемых факторов, с целью определить наиболее значимые из них в динамике от 1 до 2 госпитализации (n=53). С учетом полученных ранее в исследовании данных, мы выбрали следующие клинические показатели: тяжесть течения заболевания, рентгенологический индекс Криспина–Нормана (степень поражения легочной ткани), показатель $ОФВ_1$ (спирометрия), показатели физического развития (МРИ).

Таблица № 4.11.

Динамика некоторых показателей КЖ за 6 месяцев у детей с нарушением $ОФВ_1$

	$ОФВ_1$ Среднее значение (M±σ) 1 точка - 3 точка	
	< 80%	> 81%
HUI 2	**0,83±0,043 - 0 ,90±0,03***	0,85±0,004 - 0,88 ±0,009
HUI 3	**0,75 ±0,05 - 0,82±0,049***	0,84± 0,023- 0,82 ±0,026
Боль 2	**0,92±0,03 - 0,98±0,006****	0,97 ±0,029- 0,97± 0,048

*** p<0,05 **p<0,01**

При первой госпитализации в стационар (1 точка) показатели объема форсированного выдоха за 1 секунду были значительно ниже, чем при повторной госпитализации через 6 месяцев (3 точка). За период, прошедший между поступлениями в стационар, все дети получали комплексную терапию.

По данным, представленным в таблице 4.11. видно, что у детей с худшими показателями $ОФВ_1$ (<80%) выявлена достоверная положительная динамика за 6 месяцев по двум мультиатрибутным индексам и одноатрибутному «боль» (HUI2), при этом пациенты с нормальными данными $ОФВ_1$ динамики не имели.

Таблица № 4.12.

Динамика некоторых показателей КЖ за 6 месяцев у детей с низкими показателями массы тела

	МРИ Среднее значение (M±σ) 1 точка- 3 точка	
	ниже 90%	выше 90%
Боль 2	**0,93± 0,024 - 0,97±0,01****	0,98± 0,005 - 0,98± 0,0048

****p<0,01**

В группе детей с низкой массой тела, где МРИ меньше 90%, в динамике через 6 месяцев выявлена положительная динамика, которая выражалась в достоверном повышении значения одноатрибутного индекса «боль» (HUI2). У детей с нормальными показателями массы тела разницы не выявлено (табл.4.12.)

Таблица № 4.13

Динамика некоторых показателей КЖ за 6 месяцев у детей в зависимости от рентгенологической картины в легких (РИ)

	Рентгенологический индекс Криспина-Нормана Среднее значение (M±σ) 1 точка- 3 точка	
	ниже 16	выше 16
HUI 2	0,86± 0,021 - 0,89± 0,027	**0,82±0,036 - 0,896±0,025***
HUI 3	0,84± 0,025 - 0,84 ±0,0049	**0,75± 0,054 - 0,80±0,046***
Самообслуживание 2	0,91± 0,046 - 0,92± 0,046	**0,93± 0,024 - 0,98±0,011***
Боль 2	0,97± 0,009 - 0,98± 0,009	**0,93± 0,03 - 0,97±0,005****
Эмоции 3	0,95± 0,008 - 0,93± 0,033	**0,89± 0,047 - 0,94±0,03***

*** p<0,05 **p<0,01**

Из таблицы 4.13. видно, что дети с более выраженными изменениями в легких (РИ выше 16) имели достоверное улучшение показателей КЖ в динамике, через 6 месяцев, как по обоим мультиатрибутным индексам, так и по отдельным аспектам КЖ, таким как «самообслуживание» (HUI2), «боль» (HUI2), «эмоции» (HUI3). У детей с РИ меньше 16, то есть с лучшей рентгенологической картиной в легких, достоверного улучшения показателей выявлено не было.

При исследовании в динамике мы выявили достоверную положительную динамику одноатрибутных показателей «ощущение» и «боль» (HUI2) у детей с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания. Группа детей с легким течением достоверных различий не продемонстрировала (табл.4.14.).

Таблица № 4.14.

Динамика некоторых показателей КЖ за 6 месяцев у детей в зависимости от тяжести течения заболевания

	тяжесть по шкале Швахмана категории Среднее значение (M±σ) 1 точка- 3 точка	
	Тяжелое течение +течение средней тяжести	легкое
Ощущение 2	**0,87± 0,03 - 0,95±0,022***	0,96± 0,019 - 0,91±0,042
Боль 2	**0,94± 0,024 - 0,98±0,005***	0,97± 0,01 - 0,98±0,01

*** p<0,05**

Таким образом, дети с более тяжелым течением болезни имели более выраженную положительную динамику показателей КЖ на фоне лечения.

4.5. Обоснование выбора лекарственного препарата на основе анализа «затраты-полезность» в рамках клинико-экономического анализа

Одной из задач нашего исследования было проведение анализа «затраты-полезность» с использованием полученных в нашем исследовании утилитных индексов. С помощью утилитных индексов производится расчет QALY, являющийся единицей полезности для пациента. В рамках метода «затраты-полезность» QALY считается критерием эффективности медицинской технологии.

Целью анализа «затраты-полезность» является определение того медицинского вмешательства, которое обеспечивает наибольшее QALY при самой низкой стоимости (наибольшее QALY на потраченную единицу финансовых средств).

В нашем исследовании мы сравнивали два ингаляционных антибактериальных препарата разных производителей – Тобрамицин1

(оригинальный) и Тобрамицин2 (аналог). Пациенты с хронической синегнойной инфекцией, наряду с внутривенной антибактериальной терапией, получали и ингаляционную.

Стоимость одного курса препарата была взята из Реестра цен (2012 г.) и составила для Тобрамицина1 95 546,44 руб. (300 мг 5 мл №56), для Тобрамицина2 - 125 507,225 руб. (300 мг 5 мл №56).

Таблица 4.15. Стоимость годового курса лечения

Препарат	Стоимость за 6 курсов (12 мес.)
Тобрамицин1	573278,64 руб.
Тобрамицин2	753043,35 руб.

Определение QALY за 12 мес. на основе мультиатрибутных утилитных индексов для каждой сравниваемой группы показало следующие результаты:

QALY у детей, получающих оригинальный препарат тобрамицин 1, оказался равен 0,86, а у детей, получающих ингаляции тобрамицином 2, – 0,8.

Стоимость 1 QALY при лечении Тобрамицином1 = 573278,64 руб./0,86 = 666 603,07 руб.

Стоимость 1 QALY при лечении Тобрамицином2 = 753043,35 руб./0,8 = 941 304,18 руб.

Как показал анализ, 1 год качественно прожитой жизни в первой группе стоит практически на треть меньше, чем во второй. Таким образом, Тобрамицин1 при меньшей стоимости является более полезным для пациентов (более высокие показатели КЖ), в то время как Тобрамицин2 – приносит меньше пользы при больших затратах.

В результате анализа установлено, что лечение Тобрамицином1 можно считать доминантным методом [64], целесообразным для дальнейшего использования, так позволяет сэкономить денежные ресурсы при более высокой полезности (эффективности).

В заключении можно сделать вывод, что большинство детей (84.8%) с муковисцидозом имеют ухудшение параметров КЖ, по сравнению со здоровыми детьми, за счет болевого синдрома, нестабильного эмоционального состояния и снижения возможности самообслуживания, изменения наиболее выражены в возрасте 6, 12, 16 лет. Значимыми клиническими факторами, влияющими на КЖ являются: наличие «тяжелых» мутаций, нарушение функции внешнего дыхания ($ОФВ_1$ менее 80%) и гипотрофия (МРИ менее 90%). На фоне проведения комплесной терапии у детей с тяжелым течением заболевания, худшими показателями рентгенологического индекса и выраженным снижением показателя $ОФВ_1$ выявлена положительная динамика общего КЖ, в основном, за счет повышения эмоционального фона. Выявленные в нашем исследовании данные аналогичны результатам, которые были получены при исследовании детей специфическим для муковисцидоза опросником (Cystic Fibrosis Questionnaire), где также отмечалась взаимосвязь показателей КЖ с «эмоциональным и физическим функционированием», $ОФВ_1$, индексом массы тела, что делает общий опросник HUI чувствительным для исследования детей с МВ.

4.6. Клинические примеры

Клинический пример №1 (и/б № 8180/11)

Девочка П., 10 лет (12.05.01 г.р.), поступила в отделение пульмонологии и аллергологии впервые в сентябре 2011 года для уточнения диагноза, обследования и выработки тактики лечения.

Анамнез жизни: ранний анамнез без особенностей, росла и развивалась соответственно возрасту. Отмечались частые ОРВИ.

Анамнез заболевания: в возрасте 5 лет была госпитализирована в стационар по м/ж с диагнозом: рецидивирующий трахеобронхит, отмечалась спленомегалия, панкреатопатия. В возрасте 7 лет повторная госпитализация с двусторонней очаговой пневмонией, осложненная ателектазом средней доли справа, ДН 1 ст.,

хронический двусторонний полипозный синусит. В возрасте 7,5 лет по данным КТ диагностирована киста S-6 правого легкого. Повторная пневмония в возрасте 8 лет, абсцесс S-6 правого легкого, сохранялся назальный полипоз.

Через 1 год при обследовании выставлены диагнозы: Бронхоэктатическая болезнь, гнойный эндобронхит, аспергиллез. В последующем неоднократно лечилась в хирургическом стационаре по поводу бронхоэктатической болезни. В возрасте 10 лет сохраняется тот же диагноз. Со слов матери, стали появляться кристаллы соли на лбу, в жаркое время.

При поступлении: Общее состояние средней тяжести по основному заболеванию. Физическое развитие по возрасту, гармоничное. В легких дыхание жесткое, выслушиваются умеренное количество средне-пузырчатых влажных хрипов. Кашель влажный, мокрота отходит. Стул оформленный, ежедневный. В остальном без особенностей.

При обследовании:

В клинических анализах крови, мочи изменений не выявлено, биохимические показатели также в пределах нормы. По данным копрограммы – единичные капли нейтрального жира.

Потовый тест на аппарате Макродакт – электролиты пота 110 ммоль\л. Результат положительный.

Потовый тест по Гибсону и Куку: дважды - положительный. Хлориды пота – **99,6** ммоль/л (навеска пота 202 мг), мутный осадок.

Хлориды пота – **123,3** ммоль/л (навеска пота 272 мг), мутный осадок.

Панкреатическая эластаза-1 кала: 513 мкг\г (норма).

Бодиплетизмографическое исследование: ЖЕЛ 76%, ВГО 90, ООЛ 127, ОЕЛ 89, бронхиальное сопротивление 237%. Заключение: Умеренно повышено бронхиальное сопротивление. Снижение жизненной емкости легких.

Спирометрия: ФЖЕЛ 82%, ОФВ1 90%, ИТ 111%, ПСВ 101%, МОС 25 113%, МОС50 119%, МОС75 76%. Заключение: Норма

Ультразвуковое исследование брюшной полости: Поджелудочная железа (нормальных размеров): головка 15мм, тело 12 мм, хвост 18 мм, паренхима

неоднородная. Нельзя исключить наличие кист до 2 мм. Другие органы без изменений

КТ грудной полости: Распространенные цилиндрические бронхоэктазы обоих легких. Мешотчатые (кистовидные) бронхоэктазы С4,С6 правого легкого. Признаки хронического диффузного бронхита. Внутригрудная лимфоаденопатия.

КТ околоносовых пазух: картина хронического риносинусита.

Бронхоскопия: двусторонний эндобронхит 2 ст. выраженности воспалительного процесса. Трахеит.

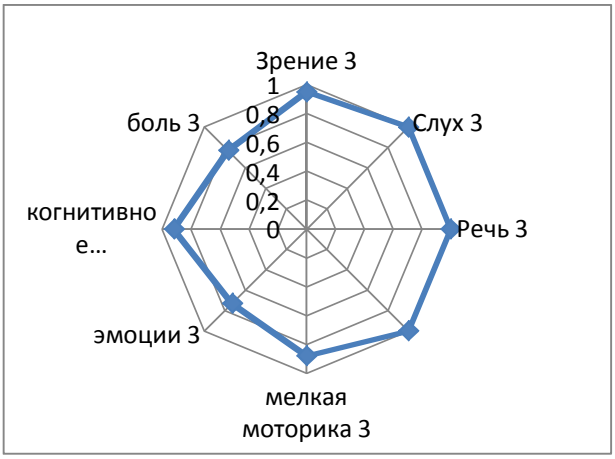
Посев мокроты: рост ***Pseudomonas aeruginosae muc. 10^{-7}; Staphylococcus aureus 10^{-9}.***

Молекулярно-генетическое исследование на муковисцидоз: обнаружены мутации Е92К и DelF508 в компаунд-гетерозиготном состоянии. Диагноз «Муковисцидоз» молекулярно-генетическими методами был подтвержден.

