

- cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness. Turk. J. Pediatr. 2010; 52 (6): 602—11.
29. **Tryggestad J.B., Thompson D.M., Copeland K.C.** et al. Sex differences in vascular compliance in normal-weight but not obese boys and girls: the effect of body composition. Int. J. Pediatr. 2012; 2012: 607895.
 30. **Singh A., Foster G.D., Gunawardana J., McCoy T.A.** et al. Elevated circulating tissue factor procoagulant activity, factor VII, and plasminogen activator inhibitor-1 in childhood obesity: evidence of a procoagulant state. Br. J. Haematol. 2012; 158 (4): 523—7.
 31. **Kerr S.M., Livingstone M.B., McCrorie T.A.** et al. Endothelial dysfunction associated with obesity and the effect of weight loss interventions. Proc. Nutr. Soc. 2011; 70 (4): 418—25.
 32. **Mavri A., Poredoš P., Suran D.** et al. Effect of diet-induced weight loss on endothelial dysfunction: early improvement after the first week of dieting. Heart Vessels. 2011; 26 (1): 31—8.
 33. **Park J.-H., Miyashita M., Kwon Y.-C.** et al. A 12-week after-school physical activity programme improves endothelial cell function in overweight and obese children: a randomised controlled study BMC Pediatr. 2012; 12: 111.
 34. **Ribeiro F., Alves A.J., Teixeira M.** et al. Endothelial function and atherosclerosis: circulatory markers with clinical usefulness. Rev. Port. Cardiol. 2009; 28 (10): 1121—51.
 35. **Radenković M., Stojanović M., Potpara T.** et al. Therapeutic approach in the improvement of endothelial dysfunction: the current state of the art. Biomed. Res. Int. 2013; 2013: 252158.
 36. **Dias R.G., Negrão C.E., Krieger M.H.** Nitric oxide and the cardiovascular system: cell activation, vascular reactivity and genetic variant. Arq. Bras. Cardiol. 2011; 96 (1): 68—75.
 37. **Gryglewski R.J.** Prostacyclin among prostanoids. Pharmacol. Rep. 2008; 60 (1): 3—11.
 38. **Versari D., Daghini E., Viridis A.** et al. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. Br. J. Pharmacol. 2009; 157 (4): 527—36.
 39. **Searles C.D.** Transcriptional and posttranscriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase expression. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2006; 291 (5): 803—16.
 40. **Chatterjee A., Catravas J.D.** Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. Vasc. Pharmacol. 2008; 49 (4—6): 134—40.
 41. **Ryoo S., Bhunia A., Chang F.** et al. OxLDL-dependent activation of arginase II is dependent on the LOX-1 receptor and downstream RhoA signaling. Atherosclerosis. 2011; 214 (2): 279—87.

Поступила 11.06.13

Сведения об авторах:

Смирнов Иван Евгеньевич, доктор мед. наук, проф., зам. директора по научной работе НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, e-mail: smirnov@nczd.ru; **Маслова Ольга Ивановна**, доктор мед. наук, проф., зав. отделом психоэмоциональной разгрузки, когнитивной поддержки и коррекционно-восстановительной помощи НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения, e-mail: maslova@nczd.ru; **Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**, член-корр. РАМН, доктор мед. наук, проф., директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБУ НЦЗД РАМН, e-mail: namazova@nczd.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.24-004-055.5/7-037

Ю.В. Горина, М.С. Самсонова, О.И. Симонова, И.В. Винярская

ИЗМЕРЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ: ДОСТИЖЕНИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ

ФГБУ Научный центр здоровья детей РАМН, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1

Представлены инструменты, применяемые для оценки качества жизни больных муковисцидозом; факторы, влияющие на сообщения пациентов об их качестве жизни; мониторинг качества жизни в клинической практике; качество жизни как исход в клинических исследованиях; вопрос о том, может ли качество жизни предсказывать выживаемость пациентов.

Задачей для будущего является использование доступной информации для развития и оценки психологических вмешательств, которые можно было бы ожидать для улучшения качества жизни детей и взрослых с муковисцидозом.

Ключевые слова: муковисцидоз, качество жизни, связанное со здоровьем, результаты, сообщаемые пациентами

Yu. V. Gorinova, M.S. Samsonova, O.I. Simonova, I.V. Vinyarskaya

MEASUREMENT OF THE QUALITY OF LIFE IN CYSTIC FIBROSIS: ACHIEVEMENTS AND LIMITATIONS

Scientific Centre of Child Healthcare, 2, building 1, Lomonosov avenue, Moscow, 119991, Russian Federation

There are presented the tools used for the assessment of the quality of life in patients with cystic fibrosis, factors affecting the reporting by patients about their quality of life; monitoring of the quality of life in clinical practice; quality of life as an outcome in clinical trials; whether the quality of life can predict survival of patients.

The task for the future is to use the available information to develop and evaluate psychological interventions which can be expected to improve the quality of life of children and adults with cystic fibrosis.

Key words: cystic fibrosis, health-related quality of life, the results reported by patients

Муковисцидоз (МВ) — это одно из наиболее распространенных наследственных ауто-сомно-рецессивных заболеваний, характер-

изирующихся выраженной генетической гетерогенностью и клиническим полиморфизмом.

Сегодня благодаря расширению знаний о МВ