Поставлен диагноз: **Муковисцидоз (код по МКБ-10 Е 84.8) [генотип: F508del/E92K], лёгочно-кишечная форма, течение средней тяжести. Хронический диффузный бронхит. Распространенные цилиндрические бронхоэктазы обоих легких. Кистовидные бронхоэктазы С 4,6 правого легкого. Дыхательная недостаточность 1-2 степени. Двусторонний гнойный эндобронхит 2ст. Трахеит. Хронический двусторонний риносинусит. Дискинезия желчевыводящих путей.**

Назначена комплексная терапия: кинезитерапия (массаж, дренаж); Муколитики: амброксол, ацетилцистеин, дорназа альфа; Антибактериальная терапия: цефтазидим в\в; Гепатопротекторы: урсодезоксихолевая кислота, Витаминотерапия, панкреатический фермент.

По системе классификации HUI3



По системе классификации HUI2

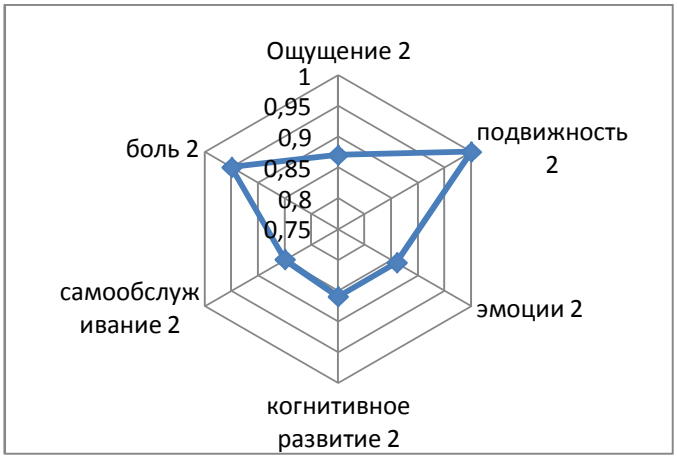


Рис. 4.9. Профиль КЖ при поступлении

Оценка КЖ у данной пациентки при поступлении показала снижение показателей общего КЖ (HUI3 – 0,56; HUI2 -0,78), по отдельным аспектам измеряемым опросником наиболее выраженное снижение отмечалось по шкале «боль HUI3»-0,77, «эмоции HUI3» -0,73, «когнитивное развитие HUI2» -0,86, «самообслуживание HUI2» -0,85.

Через 6 месяцев девочка поступила повторно для контроля состояния.

За время между госпитализациями обострений бронхолегочного процесса не наблюдалось. Базисную терапию получала в полном объеме. Прибавила в весе 2,5 кг и выросла на 2 см.

При проведении контрольного обследования сохраняется высев ***Pseudomonas aeruginosa muc. 10^{-9} обильный рост.***

По данным **бодиплетизмографии** отмечается положительная динамика в сравнении с данными от 08.09.11г: ЖЕЛ 88%. Заключение: умеренно повышено бронхиальное сопротивление. Структура ОЕЛ изменена по рестриктивному типу.

По данным **спирометрии**, так же отмечено улучшение показателей: ФЖЕЛ 88%, ОФВ1 95%.

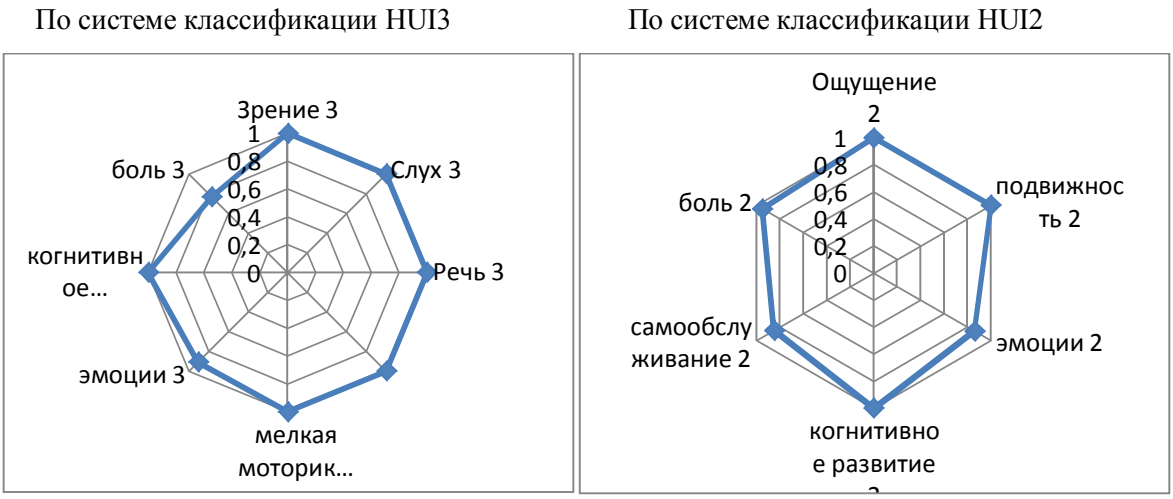


Рис. 4.10. Профиль КЖ через 6 месяцев

По сравнению с предыдущей госпитализацией отмечается положительная динамика, как по показателям общего КЖ (HUI3 – 0,8; HUI2 –0,87), так и улучшение по отдельным шкалам: «когнитивные способности HUI2» - 1,0, «эмоции HUI3» - 0,91.

Через 12 месяцев девочка поступила повторно для контроля состояния (3 госпитализация).

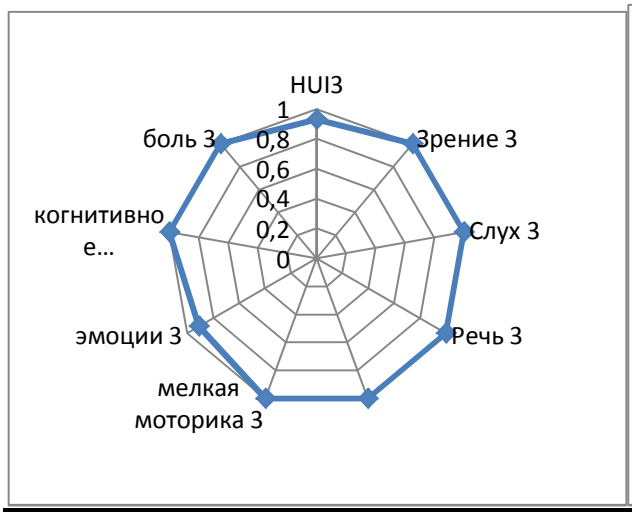
За время, прошедшее с момента последней госпитализации, базисную терапию получала, обострение было 1 раз, по бронхитическому типу. За год прибавила в весе 1 кг, выросла на 5 см.

По клиническим данным: сохраняется рост ***Pseudomonas aeruginosae muc.***

При обследовании: по данным **Спирометрии** при поступлении - ФЖЕЛ 49%, ОФВ1 52%, ИТ 107%, ПСВ 60%, МОС 25 57%, МОС50 35%, МОС75 17%. Заключение: Резко выраженные генерализованные нарушения бронхиальной проходимости. После пробы с беродуалом отмечается достоверное увеличение ФЖЕЛ и $ОФВ_1$. **В динамике:** ФЖЕЛ 73%, ОФВ1 68%, ИТ 93%, ПСВ 78%, МОС 25 - 85%, МОС50 - 48%, МОС75- 27%. Умеренное снижение ФЖЕЛ и $ОФВ_1$, остальные показатели не изменены. По сравнению с исследованием от 05.03.2013 - выраженная положительная динамика

ЗАКЛЮЧЕНИЕ КТ ОГК: КТ – картина муковисцидоза. Признаки хронического диффузного бронхита. Распространённые цилиндрические бронхоэктазы обоих лёгких. Кистовидные бронхоэктазы S 4,6 правого лёгкого.

По системе классификации HUI 3



По системе классификации HUI 2

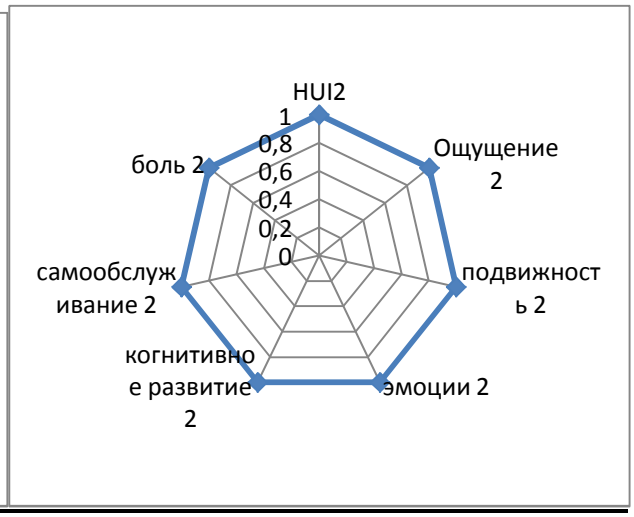


Рис. 4.11. Профиль КЖ через 12 месяцев

По сравнению с предыдущей госпитализацией (год назад) отмечается улучшение показателя общего КЖ (HUI3 – 0,93 в сравнении с предыдущей госпитализацией - 0,8), показатель эмоции HUI3 – 0,91 на том же уровне и улучшение показателей по системе HUI2 по всем исследуемым параметрам.



Рис. 4.12. Динамика мультиатрибутных индексов на фоне лечения за 3 госпитализации

Анализ динамики мультиатрибутных индексов показал, что с момента назначения базисной терапии отмечалась выраженная положительная динамика общего КЖ.

Данный клинический случай иллюстрирует эффективность лечения у первичного пациента с муковисцидозом, который ранее комплексную терапию не получал.

Клинический пример №2 (и/б № 9874/11)

Девочка У., 7 лет, поступила в отделение впервые с ранее установленным диагнозом «муковисцидоз». Поводом для поступления послужили жалобы на ухудшение состояния, усиление кашля с гнойной, трудно отделяемой мокротой, постоянное повышение температуры тела до фебрильных и субфебрильных цифр, потеря веса, слабость, одышка в покое.

Из анамнеза известно, что с возраста 1 месяца беспокоил частый, жирный, зловонный стул до 12 раз в сутки. В возрасте 11 месяцев, при проведении обследования, выявлена правосторонняя нижнедолевая пневмония, назначалась антибактериальная терапия, состояние с незначительным улучшением. В возрасте 3 лет проведены потовые пробы (метод не указан) – дважды положительно – 117 ммоль/л, 115 ммоль/л. По данным КТ органов грудной клетки – множественные ателектазы. По данным копрологии – нейтральный жир 4+, панкреатическая эластаза-1 кала – 15 мкг/г (тяжёлая степень панкреатической недостаточности). Повторная потовая проба – 105 ммоль/л. Выставлен диагноз муковисцидоза, начато проведение базисной терапии (креон, урсосан, пульмозим, АЦЦ, антибактериальная терапия, кинезитерапия), на фоне которой состояние улучшилось. По данным посевов мокроты – рост St.aureus. С октября 2010 года (возраст 6 лет) в связи с ухудшением состояния, усилением одышки назначен преднизолон (0,5-0,7 мг/кг) – без существенной динамики. Часто возникали обострения бронхолегочного процесса. В сентябре 2011 года по данным посева мокроты – MRSA (впервые), назначен эдицин с тиенамом, на фоне комбинированной антибактериальной терапии без существенной положительной

динамики. В связи с тяжёлым состоянием, отсутствием эффекта от проводимой антибактериальной терапии впервые поступила в НЦЗД для проведения обследования и выработки тактики дальнейшей терапии.

При поступлении: Состояние тяжёлое по основному заболеванию. Кожные покровы бледные, землисто-серые, без элементов сыпи, периорбитальный цианоз, акроцианоз. Выраженные симптомы “барабанные палочки” и “часовые стёкла” на руках и ногах (на 3+). Сутулость, крыловидные лопатки. Выраженный дефицит подкожно-жировой клетчатки и мышечной массы. Дыхание через нос не затруднено. ЧДД – 26 в мин. Одышка в покое (втяжение уступчивых мест грудной клетки). Кашель навязчивый, влажный в течение суток, мокрота темно-зелёная, гнойная, отходит плохо. Грудная клетка бочкообразная, вздута. В легких перкуторно звук с коробочным оттенком, притупление в нижних отделах, больше справа. Аускультативно дыхание проводится во все отделы, жесткое, ослаблено в нижних отделах, разнокалиберные влажные хрипы по всем полям лёгких. $SatO_2$=82%. Область сердца визуально не изменена. Тоны сердца умеренной звучности, ритмичные. ЧСС – 108 ударов в минуту. Живот увеличен в объёме, не вздут, доступен глубокой пальпации, мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень +3 см от края реберной дуги по среднеключичной линии, край каменистой плотности, ровный. Селезенка не пальпируется. Стул (на ферментах) и диурез не нарушены. Вес 15,2 кг (<3 перцентиля), рост 110 см (10-25 перцентиль). Физическое развитие ниже среднего, дисгармоничное (за счёт дефицита массы тела).

Данные обследования:

	При поступлении	**При выписке**
Общий анализ крови	лекоцитоз до 26,8 х10^9/л, СОЭ-57 мм/ч	Лейкоциты 13,3 х10^9/л, СОЭ 48 мм/ч
Биохимические показатели	СРБ -76,07 мг/л; ПКТ – 0,15 нг/мл	СРБ -4,63 мг/л; ПКТ – 0,1 нг/мл
ЦМВ (антитела IgM)	31,4 положительный	-
Копрология	Нейтральный жир – умеренное количество	-
Спирометрия	ФЖЕЛ% - 38%; ОФВ1% - 41%	ФЖЕЛ% - 33%; ОФВ1% - 38%
УЗИ органов брюшной полости	Печень увеличена - Диффузная эхонеоднородность, Печеночные вены: рисунок обеднён, кровоток 2-х фазный	Печень: структурно – б/о, печёночные вены кровоток 2-х фазный.
ЭХО-КГ	Давление в лёгочной артерии P/R – 0,23 (норма)	-
КТ ОГК	КТ-картина муковисцидоза. Распространённые цилиндрические и кистовидные бронхоэктазы обоих лёгких. Признаки хронического обструктивного бронхита. Обострение процесса по бронхитическому типу.	-
Бактериологическое исследование мокроты	**Staphylococcus aureus 10^{-5}** единичные колонии **Achromobacter xylosoxydans 10^{-5}** обильный рост	**Staphylococcus aureus 10^{-7}** умеренный рост **Pseudomonas fluorescens 10^{-7}** умеренный рост

Диагноз: Муковисцидоз (код по МКБ-10 Е 84.8), легочно-кишечная форма, тяжёлое течение. Хронический диффузный бронхит. Распространённые

цилиндрические и кистовидные бронхоэктазы обоих лёгких. Обострение бронхолегочного процесса по бронхитическому типу. Дыхательная недостаточность II-III степени. Хроническая панкреатическая недостаточность, тяжелой степени. Хронический гастродуоденит, обострение. Хронический двусторонний риносинусит. Отставание в физическом развитии.

Была назначена терапия:

1. Дополнительное питание, кинезитерапия: массаж органов грудной клетки, дренаж.
2. Антибактериальная терапия: **зивокс** в/в капельно, сумамед, **колистин** ингаляционно.
3. Муколитики: ацетилцистеин**, дорназа альфа**
4. Гепатопротекторы: **гептрал** в/в кап, **урсосан**
5. Бронхилитики: **беродуал** ингаляционно
6. Ферменты: **креон** 10.000
7. Противовоспалительная: **преднизолон** 10 мг/сут

В отделении на фоне терапии состояние с положительной динамикой: стала более активна, настроение и самочувствие улучшились, уменьшилась бледность кожных покровов, кашель реже, более продуктивный. $SatO_2$ – 90%. В легких дыхание с жестким оттенком, равномерно проводится во все отделы, умеренное количество влажных хрипов. Прибавила в весе 1,5 кг.

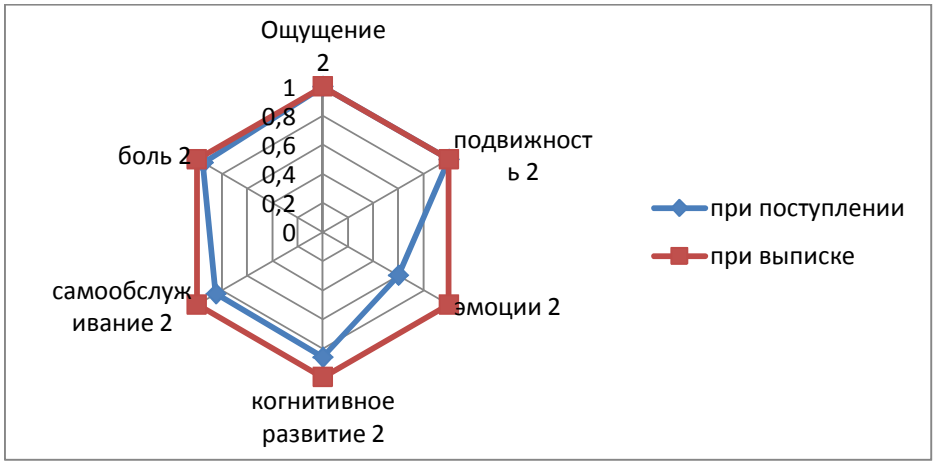


Рис. 4.13. Профиль КЖ по системе HUI2

При исследовании КЖ в момент поступления по системе HUI2 отмечалось снижение общего КЖ (0,71), эмоциональные нарушения (0,6), затруднения самообслуживания (0,85) и когнитивные нарушения (0,86). На фоне проведенного лечения перед выпиской из стационара положительная динамика наблюдалась по всем нарушенным параметрам (рис. 4.13.).

По системе классификации HUI 3 ситуация оказалась аналогичной. При поступлении отмечались выраженные нарушения по общему индексу HUI3 (0,45), частые проявления боли (0,48), снижение возможности ее контролировать, сниженный эмоциональный фон (0,73) и когнитивные нарушения (0,86). При выписке наблюдалась отчетливая положительная динамика по всем сниженным индексам (рис. 4.14). По данным дополнительного опроса по боли выявлено, что иногда (1раз в день) возникали жалобы на боль в животе при погрешности в диете, проходили самостоятельно, также отмечалась боль при сильном кашле.

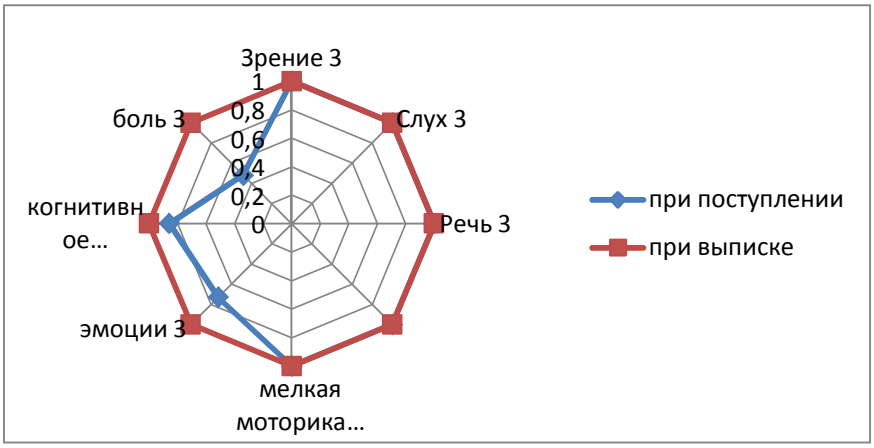
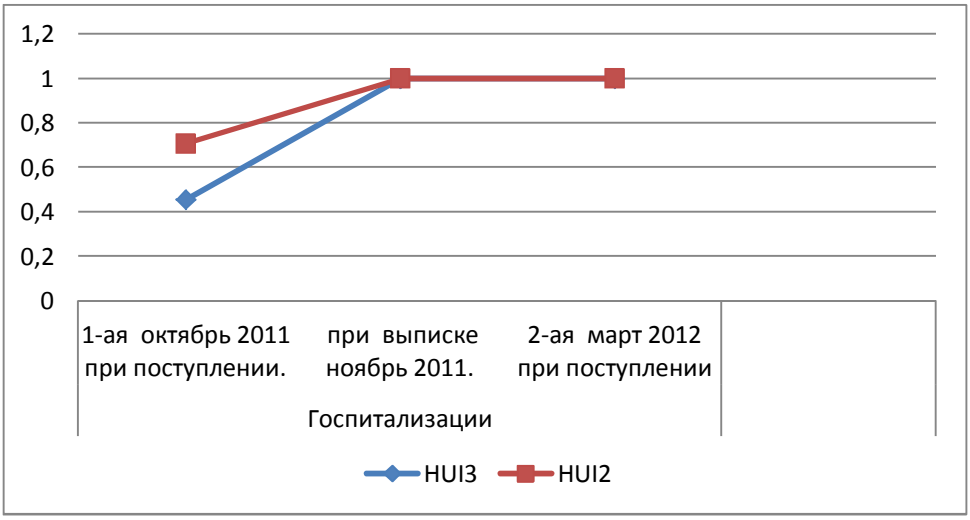


Рис. 4.14. Профиль КЖ по системе HUI3

При исследовании мультиатрибутных индексов на фоне лечения во время госпитализации и за последующее время до следующего поступления в стационар

положительная динамика представлена на графике.



Данный клинический пример иллюстрирует положительную динамику показателей КЖ (одноатрибутных и мультиатрибутных индексов), у ребенка с тяжелым течением заболевания, в состоянии обострения, на фоне лечения за время одной госпитализации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Муковисцидоз является тяжелым, наследственным, полиорганным заболеванием, с различными клиническими проявлениями и осложнениями. Подход к лечению должен быть комплексным и своевременным. Помимо основных проявлений заболевания, связанных с патогенетическими аспектами течения МВ, наиболее значимым в прогнозе заболевания является инфекция бронхолегочной системы, в частности хроническая инфекция *P. aeruginosa.* Многочисленные исследования в области лечения МВ привели к разработке разнообразных методов лечения и росту ожидаемой продолжительности жизни пациентов. Одну из ключевых ролей в лечении МВ играет эффективная антибиотикотерапия, направленная на эрадикацию *P.aeruginosa* и лечение обострений инфекции [72;205]. Поскольку лечение пациентов с МВ пожизненное и включает в себя несколько необходимых аспектов, наиболее актуально грамотное расходование медицинских ресурсов. В настоящее время оценка КЖ пациентов и определение эффективности терапии при помощи специальных опросников является необходимым для оптимизации терапии больных. За рубежом исследования по оценке качества жизни у детей с муковисцидозом проводятся повсеместно, различными опросниками, и полученные результаты учитываются в тактике терапии. В России КЖ у детей с МВ не изучено, исследования практически отсутствуют. В лаборатории социальной педиатрии НЦЗД был адаптирован и валидирован общий опросник Health Utilities Index, разработанный в Канаде группой авторов - D. H. Feeny, W.J. Furlong, G. W. Torrance, O. N. Dundas. Данный инструмент позволяет рассчитать утилитарные индексы, которые, в том числе, могут использоваться в клинико-экономическом анализе для подсчета QALY. Данная методика является абсолютно новой для России.

Цель настоящего исследования заключалась в определении возможностей использования опросника HUI и обосновании целесообразности его включения в алгоритм стандартного обследования детей с муковисцидозом.

В соответствии с дизайном исследования, мы проводили клиническое обследование и оценку КЖ в динамике несколько раз. При первой госпитализации в стационар дважды, и однократно при последующих поступлениях в стационар в течение года, всего 4 точки исследования.

Основная группа исследования была представлена 99 детьми с муковисцидозом, в возрасте от 5 до 18 лет. Форма заболевания у всех детей была смешанная - легочно-кишечная. Большая часть обследуемых детей – 70,7% поступали планово, повторно, имели ранее установленный и подтвержденный диагноз МВ. Одна треть пациентов (29,3 %) поступали в стационар первично для обследования, уточнения диагноза и коррекции терапии, 92,5% из них имели также ранее установленный диагноз МВ. Наблюдаемая группа детей с МВ представлена в 43% случаев детьми со средней степенью тяжести. У 40% течение оценивалось как удовлетворительное, 14% пациентов имели тяжелую степень заболевания. У 37% исследуемых больных диагноз был выставлен в раннем возрасте, до 1 года. Преобладающее большинство детей проживали в регионах РФ - 49% от общего числа обследуемых. Дети, поступившие в отделение, проходили стандартные этапы обследования и лечения. Первично проводилась оценка физического развития больного МВ, учитывалась пропорциональность, гармоничность. По данным МРИ выявлено, что у 25,3 % детей отмечалась гипотрофия, 23,2% - пограничные значения массы тела (МРИ 85-90%), 51,5% детей имели нормальные показатели веса. При оценке функции внешнего дыхания выявлены достоверные различия групп детей с умеренными и значительными нарушениями $ОФВ_1$ по сравнению с нормой и выявлена взаимосвязь данных показателей со степенью тяжести течения заболевания (r-0,6,$p<0,001$). Рентгенологическая картина в легких оценивалась в баллах по универсальной шкале Криспина-Нормана. При анализе данных выявлены достоверные отличия показателей Рентгенологического индекса (РИ) у детей с разной степенью тяжести заболевания. При проведении корреляционного анализа была выявлена взаимосвязь РИ и тяжести течения заболевания. Более выраженные изменения в легких отмечались у детей с тяжелым течением

заболевания (r=-0,785; p<0,001). При анализе результатов посевов бронхиального секрета у детей нашей группы был выявлен рост *P.aeruginosa* в 57% случаев, и в 29% - *S.aureus*, в небольшом количестве другие возбудители. В 9% случаев патогенной флоры не выявлено, что было связано с регулярными курсами антибактериальной терапии. У детей с тяжелым течением заболевания микробиологическая картина в легких была представлена в основном *P.aeruginosa* (88%), как и у детей со средней степенью тяжести (72,5%). У детей с легким течением преобладал рост *Staphylococcus aureus* (50%). При обследовании органов сердечно-сосудистой системы (ЭХО-КГ) в 22% случаев было зарегистрировано повышение давления в легочной артерии, признаки хронического легочного сердца, с дилатацией и гипертрофией миокарда правого желудочка. При обследовании желудочно-кишечного тракта одним из основных методов исследования было УЗИ брюшной полости, фиброэластография печени - оценивалась степень фиброза печени по специфической шкале METAVIR. У 24 пациентов были выявлены признаки фиброза печени. Генетический анализ у наблюдаемых детей показал, что у 89 пациентов мутации были определены, 7 - не обследованы, у 3-х - мутаций не обнаружено. Всем обследуемым детям с установленным диагнозом назначалась комплексная терапия. Выбор антибиотика определялся флорой бронхиального секрета. Большинство детей (71%) находились на внутривенной антибактериальной терапии. Дети с хронической синегнойной инфекцией получали комбинированную антибактериальную терапию (в/в + ингаляционная). Большая часть пациентов получала ингаляционный тобрамицин, который был представлен в клинике препаратами разных производителей. Часть детей получала оригинальный препарат ингаляционного тобрамицина полноценными курсами (23) – 6 курсов по 28 дней в год, с перерывами в 1 месяц. Часть детей (14) - получала аналог препарата. При исследовании клинических показателей в динамике за время одной госпитализации в 92% случаев отмечалось уменьшение кашля, у 46% детей средняя прибавка массы тела за 14 дней составила 1300±150 грамм и у 77% детей улучшилась аускультативная картина легких. При повторном исследовании через

6 месяцев достоверное улучшение отмечено у детей с тяжелым течением заболевания по показателям $ОФВ_1$ с 61% до 68% ($p<0,05$) и РИ с 23,3 баллов до 21,6 баллов ($p<0,05$) , увеличение массы тела, по данным МРИ, отмечено у детей с легким и среднетяжелым течением заболевания с 91% до 92% ($p<0,05$) .

Все дети из исследуемой группы прошли анкетирование опросником HUI, оценивались показатели общего КЖ и отдельные аспекты здоровья, по двум системам классификации: HUI2 (органы чувств, подвижность, эмоции, когнитивные способности, самообслуживание, боль) и HUI3 (зрение, слух, речь, способность передвигаться, мелкая моторика, эмоции, когнитивные способности и боль). На первом этапе были рассчитаны показатели общего КЖ (мультиатрибутные индексы) и проведен сравнительный анализ с данными здоровых детей соответствующего возраста. Выявлено, что у детей с МВ по двум системам классификации HUI3 - 0,81 ±0,02, $p<0,001$; HUI2 - 0,85±0,013, $P<0,01$ общие индексы достоверно ниже, чем у здоровых HUI3 - $0,85\pm0,013$**;** HUI2 - $0,90\pm0,01$. При сравнении группы детей с МВ со здоровыми в зависимости от возраста (описание «жизненного пути когорты»), выявлено значимое снижение КЖ в возрасте 6, 12, 16 лет у детей с МВ. По нашему мнению, это снижение может быть связано с периодами физического развития и психологическими особенностями, гормональными «перестройками».

После проведенного анализа влияния возрастно-половых и клинико-лабораторных показателей на КЖ, были выявлены достоверные различия у детей с мутациями: гетерозигота del F 508, гомозигота del F 508, показатели общего КЖ ниже по сравнению с носителями других мутаций. Также и у детей со значительными изменениями показателя $ОФВ_1$ отмечено достоверное снижение общего КЖ, по сравнению с нормальными показателями.

На следующем этапе мы оценили КЖ детей по каждой отдельной области здоровья, при помощи расчета одноатрибутных индексов и выявили, что у детей с МВ наиболее значимые изменения в системе HUI2 отмечены по шкалам: «эмоции» ($0,89\pm0,01;p<0,05$), «боль» ($0,95\pm0,008;p<0,05$) и «самообслуживание» ($0,93\pm0,018;p<0,05$). Полученные данные свидетельствовали о трудностях

пациентов выполнять основные повседневные действия (принимать пищу, одеваться, выполнять гигиенические процедуры). Проявления нарушений настроения, депрессий, чувство тревоги, страха чаще возникали у детей с МВ, чем у здоровых сверстников. Частота возникновения боли и снижение возможности ее контролировать у детей с МВ также оказалась достоверно более выражена, по сравнению со здоровыми сверстниками. По системе HUI3 у детей с муковисцидозом также отмечены эмоциональные проблемы (0,93±0,012; $p<0,001$) и болевые ощущения (0,91±0,015; $p<0,01$). Согласно авторской методике в данной системе классификации изменения по этим шкалам означают чувство «несчастья» и выраженность болевых ощущений. При анализе влияния клинических показателей на одноатрибутные индексы отмечено снижение по шкале «эмоции» (HUI2) у детей с мутацией Гетерозигота del F 508 ($p<0,05$) в сравнении с другими мутациями. У детей с нарушением $ОФВ_1$ страдали эмоции (0,84±0,05; $p<0,05$) и был более выражен болевой синдром по шкале HUI3 (0,79±0,06; $p<0,05$). У пациентов с гипотрофией отмечены более выраженные болевые ощущения (0,89±0,027;$p<0,05$).

Учитывая выявленный при оценке КЖ болевой синдром, мы провели дополнительное исследование специально разработанной анкетой по оценке боли у 34 детей с МВ, ранее прошедших исследование опросником HUI. Анализируя полученные данные, было отмечено, что чаще всего возникала боль в животе, при сильном кашле, реже головная боль.

Используя одну из возможностей опросника, мы оценили степень нарушения по каждой исследуемой области здоровья. Около 20% пациентов достоверно чаще здоровых детей имели легкие нарушения по шкале «самообслуживание» ($p<0,001$). Наиболее значимые и статистически достоверные результаты были получены по атрибутам «боль» и «эмоции» ($p<0,05$) по обеим системам классификации. В более чем половине случаев регистрировались легкие нарушения, у 5% детей отмечались умеренные по сравнению со здоровыми.

При оценке динамики показателей КЖ за время одной госпитализации (n=99) отмечалась положительная динамика по общему КЖ - мультиатрибутным индексам HUI2 и HUI3 ($p<0,05$), что характеризует улучшение самооценки здоровья детей с МВ в общем на фоне лечения в стационаре за 14 дней, в основном за счет улучшения эмоционального состояния ($p<0,05$). Кроме того, мы оценили изменения за время, прошедшее между 1-ой и 2-ой госпитализациями (n=53). При исследовании детей, поступивших повторно в стационар через 6 месяцев, отмечалась положительная динамика мультиатритбутных индексов и одноатрибутного индекса «Эмоции 3» ($p<0,05$) с момента первого исследования до повторной госпитализации в стационар, за 6 месяцев лечения дома. Изменения соответствовали динамике за 14 дней одной госпитализации. С целью динамического наблюдения мы опросили 23 детей, поступивших в отделение в третий раз планово. За время трех госпитализаций отмечалась положительная динамика мультиатрибутных индексов по системам классификации HUI2 и HUI3 между 1-ой и 2-ой госпитализации в стационар, отсутствие динамики до момента 3-ей госпитализации. Статистическая достоверность не получена, вследствие небольшого числа пациентов, вошедших в группу, но прослеживалась четкая тенденция положительной динамики. Самые выраженные положительные изменения показателей качества жизни отмечены у 14 детей из всей группы, 50% из них поступали первично в отделение, у трети было отмечено обострение бронхолегочного процесса. Клинически около 80% из них имели тяжелое и среднетяжелое течение заболевания и хроническую синегнойную инфекцию. Оценка влияния клинических факторов на динамику за 6 месяцев выявила, что у детей с худшими показателями $ОФВ_1$ (<80%) улучшаются показатели общего КЖ и показатель «боль 2» ($p<0,05$), также улучшение отмечено у детей с гипотрофией через 6 месяцев, выражающееся в уменьшении болевых ощущений ($p<0,01$). У пациентов с более выраженными изменениями в легких достоверно улучшались показатели общего КЖ ($p<0,05$) и по отдельным аспектам, таким как «ощущение 2», «самообслуживание2», «боль 2», «эмоции 3», в ходе исследования эти показатели были так же достоверно выше через 6 месяцев наблюдения ($p<0,05$).

Одной из задач нашего исследования было проведение анализа «затраты-полезность» с использованием полученных в нашем исследовании утилитарных индексов. С помощью утилитарных индексов производится расчет QALY, являющийся единицей полезности для пациента. Мы сравнивали два ингаляционных антибактериальных препарата разных производителей – Тобрамицин1 (оригинальный) и Тобрамицин2 (аналог). Критерием включения в исследование стало условие прохождения полноценного годового курса лечения и сравнимая степень тяжести заболевания в группах. При проведении расчетов получено, что дети, получавшие оригинальный препарат, имели QALY, равный 0,86, а дети, получающие аналог - 0,8. Анализ «стоимость-полезность» показал, что стоимость 1 QALY при лечении Тобрамицином1 = 573278,64 руб./0,86 = 666 603,07 руб , а стоимость 1 QALY при лечении Тобрамицином2 =753043,35 руб./0,8 = 941 304,18 руб, что, соответственно на треть дороже, чем в первой группе. Таким образом, Тобрамицин1 при меньшей стоимости являлся более полезным для пациентов (более высокие показатели КЖ), в то время как Тобрамицин2 – приносил меньше пользы при больших затратах.

Проведенное исследование позволило доказать высокую значимость опросника HUI в оценке КЖ больных муковисцидозом, определить факторы, влияющие на КЖ этой группы детей, оценить эффективность лечения и установить предпочтительный препарат для лечения хронической синегнойной инфекции.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены клинико-лабораторные особенности течения муковисцидоза у наблюдаемых детей в возрасте от 5 до 18 лет со смешанной формой заболевания: преобладало течение средней степени тяжести - 43%, в 14% - отмечалось тяжелое течение; генотип представлен «тяжелыми» мутациями у 61% больных; поздняя диагностика заболевания (после 3-х лет) имела место в 38% случаев; 29,3% детей поступили в стационар впервые. Половина наблюдаемых детей имели гипотрофию. 54% детей были инфицированы P.aeruginosa, и 88% из них имели тяжелое течение заболевания. Выраженные нарушения показателя $ОФВ_1$ отмечались у 25% больных.

2. Для Национального каталога утилитарных индексов разработаны мультиатрибутные индексы, которые составили по системе HUI 2: для здоровых детей - 0,90±0,01, для детей с муковисцидозом - 0,85±0,013; по системе HUI 3: для здоровых детей - 0,85±0,013, для детей с муковисцидозом - 0,81±0,02.

3. Анализ «жизненного пути когорты» показывает, что на всем изучаемом возрастном интервале (5-17 лет) общее качество жизни детей с муковисцидозом ниже, чем здоровых сверстников, кроме периода 8-9 лет. При этом отмечается три «провала» мультиатрибутных утилитарных индексов: в 6 лет - 0,74±0,02 против 0,95±0,017 у здоровых; в 12 лет - 0,75±0,007 против 0,85±0,009 и в 16 лет - 0,77±0,012 против 0,89±0,006 соответственно ($p<0,05$).

4. Из всех аспектов качества жизни, оцениваемых с помощью опросника HUI, достоверное снижение наблюдается по атрибутам «боль» в 55,6% ($p<0,05$), «эмоции» в 65,6% ($p<0,05$) и «самообслуживание» в 20,2 % ($p<0,001$) случаев у больных муковисцидозом по сравнению со здоровыми детьми. Данное исследование впервые выявило значимую роль болевого синдрома при муковисцидозе у детей, обусловленного болями в животе, головной болью и болью связанной с кашлем.

5. Значимыми факторами, влияющими на качество жизни детей с муковисцидозом, являются: наличие мутации del F 508 в гомозиготном или в

гетерозиготном положении, нарушение функции внешнего дыхания ($ОФВ_1$ менее 80%) и гипотрофия (МРИ менее 90%), которые способствуют снижению как общего показателя, так и отдельных аспектов (эмоции, боль). Пол и место проживания пациентов достоверно не влияли на качество жизни.

6. Оценка степени нарушений функционирования по многоуровневой системе измерения показывает, что дети с муковисцидозом по сравнению со здоровыми сверстниками отличаются достоверно худшими показателями по аспектам «боль» - 43% детей имеют легкие нарушения, 11% - умеренные и 6% - выраженные; «эмоции» - у 62% пациентов отмечаются легкие нарушения, у 6% - умеренные и выраженные; «самообслуживание» - в 17% случаев выявляются легкие нарушения, в 5% - умеренные и выраженные.

7. Отмечена положительная динамика мультиатрибутных индексов за время одной госпитализации (2 недели) на фоне лечения, в основном, за счет повышения эмоционального фона (0,84±0,029 и 0,92±0,023 соответственно, $p<0,05$). При повторной госпитализации через 6 месяцев достоверная положительная динамика отмечается у пациентов с тяжелым течением заболевания, худшими показателями рентгенологического индекса и выраженным снижением показателя $ОФВ_1$ ($p<0,05$). Повышение мультиатрибутных индексов происходит, в первую очередь, за счет роста значений по шкале «эмоции» (0,93±0,02 и 0,96±0,007, $p<0,05$).

8. Апробация применения разработанных мультиатрибутных индексов для проведения клинико-экономического анализа «затраты-полезность» на примере сравнения оригинального и воспроизведенного препаратов тобрамицина показала, что оригинальный препарат Тобрамицин при более низкой стоимости обладает большей полезностью для пациентов по сравнению с аналогом, что делает его предпочтительной альтернативой для лечения хронической синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанные для Национального каталога мультиатрибутные индексы здоровых детей и больных муковисцидозом рекомендуются для научно-практического использования, в том числе проведения клинико-экономического анализа при обосновании включения лечебно-диагностических методов в клинические рекомендации, протоколы лечения, стандарты медицинской помощи, а лекарственных препаратов - и в перечни лекарств (перечень жизненно необходимых и лекарственных препаратов, перечень дорогостоящих лекарственных препаратов, перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан).
2. Целесообразно включить опросник HUI в алгоритм стандартного обследования детей с муковисцидозом для оценки качества жизни, в клинические рекомендации по ведению больных детей с муковисцидозом.
3. В возрастные периоды 6, 12 и 16 лет рекомендуется проводить углубленное обследование пациентов для выявления причин снижения качества жизни и их возможного устранения.
4. Учитывая выявленный в процессе исследования болевой синдром у детей с муковисцидозом, необходимо учитывать этот фактор и проводить своевременную диагностику причин и купирование болевого синдрома.
5. Для уменьшения эмоциональных нарушений рекомендуется обязательное включение психологической поддержки в алгоритм лечения и реабилитации таких пациентов.
6. Необходим регулярный мониторинг данных и своевременное лечение, направленное на коррекцию функции внешнего дыхания и массы тела, что позволит не только улучшить клиническую картину заболевания, но и качество жизни больных.
7. Рекомендуется использовать опросник HUI как новый инструмент медико-социальной экспертизы в оценке наличия нарушений функционирования и их степени при различных заболеваниях.

8. Для выбора оптимального метода лечения больных муковисцидозом целесообразно использовать анализ «затраты-полезность» на основе рассчитанных утилитарных индексов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абилов Б.А. Клиническое значение структурно-функционального состояния цитомембран в жидкости бронхоальвеолярного лаважа при хронических бронхо-легочных заболеваниях у детей. - Автореферат дисс. канд. мед.наук. - М. – 1991, стр. 1-24.

2. Актуальные проблемы муковисцидоза; под ред. М. Я. Студеникина, В. Чупича. - М.: Медицина, 1977. - 196 с.

3. Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. Проблемы и перспективы внедрения показателя QALY в отечественную педиатрию.. 2011. Т. 2. № 4. С. 90-93.

4. Альбицкий В.Ю., Винярская И.В., Черников В.В., Малыгина Л.В. Методологические подходы к оценке индекса QALY в педиатрической практике. Российский педиатрический журнал. 2011. № 5. С. 45-49.

5. Альбицкий В.Ю., Винярская И.В., Шувалова М.П. Современные подходы к оценке здоровья детей с использованием интегрального показателя QALY. Общественное здоровье и здравоохранение. 2010. № 4. С. 17-19.

6. Амелина Е.Л., Красовский С.А. Ингаляционный тобрамицин в лечении хронической синегнойной инфекции при муковисцидозе. Пульмонология. 2013. № 4. С. 109-114.

7. Бадриашвили Н.Р., Квачадзе И.М., Коробко Ю.А. и др. Клиническое значение изменений ультраструктуры и энергетической системы эритроцитов при муковисцидозе у детей. // Педиатрия. - 1987. - N.10. - С.43–48.

8. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В., Черников В.В., Устинова Н.В., Симонова О.И., Горинова Ю.В., Самсонова М.С. Создание и валидизация русской версии опросника для оценки утилитарных индексов в педиатрической практике. Педиатрическая фармакология. 2012. Т. 9. № 1. С. 6-8.

9. Болезни органов дыхания у детей // Под ред. С.В. Рачинского, В.К. Таточенко.- М.: Медицина, 1987.- С. 416-427.

10. Бушина М.Г. Распространенность и клинико-лабораторные особенности муковисцидоза у детей и подростков Оренбургского региона. автореф. дис. на соиск. учен. степ. кмн. — 2009, стр. 1-22.

11. Водовозова Э.В., Демерчан К.Г., Дубовой Р.М., Леденёва Л.Н., Петросян Г.Г., Саврасова Ю.С. Оценка физического развития, элементарного статуса и качества жизни детей, больных муковисцидозом. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2010. Т. 19. № 3. С. 14-15.

12. Волков И.К. Антибактериальная терапия детей, больных муковисцидозом: Автореф. дис. канд. мед.наук. М., 1986. - 23 с.

13. Волков И.К., Давыдова И.В. Пневмоторакс фатальное ли осложнение муковисцидоза? // Вопр. охраны материнства и детства. - 1990. - № 2. - С. 23–26.

14. Винярская И.В. Терлецкая Р.Н. Черников В.В. Соболева К.А. Разработка и валидация русскоязычной версии опросника HUI для педиатрической практики статья //Социальные аспекты здоровья населения (электронный журнал). 2015. - №2 (42).URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/670/30/lang,ru/

15. Девайкина М.Е. Динамика выживаемости и состояние качества жизни больных муковисцидозом под влиянием терапевтических комплексов и системы диспансерного наблюдения. Автореф. дис. на соиск. учен. степ. кмн. — 2003, стр. 1-24.

16. Заплетал А., Шаманек М. Эластичность легких и ее изменения при физиологических и патологических состояниях. В книге «актуальные проблемы педиатрии». Под редакцией М.Я. Студеникина, Й.Гоуштека. М.,Медицина,1978,с.366-380.

17. Капранов Н.И. Муковисцидоз - современное состояние проблемы // Седьмой национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме. - М., 1997. - С.203.

18. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Никонова В.С. Опыт амбулаторного применения ингаляционных антибиотиков у пациентов с муковисцидозом и синегнойной инфекцией. Лечебное дело. 2010. № 3. С. 35-40.

19. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Симонова О.И. и др. Муковисцидоз (Современные достижения и проблемы) // Метод. рек-ции, издание второе, дополненное. М., 1997.- 62 с.

20. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. и др. Муковисцидоз (Современные достижения и актуальные проблемы) // Метод. рек-ции, издание четвертое, дополненное. М., 2011.- 18 с

21. Капранов Н.И., Турина И.Е. Прогноз муковисцидоза у детей \\ Педиатрия. - 1984. - С.21–22.

22. Каширская Н., Капранов Н., Никонова В. Ингаляционная лекарственная терапия больных муковисцидозом. Врач. 2010. № 3. С. 10-15.

23. Лазарева А.В., Симонова О.И., Катосова Л.К., Чистякова В.П. Клинико-бактериологическая эффективность применения ингаляционной формы тобрамицина у детей с муковисцидозом. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2010. Т. 19. № 3. С. 37-38.

24. Леднева В.С., Ульянова Л.В., Неретина А.Ф., Савенко И.Л. Анализ использования ингаляционного метода введения современных аминогликозидов в лечении больных муковисцидозом. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2013. Т. 12. № 2. С. 482-485.

25. Леонов С.А., Сон И.М., Ермаков С.П., Девишев Р.И. Оценка экономических потерь здоровья населения на основе глобального бремени болезней DALY и эффективности затрат по всем видам медицинской помощи с использованием показателя QALY. Менеджер здравоохранения. 2011. № 6. С. 14-28.

26. Лукина О.Ф. Клинико-функциональная характеристика рестриктивного синдрома при хронических бронхолегочных заболеваниях у детей. Автореф. дисс. канд. мед. наук. - М., 1981

27. Лукина О.Ф. Особенности нарушения функции легких при муковисцидозе у детей; Муковисцидоз // Под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской.- М.: Медпрактика-М, 2014.- С.229-233

28. Мановицкая Н.В., Бородина Г.Л. Эпидемиология муковисцидоза у взрослых в Республике Беларусь. Медицинский журнал. 2014. № 2 (48). С. 79-83.

29. Мосейко Е.Е. Оценка социальных и экономических потерь российского общества вследствие низкого уровня накопления капитала здоровья: методика

QALY/DALY. Управление экономическими системами: электронный научный журнал. 2013. № 53 (5). С. 34.

30. Муковисцидоз у детей: Монография/ С.В. Рачинский, В.К. Таточенко, Н.И. Капранов. − Москва. Медицина, 1974. − 167 с.

31. Муковисцидоз: Монография/ Н.И. Капранов, Н.Ю.Каширская − Москва. МЕДПРАКТИКА-М, 2014. − 11 с.

32. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. Метод.рекомендации. Издание второе (первое 2001) переработанное, дополненное/Капранов Н.И.,Каширская Н.Ю.,Воронкова А.Ю. и др.М.:2005.-109с.

33. Мурзабаева С.Ш. Оптимизация медико-генетической службы Республики Башкортостан. автореф. дис. на соиск. учен. степ. дмн. — 2010, стр. 1-42.

34. Нисевич Л.Л., Середа Е.В., Селютина Н.С., Кригер О.В., Никишцев И.Н., Агошкова Н.Л. Вирусные инфекции у детей с муковисцидозом. Педиатрическая фармакология. 2011. Т. 8. № 2. С. 43-48.

35. Ниязова М.Х., Капранов Н.И., Макацария А.Д. Клиническое значение нарушений гемостаза у детей, больных хронической пневмонией и муковисцидозом // Педиатрия. 1989. - № 2. - С. 27–30.

36. Орлов А.В., Никитина М.И., Игнатьева М.Н., Хват С.В. Опыт применения тобрамицина для ингаляций у детей с муковисцидозом. Педиатрическая фармакология. 2012. Т. 9. № 1. С. 125-126.

37. Павлинова Е.Б., Мингаирова А.Г., Сафонова Т.И., Корнеева Т.Ю. Оценка эффективности современной муколитической терапии у детей, больных муковисцидозом (двухлетний опыт применения дорназы альфа). Вопросы современной педиатрии. 2007. Т. 6. № 2. С. 102-106.

38. Петросян А.А. Фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов в течении хронических бронхолегочных болезней и муковисцидозе у детей: Автореф. дис.. канд. мед. наук. М., 1985. - 20 с.

39. Постников С.С. Сравнительная эффективность и безопасность монофторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин, перфлоксацин) в проблеме

лечения и профилактики жизнеугрожающих инфекций у детей, больных муковисцидозом. диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Государственное учреждение "Научно-исследовательский институт детской гематологии". Москва, 2003

40. Радионович А.М., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Клиническое значение субингибирующих доз азитромицина в лечении хронического бронхолегочного процесса у детей, больных муковисцидозом. Вопросы современной педиатрии. 2006. №8. С. 767.

41. Рачинский С.В., Капранов Н.И., Артамонов Р.Г. Бронхиты у детей. Л.: Медицина, 1978. - 211 с.

42. Рукавичкин Д.В. Клинико-генотипический полиморфизм муковисцидоза среди населения Краснодарского края. автореф. дис. на соиск. учен. степ. кмн. — 2007, стр. 1-24.

43. Семыкин С.Ю. Эффективность и безопасность применения ципрофлоксацина при лечении обострений бронхолегочного процесса у детей муковисцидозом. автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Москва, 2002.

44. Сергиенко Д.Ф., Башкина О.А., Галимзянов Х.М. Влияние мутаций гена CAEK на течение муковисцидоза у детей. Фарматека. 2010. № 18-19. С. 70-72.

45. Сергиенко Д.Ф., Башкина О.А., Галимзянов Х.М., Янкина Г.Н., Шашина М.С. Особенности цитокиноопосредованного воспаления у детей с муковисцидозом при хронической колонизации бронхиального дерева Pseudomonas Aeruginosa. Астраханский медицинский журнал. 2011. Т. 6. № 1. С. 109-112.

46. Сергиенко Д.Ф., Галимзянов Х.М., Башкина О.А. Особенности цитокиноопосредованного воспаления у детей с муковисцидозом при хронической колонизации бронхиального дерева Pseudomonas Aeruginosa. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2012. № 4 (44). С. 77-79.

47. Середа Е.В., Рачинский С.В., Таточенко В.К. и др. Современные принципы антибактериальной терапии бронхолегочных заболеваний у детей // Вестник АМН СССР. 1985. - № 6. - С.56–60.

48. Сероклинов В.Н. Частота, распространенность и клинико-генетическая характеристика муковисцидоза у детей в Алтайском крае. Автореф. дис. на соиск. учен. степ. к.м.н. — 2004, стр. 1-24.

49. Симонова О.И., Лазарева А.В., Горинова Ю.В. Первичный высев Pseudomonas Aeruginosa при муковисцидозе – не приговор для больного. Российский педиатрический журнал, 2009.-N 4.-С.60-63.

50. Симонова О.И., Соловьева Ю.В., Васильева Е.М. Муколитик с противовоспалительными свойствами для детей с муковисцидозом: дорназа альфа. Педиатрическая фармакология. 2012. Т. 9. № 6. С. 85-90.

51. Симонова О.И., Чистякова О.И., Лазарева А.В., Катосова Л.К. Ингаляционные антибиотики – залог контроля над инфекцией у детей с муковисцидозом. Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10. № 3. С. 119-123.

52. Симонова О.И. Муковисцидоз, Глава 9.1 Кинезетерапия // Под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю.Каширской - М.: Медпрактика-М, 2014.- С. 391.

53. Степанова А.А., Абрукова А.В., Саваскина Е.Н., Поляков А.В. Мутация P.E92K – основная причина муковисцидоза у чувашей. Генетика. 2012. Т. 48. № 7. С. 863.

54. Студеникин М.Я., Сербин В.И. Сердечная недостаточность у детей. Акад. мед.наук СССР. - М.: Медицина, 1984. - 256 с.

55. Таточенко В.К., Болезни органов дыхания у детей // Практическое руководство, издание новое, дополненное - М.: Педиатр 2012.- 38 с.

56. Успенская И.Д., Егорова С.В., Бейер Л.В., Горник С.М., Глушкова О.А., Ерзутова М.В., Сыресина О.В. Стандарт помощи и качество жизни больных муковисцидозом. Медицинский альманах. 2008. № 4. С. 11-14.

57. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с кистозным фиброзом (муковисцидозом) под ред. А.А. Баранова, 2015. МЗ РФ

58. Черников В.В., Красовский С.А. Новый шаг в улучшении качества жизни больных муковисцидозом: тобрамицин для ингаляционного введения. Педиатрическая фармакология. 2012. Т. 9. № 5. С. 86-90.

59. Чистый А.Г. Качество жизни детей с муковисцидозом как критерий состояния их здоровья. Медицинский журнал. 2013. № 4 (46). С. 114-119.

60. Шабалова Л.А., Румянцев В.Г. и др. Синегнойная инфекция при муковисцидозе // Смешанные инфекции у детей. Л., 1980. - С. 101–106.

61. Шадрина В. В., Региональные особенности муковисцидоза у детей в Пермском крае. Автореф. дис. на соиск. учен. степ. кмн. — 2007, с.1-24.

62. Ширяева И.С. Нарушения функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом/ И.С. Ширяева, Н.И.Капранов// Вопр. охраны материнства и детства.-1978.-№11. - С.82.

63. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Литвиненко М.М. QALY: история, методология и будущее метода. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2010. Т. 3. № 1. С. 7-11.

64. Ягудина Р.И., Сороковиков И.В. Методология проведения анализа «затраты-полезность» при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика. 2012; 5(2): 9-12

65. 2011 Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Registry 2009 Annual Data Report. Bethesda, MD. http://www.cff.org/UploadedFiles/ research/ClinicalResearch/Patient-Registry-Report-2009.pdf.

66. Abbott J, Hart A. Measuring and reporting quality of life outcomes in clinical trials in cystic fibrosis: a critical review. Health Qual Life Outcomes 2005;3:19 (http://www.hqlo.com/contents/13/11/19).

67. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Dunitz JM, Durie PR, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. N Engl J Med. - 2010;363:1991–2003.

68. Alipour M, Suntres ZE, Halwani M, Azghani AO, Omri A. Activity and interactions of liposomal antibiotics in presence of polyanions and sputum of patients with cystic fibrosis. PLoS One. – 2009. - 28; 4(5): 5724.

69. Altes T, Johnson MA, Miller GW, Mugler JP, Flors L, Mata J, et al. Hyperpolarized gasMRI of Ivacaftor therapy in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTRmutation. Pediatr Pulmonol 2012;Suppl. 35:291.

70. Andersen D.H. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study. Am J Dis Child 1938; 56: 344–399.

71. Andersen D.H., Hodges R.G. Celiac syndrome. V. Genetics of cystic fibrosis of the pancreas with a consideration of the etiology. Am. J. Dis. Child. – 1946. - 72: 62–80.

72. Armstrong DS,Grimwood K., Carlin JV,et al. Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:1197-1204

73. Baars RM, Atherton CI, Koopman HM, Bullinger M, Power M. The European DISABKIDS project: development of seven conditionspecific modules to measure health related quality of life in children and adolescents. Health Qual Life Outcomes 2005;3:70.

74. Bakker EM, Tiddens HA. Pharmacology, clinical efficacy and safety of recombinant human DNase in cystic fibrosis. Expert Rev Respir Med. 2007 Dec;1(3):317-29.

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

76. Bilton D, Daviskas E, Anderson SD, Kolbe J, King G, Stirling RG, et al. Phase 3randomized study of the efficacy and safety of inhaled dry powder manni-tol for the symptomatic treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis. Chest2013;144:215–25.

77. Bleichrodt H, Johannesson M. The validity of QALYS: an experimental test of constant proportional trade-off and utility independence. Medical Decision Making. – 1996. - 17: 21–32.

78. Boucher RC. Cystic fibrosis: a disease of vulnerability to airway surface dehydration.Trends Mol Med 2007;13:231–40.

79. Boyle M, Torrance GW, Sinclair JC, Horwood SP. Economic evaluation of neonatal intensive care of very-low birth-weight infants. New England Journal of Medicine. – 1996. - 308: 1330–1337.

80. Briel M, Greger R, Kunzelmann K. Cl-transport by cystic fibrosis transmembraneconductance regulator (CFTR) contributes to the inhibition of epithelial Na+channels (ENaCs) in Xenopus oocytes co-expressing CFTR and ENaC. J Physiol. - 1998;508(Pt 3):825–36.

81. Britto MT, Kotagal UR, Hornung RW, et al. Impact of recent pulmonary exacerbations on quality of life in patients with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2004; 37:165–171.

82. Burgel PR, Montani D, Danel C, Dusser DJ, Nadel JA. A morphometric study of mucinsand small airway plugging in cystic fibrosis. Thorax 2007;62:153–61.

83. Button B, Cai LH, Ehre C, Kesimer M, Hill DB, Sheehan JK, et al. A periciliary brushpromotes the lung health by separating the mucus layer from airway epithelia.Science 2012;337:937–41.

84. Cadman D, Goldsmith C, Bashim P. Values, preferences, and decisions in the care of children with developmental disabilities. Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics. – 1984. - 5: 60–64.

85. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Guidelines for Economic Evaluation of Pharmaceuticals. Ottawa, Canada: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. – 1997.

86. Casier A, Goubert L, Theunis M, Huse D, De Baets F, Matthys D, Crombez G. Acceptance and well-being in adolescents and young adults with cystic fibrosis: a prospective study. J Pediatr Psychol. 2011;36(4):476-87.

87. Celli J, Gregor B, Turner B, Afdhal NH, Bansil R, Erramilli S. Viscoelastic propertiesand dynamics of porcine gastric mucin. Biomacromolecules 2005;6:1329–33.

88. Chen EY, Yang N, Quinton PM, Chin WC. A new role for bicarbonate in mucus for-mation. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2010;299:L542–9.

89. Cheng K, Smyth RL, Govan JR et al. Spread of beta-lactam resistant Pseudomonas aeruginosa in a cystic fibrosis clinic. Lancet. – 1996. – 348 (9028): 639–42

90. Cohen MA, Ribeiro MA, Ribeiro AF, Ribeiro JD, Morcillo AM. Quality of life assessment in patients with cystic fibosis by means of the Cystic Fibrosis Questionniare. J Brazilian Pneumol. 2011;37(2):184-192.

91. Connolly M, Johnson JA. Measuring quality of life in paediatric patients. Pharmaeconomics. – 1999. - 16: 605–625.

92. Cookson R, Dolan P: Public views on health care rationing: a group discussion study. Health Policy 1999, 49:63–74.

93. Cooper JL, Quinton PM, Ballard ST. Mucociliary transport in porcine trachea: differ-ential effects of inhibiting chloride and bicarbonate secretion. Am J Physiol LungCell Mol Physiol 2013;304:L184–90.

94. Couet W, Grégoire N, Marchand S, Mimoz O. Colistin pharmacokinetics: the fog is lifting. Clin Microbiol Infect. – 2012. - 18(1):30–39.

95. Cramer N, Wiehlmann L, Ciofu O, Tamm S, Høiby N, Tümmler B. Molecular epidemiology of chronic Pseudomonas aeruginosa airway infections in cystic fibrosis. PLoS One. 2012;7(11):e50731.

96. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry Annual Data Report. Cystic Fibrosis Foundation: Bethesda, MD. – 2008.

97. Cystic Fibrosis in Australia (2008) 11th Annual Report from the Australian Cystic Fibrosis Data Registry. Cystic Fibrosis in Australia: Sydney, Australia.

98. David Feeny. The Health Utilities Index: A Tool for Assesing Health Benefits//Patient Reported outcomes.2005;34:2-6.

99. Davies JC, Alton EWFW, Bush A. Cystic fibrosis. BMJ. – 2007. - 335: 1255–1259.

100. Daviskas E, Anderson SD, Jaques A, Charlton B. Inhaled mannitol improves the hydra-tion and surface properties of sputum in patients with cystic fibrosis. Chest2010;137:861–8.

101. Dellon EP, Donaldson SH, Johnson R, Davis SD. Safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in young children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2008; 43:1100–1106.

102. Dill EJ, Dawson R, Sellers DE, Robinson WM, Sawicki GS. Longitudinal trends in health-related quality of life in adults with cystic fibrosis. Chest. 2013;144(3):981-9.

103. Donadio F, Morelli V, Salcuni AS, et al. Role of adrenal gland scintigraphy in patients with subclinical hypercortisolism and incidentally discovered adrenal mass. J Endocrinol Invest 2009;32(7):576–80.

104. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, Knowles MR, Tarran R, Boucher RC. Mucusclearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. N Engl J Q5Med 2006;354:241–50.

105. Donaldson SH, Zeman K, Laube B, Corcoran T, Locke LW, Pilewski J, et al. Effect ofIvacaftor on mucociliary clearance and mucus rheology in patients with G551D-CFTR mutation. Pediatr Pulmonol 2013;Suppl. 36.

106. Doring G., Conway S.P., Heijerman H.G.M., Hodson M.E., Hoiby N., Smyth A., Town D.J.Eur Respir Journal 2000;16:749-767

107. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 2nd edition. Oxford Medical Publications: Oxford; 1997.

108. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL: Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd edition. New York: Oxford University Press; 2005.

109. Dudley MN, Loutit J, Griffith DC. Aerosol antibiotics: considerations in pharmacological and clinical evaluation. Curr Opin Biotechnol. – 2008. - 19(6):637–643.

110. Eitan Kerem, Steven Conway, Stuart Elborn, Harry Heijerman, journal of cystic fibrosis,4(2005),7-26

111. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, et al. A controlledtrial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. NEngl J Med 2006;354:229–40.

112. Essink-Bot ML, Krabbe PF, Bonsel GJ, Aaronson NK. An empirical comparison of four generic health status measures. The Nottingham Health Profile, the Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey, the COOP/WONCA charts, and the EuroQol instrument. Med Care 1997;35(5):522–37.

113. European cystic fibrosis society standards of care working group. Best practice guidelines, в редакции Alan R Smyth, Scott Bell (https://www.ecfs.eu/ecfs-standards-care/introduction, 2014.

114. Eun-Jeong Kang, Su-Kyuong ko. A catalog of EQ-5D Utility Weight for chronic Disease among Noninstitutionalized Community Residents in Korea//Value in Health. 2009;12: 114-117

115. Fanshel S, Bush JW. A health-status index and its application to health-services outcomes. Operations Research. – 1970. - 18: 1021–66.

116. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. J Cyst Fibros. 2008 Sep;7(5):450-3.

117. Faruqi S, McCreanor J, Moon T, Meigh R, Morice AH. Fosfomycin for Pseudomonas-related exacerbations of cystic fibrosis. Int J Antimicrob Agents. - 2008. - 32(5):461–463.

118. Feeny D, Blanchard C, Mahon JL, Bourne R, Rorabeck C, Stitt L, et al. Comparing community preference-based and direct standard gamble utility scores: Evidence from elective total hip arthroplasty. International Journal of Technology Assessment in Health Care. – 2003. - 19: 362–372.

119. Feeny D, Furlong W, Barr RD. Multiattribute approach to the assessment of health-related quality of life: Health utilities index. Medical and Pediatric Oncology (Suppl 1). – 1998. - 54–59.

120. Feeny D., Furlong W., Torrance G. W. et al. Multi-Attribute and Single Attribute Utility Functions for the Health Utilities Index Mark 3 System. Medical Care. 2002; 40 (2): 113–128.

121. Ferec C, Cutting GR. Assessing the disease-liability of mutations in CFTR. Cold SpringHarb Perspect Med 2012;2:a009480.

122. Finkelstein J. Methods, models and measures of health-related quality of life for children and adolescents., Measuring Health-Related Quality of Life in Children and Adolescents. London, UK: Lawrence Erlbaum Associates Publishers. – 1998.

123. Fox-Rushby J, Hanson K. Calculating and presenting disability adjusted life years (DALYs) in cost-effectiveness analysis. Health Policy and Planning. – 2001. - 16: 326–31.

124. Gee L, Abbott J, Conway SP, Etherington C, Webb AK. Development of a disease specific health related quality of life measure for adults and adolescents with cystic fibrosis. Thorax 2000;55(11):946–54.

125. Geller DE. Aerosol antibiotics in cystic fibrosis. Respir Care. – 2009. - 54(5): 658–669.

126. Georgiades P, Pudney PD, Thornton DJ, Waigh T. Particle tracking microrheology of Q6purified gastrointestinal mucins. Biopolymers 2013.

127. Gerard K. Cost-utility in practice: a policy maker's guide to the state of the art. Health Policy. – 1992. - 21: 249–79.

128. Gibbs G.E., Bostick W.L., Smith P.M. Incomplete pancreatic deficiency in cystic fibrosis of the pancreas. J Pediatr. 1950;37(3):320–325.

129. Gibson L.E., Cooke R.E. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine iontophoresis. Pediatrics. – 1959. - 23, 545–549.

130. Gold MR, Patrick DL, Torrance GW, Fryback DG, Hadorn DC, Kamlet MS, Daniels N, Weinstein MC: Identifying and valuing outcomes. In Costeffectiveness in health and medicine. Edited by Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. New York: Oxford University Press; 1996:82–134.

131. Gold MR, Siegel JE, Russell LB et al. Cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford University Press. – 1996.

132. Goldbeck L, Schmitz TG, Henrich G, Herschbach P. Questions on life satisfaction for adolescents and adults with cystic fibrosis: development of a disease-specific questionnaire. Chest 2003;123(1):42–48.

133. Goldbeck L, Schmitz TG. Comparison of three generic questionnaires measuring quality of life in adolescents and adults with cystic fibrosis: the 36-item short form health survey, the quality of life profile for chronic diseases, and the questions on life satisfaction. Qual Life Res 2001;10(1):23–36.

134. Gregory RJ, Cheng SH, Rich DP, Marshall J, Paul S, Hehir K, et al. Expression andcharacterization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator.Nature 1990;347:382–386.

135. Griesenbach U, Geddes DM, Alton EW. Update on gene therapy for cystic fibrosis.Curr Opin Mol Ther 2003;5:489–94.

136. Grinwis ME, Sibley CD, Parkins MD, Eshaghurshan CS, Rabin HR, Surette MG. Macrolide and clindamycin resistance in Streptococcus milleri group isolates from the airways of cystic fibrosis patients. Antimicrob Agents Chemother. – 2010. - 54(7):2823–2829.

137. Hadorn B, Zoppi G, Shmerling DH, Prader A, McIntyre I, Anderson CM. Quantitativeassessment of exocrine pancreatic function in infants and children. J Pediatr1968;73:39–50.

138. Hanulik V, Webber MA, Holy O, Roterva M, Kolar M. Epidemiology of Burkholderia multivorans strains obtained from non-cystic fibrosis patients isolated in large hospitals across the Czech Republic. J Hosp Infect. 2014 Jan;86(1):74-5.

139. Havermans T, Colpaert K, Vanharen L, Dupont LJ. Health related quality of life in cystic fibrosis: To work or not to work? J Cyst Fibros. 2009;8(3):218-23.

140. Hegarty M, Macdonald J, Watter P, Wilson C. Quality of life in young people with cystic fibrosis: effects of hospitalization, age and gender, and differences in parent/child perceptions. Child Care Health Dev. 2009 Jul;35(4):462-8.

141. Henry B, Aussage P, Grosskopf C, Goehrs JM. Development of the Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ) for assessing quality of life in pediatric and adult patients. Qual Life Res 2003;12(1):63–76.

142. Hilliard TN, Sukhani S, Francis J et al. Bronchoscopy following diagnosis with cystic fibrosis. Arch Dis Child. – 2007. - 92(10): 898–899.

143. Hodson M.E., Geddes D.M. Cystic Fibrosis // Chapman and Hall. USA, New York-London, 1995.- P. 347-357, 439.

144. Horsman J, Furlong W, Feeny D, Torrance G. The Health Utilities Index (HUI): Concepts, measurement properties and applications. Health Qual Life Outcomes. – 2003. - 1: 1–13.

145. Horsman J., Furlong W., Feeny D. et al. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2003; 1: 1–13.

146. Ibrahim BM, Tsifansky MD, Yang Y, Yeo Y. Challenges and advances in the development of inhalable drug formulations for cystic fibrosis lung disease. Expert Opin Drug Deliv. – 2011. - 8(4):451–466.

147. Jacobs P, Bachynsky J, Baladi JF. A comparative review of pharmacoeconomic guidelines. Pharmaeconomics. – 1995. - 8: 182–189.

148. Jenney ME, Campbell S. Measuring quality of life. Arch Dis Child 1997;77(4):347–50.

149. Kapiriri L, Norheim OF: Criteria for priority-setting in health care in Uganda: exploration of stakeholders' values. Bull World Health Organ 2004, 82:172–179.

150. Kargul J, Irminger-Finger I. Cystic fibrosis: From a single gene to complex pathophysiology. Int J Biochem Cell Biol. 2014.

151. Klijn PH, van Stel HF, Quittner AL et al. Validation of the Dutch cystic fibrosis questionnaire (CFQ) in adolescents and adults. J Cyst Fibros 2004;3(1):29–36.

152. Kreda SM, Davis CW, Rose MC. CFTR, mucins, and mucus obstruction in cystic fibrosis.Cold Spring Harb Perspect Med 2012;2:a009589.

153. Khan TZ, Wagener JS, Bost T, MartinezJ Accurso FJ, Riches DWH. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:1075-1082

154. Landgraf JM, Abetz L, Ware JE. The CHQ user's manual. Boston: The Health Institute, New England Medical Center, 1996.

155. Landgraf JM, Maunsell E, Speechley KN, Bullinger M, Campbell S, Abetz L, et al. Canadian-French, German and UK versions of the Child Health Questionnaire: methodology and preliminary item scaling results. Qual Life Res 1998;7(5):433–45.

156. Landgraf JM. Measuring pediatric outcomes in applied clinical settings: an update about the Child Health Questionnaire (CHQ). Qual Life Newsletter MAPI Research Institute 1999;23:5–6.

157. Le Brun PPH, de Boer AH, Mannes GPM et al. Dry powder inhalation of antibiotics in cystic fibrosis therapy: part 2: inhalation of a novel colistin dry powder formulation: a feasibility study in healthy volunteers and patients. Eur J Pharm Biopharm. – 2002. - 54(1):25–32.

158. Le Conte p,Potel G, Peltier P, et al. Lung distribution and pharmacokinetics of aerosol tobramycin. Am Rew Respire Dis 1993;147:1279-1282

159. Loomes G, McKenzie L. The use of QALYs in health care decision-making. Social Science and Medicine. – 1989. - 28: 229–308.

160. Malmberg EK, Noaksson KA, Phillipson M, Johansson ME, Hinojosa-Kurtzberg M,Holm L, et al. Increased levels of mucins in the cystic fibrosis mouse smallintestine, and modulator effects of the Muc1 mucin expression. Am J PhysiolGastrointest Liver Physiol 2006;291:G203–10.

161. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. Lancet2003;361:1671–6.

162. McPake B, Kumaranayake L, Normand C. Health economics. An international perspective. London: Routledge. – 2002.

163. Meers P, Neville M, Malinin V et al. Biofilm penetration, triggered release and in vivo activity of inhaled liposomal amikacin in chronic Pseudomonas aeruginosa lung infections. J Antimicrob Chemother. – 2008. - 61(4): 859–868.

164. Mehrez A, Gafni A. Quality adjusted life years, utility theory, and healthy years equivalents. Medical Decision Making. – 1989. - 9: 142–9.

165. Michael S.Y., Maria T. Britto, RobertW.Wilmott, R.Kotagal etc. Health Values of Adolescents with cystic fibrosis// The Journal of Pediatrics, 2003;pp.133-140

166. Modi AC, Lim CS, Driscoll KA, et al. 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.

167. Modi AC, Quittner AL. Validation of a disease-specific measure of health-related quality of life for children with cystic fibrosis. J Pediatr Psychol 2003; 28(8): 535–545.

168. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009;6(7):e1000097.

169. Moher D, Schulz KF, Altman D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. JAMA 2001;285(15):1987–91 (http://www.consortstatement. org/revisedstatement.htm).

170. Morrow RH, Hyder AA, Murray CJ, Lopez AD. Measuring the burden of disease. Lancet 1998;352(9143):1859–61.

171. Murray C. Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years. Bulletin of the World Health Organization. – 1994. - 72: 429–45.

172. Murray TS, Egan M, Kazmierczak BI. Pseudomonas aeruginosa chronic colonization in cystic fibrosis patients. Curr Opin Pediatr. – 2007. - 19: 83–8

173. Myamoto JM, Eraker SA. Parameter estim for a QALY utility model. Medical Decision Making. – 1985. - 5: 191–213.

174. Nakamura C.T., Ng G.Y., Katona D.R., Witmer J.C., Keens T.G. Respiratory muscle strength increases during acute hospitalization in cystic fibrosis patients // The 12th Annual North American CF Conference, Canada, Montreal, 1998.- P. 411.

175. Nash EF, Stephenson A, Ratjen F, Tullis E. Nebulized and oral thiol derivatives for pul-monary disease in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD007168.

176. Norkina O, Burnett TG, De Lisle RC. Bacterial overgrowth in the cystic fibrosis trans-membrane conductance regulator null mouse small intestine. Infect Immun2004a;72:6040–9.

177. Oliveira MS, Prado GVB, Costa SF, Grinbaum RS, Levin AS. Polymyxin B and colistimethate are comparable as to efficacy and renal toxicity. Diagn Microbiol Infect Dis. – 2009. - 65(4):431–434.

178. Pal DK. Quality of life assessment in children: a review of conceptual and methodological issues in multidimensional health status measures. J Epidemiol Commun Health 1996;50: 391–396.

179. Patrick DL, Erickson P: Health Status And Health Policy. Oxford University Press: New York, NY; 1993.

180. Pausjensen A. The role of the economic analysis in the decision making process at the Drug Quality and Therapeutics Committee of Ontario. Toronto, Canada: University of Toronto. – 2000.

181. Pezzulo AA, Tang XX, Hoegger MJ, Alaiwa MH, Ramachandran S, Moninger TO, et al.Reduced airway surface pH impairs bacterial killing in the porcine cystic fibrosislung. Nature 2012;487:109–13.

182. Platten MJ, Newman E, Quayle E. Self-esteem and its relationship to mental health and quality of life in adults with cystic fibrosis. J Clin Psychol Med Settings. 2013;20(3):392-9.

183. Pliskin JS, Shepard DS, Weinstein MC. Utility functions for life years and health status. Operations Research. – 1980. - 28: 206–24.

184. Puchelle E, Bajolet O, Abely M. Airway mucus in cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev. - 2002;3:115–9.

185. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. J Pediatr 2001; 139:813–820.

186. Quinton P.M. Human Genetics. What is good about cystic fibrosis? / P. M. Quinton // Curr. Biol. – 1994. – V. 4. – P. 742–743.

187. Quinton PM. Cystic fibrosis: impaired bicarbonate secretion and mucoviscidosis.Lancet 2008;372:415–7.

188. Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous M. Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. Chest 2005;128(4):2347–2354.

189. Quittner AL, Buu A. The effects of tobramycin solution for inhalation on global ratings of quality of life in patients with cystic fibrosis and Pseudomonas aeruginosa infection. Pediatr Pulmonol 2002; 33:269–276.

190. Quittner AL, Modi A, Cruz I. Systematic review of health-related quality of life measures for children with respiratory conditions. Paediatr Resp Rev 2008; 9:220–232.

191. Quittner AL, Sawicki GS, McMullen A, Rasouliyan L, Pasta DJ, Yegin A, Konstan MW. Erratum to: Psychometric evaluation of the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised in a national, US sample. Qual Life Res. 2012;21(7):1279-90.

192. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, et al. A CFTRpotentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. N Engl JMed 2011;365:1663–72.

193. Ravens-Sieberer U, Bullinger M. Assessing health-related quality of life in chronically ill children with the German KINDL: first psychometric and content analytical results. Qual Life Res 1998;7(5):399–407.

194. Reid CJ, Hyde K, Ho SB, Harris A. Cystic fibrosis of the pancreas: involvement of MUC6mucin in obstruction of pancreatic ducts. Mol Med 1997;3:403–11.

195. Retsch-Bogart GZ, Burns JL, Otto KL, et al. A phase 2 study of aztreonam lysine for inhalation to treat patients with cystic fibrosis and Pseudomonas aeruginosa infection. Pediatr Pulmonol 2008; 43:47–58.

196. Riekert K, Bartlett SJ, Boyle MP, Krishnan J, Rand CS. The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. Chest. 2007;132(1):231-7.

197. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identifica-tion of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementaryDNA. Science 1989;245:1066–73.

198. Robinson TE, Gris ML, Zhu HJ, et al. Dornase alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease: a quantitative analysis. Chest 2005; 128:2327–2335.

199. Rose LM, Neale R. Development of the first inhaled antibiotic for the treatment of cystic fibrosis. Sci Transl Med. – 2010. - 2(63):63.

200. Rosenbaum P, Saigal S. Measuring Health-Related Quality of Life in Pediatric Populations: Conceptual Issues, Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials. Philadephia, USA: Lippincott-Raven Publishers. – 1996.

201. Rowntree RK, Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. Ann Hum Genet. 2003 Sep;67(Pt 5):471-85.

202. Rozov T, de Oliveira VZ, Santana MA, et al. Dornase alfa improves the healthrelated quality of life among Brazilian patients with cystic fibrosis: a one year prospective study. Ped Pulmonol 2010; 45:874–882.

203. Sabet M, Miller CE, Nolan TG et al. Efficacy of aerosol MP-376, a levofloxacin inhalation solution, in models of mouse lung infection due to Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother. – 2009. - 53(9): 3923–3928.

204. Sabik LM, Lie RK: Priority setting in health care: lessons from the experiences of eight countries. Int J Equity Health 2008, 7:4.

205. Sagel SD, Gibson RL, Emerson J et al. Impact of Pseudomonas and Staphylococcus infection on inflammation and clinical status in young children with cystic fibrosis. J Pediatr. – 2009. - 154(2): 162–163.

206. Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M et al. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. Am J Respir Crit Care Med. – 2010. - 182(5): 627–32

207. Sant'Agnese di P.A. Abnormal electrolyted composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas / P. A. di Sant'Agnese, R. Darling, G. Perera, E. Shea // Pediatrics. – 1953. – N. 12. – P. 549–551.

208. Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. Associations between illness perceptions and healthrelated quality of life in adults with cystic fibrosis. J Psychosom Res. 2011;70(2):161-7.

209. Sawicki GS, Signorovitch JE, Zhang J, Latremouille-Viau D, von Wartburg M, Wu EQ, Shi L. Reduced mortality in cystic fibrosis patients treated with tobramycin inhalation solution. Pediatr Pulmonol. – 2012. - 47(1):44–52.

210. Sheppard MN The pathology of Cystic Fibrosis.In:Hodson ME, Geddes D, eds Cystic Fibrosis.London, Chapman and Hall, 1995 pp,131-149

211. Sintim HO, Smith JAI, Wang J, Nakayama S, Yan L. Paradigm shift in discovering next-generation anti-infective agents: targeting quorum sensing, c-di-GMP signaling and biofilm formation in bacteria with small molecules. Future Med Chem. – 2010. - 2(6): 1005–1035.

212. Stafler P, Davies JC, Balfour-Lynn IM, Rosenthal M, Bush A. Bronchoscopy in cystic fibrosis infants diagnosed by newborn screening. Pediatr Pulmonol. – 2011. - 46(7): 696–700.

213. Stein RE, Jessop DJ. Functional status II(R). A measure of child health status. Med Care 1990;28(11):1041–1055.

214. Stockmann C, Sherwin CMT, Zobell JT, Young DC, Waters CD, Spigarelli MG, Ampofo K. Optimization of antipseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: III. fluoroquinolones. Pediatr Pulmonol. – 2013. - 48(3):211–220.

215. Smith AL, Ramsey BW Hedges DL, et al Safety of aerosol tobramycin admistration for 3 month to patients with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1989:7:265-271.

216. Szaff M, Hoiby N, Flensborg EW. Frequent antibiotic therapy improves survival of cystic fibrosis patients with chronic pseudomonas aeruginosa infection. Acta Paediatr 2008; 72:651–657.

217. Tam J, Nash EF, Ratjen F, Tullis E, Stephenson A. Nebulized and oral thiol deriva-tives for pulmonary disease in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. - 2013;7:CD007168.

218. Tanner J. Growth as a monitor of nutritional status // Proceeding of the Nutritional society, 1976.- №35.- S. 315-322

219. Tappenden P, Harnan S, Uttley L et al. The cost effectiveness of dry powder antibiotics for the treatment of Pseudomonas aeruginosa in patients with cystic fibrosis. Pharmacoeconomics. 2014 Feb;32(2):159-72.

220. Targett K, Bourke S, Nash E, Murphy E, Ayres J, Devereux G. Employment in adults with cystic fibrosis. Occup Med (Lond). 2014;64(2):87-94.

221. 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(42): 35751–35759.

222. Torrance G, Boyle MH, Horwood SP, Sinclair JC. Economic evaluation of neonatal intensive care units. Critical Care Medicine. – 1982b. - 10: 69–70.

223. Torrance G, Boyle MH, Horwood SP. Application of multi-attribute utility theory to measure social preference for health states. Operations Research. – 1982a. - 30: 1043–1069.

224. Torrance G. W., Feeny D., Furlong W. et al. Multiattribute Utility Function for a Comprehensive Health Status Classification System: Health Utilities Index Mark 2. Medical Care. 1996; 34 (7): 702–722.

225. Torrance GW, Thomas WH, Sackett DL. A utility maximization model for the evaluation of health care programs. Health Services Research. – 1972. - 7: 118–33.

226. Torrance GW. A generalized cost-effectiveness model for the evaluation of health programs. Research report 101. Hamilton, Ontario: McMaster University, Faculty of Business. – 1970.

227. Tsui LC. The spectrum of cystic fibrosis mutations. Trends Genet. 1992;8(11):392-8.

228. van der Giessen LJ, Gosselink R, Hop WC, Tiddens HA. Recombinant human DNase nebulisation in children with cystic fibrosis: before bedtime or after waking up? Eur Respir J. 2007 Oct;30(4):763-8.

229. Uchmanowicz I, Jankowska-Polańska B, Wleklik M, Rosinczuk-Tonderys J, Dębska G. Health-related quality of life of patients with cystic fibrosis assessed by the SF-36 questionnaire. Pneumonol Alergol Pol. 2014;82(1):10-7.

230. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PD, Burton B, Cao D, Neuberger T, et al. Rescueof CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. ProcNatl Acad Sci U S A 2009;106:18825–30.

231. Van Westreenen M, Tiddens HAWM. New antimicrobial strategies in cystic fibrosis. Paediatr Drugs. – 2010. - 12(6):343–352.

232. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. Med Care 1999;37(2):126–39.

233. Vogels T, Verrips GH, Verloove-Vanhorick SP, Fekkes M, Kamphuis RP, Koopman HM, et al. Measuring health-related quality of life in children: the development of the TACQOL parent form. Qual Life Res 1998;7(5):457–65.

234. Verschuure H., Grutters J., Joore M. A. et al. Choosing between measures: comparison of EQ-5D, HUI2 and HUI3 in persons with hearing complaints. *Quality Life Res*. 2007; 16 (8): 1439–1449.

235. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD001506.

236. Weinstein MC, Stason WB: Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. N Engl J Med 1977, 296:716–721.

237. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. Cell. 1993 Jul 2;73(7):1251-4.

238. Wenninger K, Aussage P, Wahn U, Staab D. The revised German Cystic Fibrosis Questionnaire: validation of a disease-specific health-related quality of life instrument. Qual Life Res 2003;12(1):77–85.

239. Westerman EM, Le Brun PPH, Touw DJ et al. Effect of nebulized colistin sulphate and colistin sulphomethate on lung function in patients with cystic fibrosis: a pilot study. J Cystic Fibros. – 2004. - 3(1):23–28

240. Witt H. Chronic pancreatitis and cystic fibrosis. Gut. 2003 May;52 Suppl 2:ii31-41.

241. Worlitzsch D, Tarran R, Ulrich M et al. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway Pseudomonas infections of cystic fibrosis patients. J Clin Invest. – 2002. - 109(3): 317–325.

242. Zeckhauser R, Shepard DS. Where now for saving lives? Law and Contemporary Problems. – 1976. - 40: 5–45.

243. Zobell JT, Young DC, Waters CD, Ampofo K, Cash J, Marshall BC, Olson J, Chatfield BA. A survey of the utilization of anti-pseudomonal beta-lactam therapy in cystic fibrosis patients. Pediatr Pulmonol. – 2011. - 46(10):987–990.

244. Zobell JT, Young DC, Waters CD, Stockmann C, Ampofo K, Sherwin CMT, Spigarelli MG. Optimization of antipseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: I. aztreonam and carbapenems. Pediatr Pulmonol. – 2012. - 47(12):1147–1158.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Таблица балльной оценки больных муковисцидозом по шкале Швахмана-Брасфильда в модификации С.В. Рачинского-Н.И.Капранова

Число баллов	Общее состояние	Клинические показатели	Состояние питания	Рентгенологические изменения						Рентгенологический индекс (РИ): РИ=25-сумма баллов	Оценка состояния
				эмфизема	узелково-кистозные	линейные знаки	большие поражения	общая тяжесть	сумма баллов (РИ)		
25-20	Незначительное снижение работоспособности, утомляемость к вечеру. Хорошее посещение школы. Кашель по утрам	Кожные покровы нормально окраски. Пульс и дыхание не нарушены. Грудная клетка не деформирована. В легких без физикальных изменений	Масса и рост между 15 и 25 перцентилями. Тургор тканей и мышечный тонус достаточные. Стул 1-2 раза оформленный, обычно без патологии	1-2	0-1	1-2	1-3	1-2	1-10	24-15	Очень хорошее или хорошее 71-100 баллов
15	Быстрая утомляемость, значительное снижение трудоспособности с тенденцией к добровольным паузам в течение дня. Ограничесснная возможность посещать школу. Продуктивный кашель в виде приступов в течение дня.	Умеренный общий цианоз с акроцианозом,сухость кожи, умеренная тахикардия и одышка, деформация фаланг по типу барабанных палочек и часовых стекол (+), Незначительная деформация грудины, хрипы в легких непостоянные, незначительное увеличение печени	Масса и рост выше 3 перцинтиля, тургор тканей и мышечный тонус умеренно снижены. Стул 2-3 раза, плохо переваренный и малооформленный, обильный, жирный.	1-3	1-3	2-3	1-4	2-3	7-16	18-9	Удовлетворительное 56-70 баллов

Таблица балльной оценки больных муковисцидозом по шкале Швахмана-Брасфильда в модификации С.В. Рачинского-Н.И.Капранова (продолжение)

Число баллов	Общее состояние	Клинические показатели	Состояние питания	Рентгенологические изменения						Рентгенологический индекс (РИ): РИ=25-сумма баллов	Оценка состояния
				эмфизема	узелково-кистозные	линейные знаки	большие поражения	общая тяжесть	сумма баллов (РИ)		
10	Значительная утомляемость, слабость, короткие периоды активности с длительными паузами отдыха, частые приступы малопродуктивного кашля с моротой в виде слепков. Обучение на дому	Значительный общий цианоз с акроцианозом, сероватый оттенок кожи, сухость, иногда расчесы, значительная тахикардия, одышка. Выраженная килевидная деформация грудины,барабанные палочки и часовые стекла (++), постоянные влажные, звонкие хрипы с обеих сторон, умеренное увеличение печени, иногда спленомегалия.	Масса тела и рост ниже 3 перцентиля,значительное снижение тургора тканей, стул до 3-5 раз, замазкообразный, зловонный, с каплями жира.	2-4	2-4	3-4	1-4	3-4	11-19	14-6	Средней тяжести 41-55 баллов
5	Постельный или сидячий режим. Приступообразный кашель до рвоты с мокротой зеленого цвета, нередко с прожилками крови.	Серовато-землистый цвет кожи, сухость, значительные, тахикардия, одышка. Грубая деформация грудины, барабанные палочки и часовые стекла (++++), масса влажных, трескучих хрипов с обеих сторон, признаки недостаточности правого сердца. Значительная гепатоспленомегалия. Почти ежедневные подъемы температуры до фебрильных цифр вне периода обострения.	Резкое снижение массы (до степени дистрофии) и роста тела. Увеличенный живот, мышцы дряблые, обвисшие, стул частый, обильный, зловонный, с примесью жира («плавающий»)	3-5	3-5	4-5	1-5	4-5	15-25	10-0	Тяжелое 40 баллов и ниже

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Таблица болльной оценки рентгенограмм грудной клетки у больных муковисцидозом по Криспину-Норману

Признак	Отсутствует	Присутствует в слабой степени	Присутствует выраженной степени
Конфигурация грудной клетки			
Выбухание грудины	0	1	2
Опущение диафрагмы	0	1	2
Кифоз позвоночника	0	1	2
Линейные бронхиальные тени			
Правая верхняя зона	0	1	2
Правая нижняя зона	0	1	2
Левая верхняя зона	0	1	2
Левая нижняя зона	0	1	2
Точечные тени (менее 0,5 см в диаметре):			
Правая верхняя зона	0	1	2
Правая нижняя зона	0	1	2
Левая верхняя зона	0	1	2
Левая нижняя зона	0	1	2
Кольцевые тени (около 0,5 см в диаметре):			
Правая верхняя зона	0	1	2
Правая нижняя зона	0	1	2
Левая верхняя зона	0	1	2
Левая нижняя зона	0	1	2
«Большие» тени: (1 балл за 1 сегмент, 2 балла за 2 и более сегмента)			
Правая верхняя зона	0	1	2
Правая нижняя зона	0	1	2
Левая верхняя зона	0	1	2
Левая нижняя зона	0	1	2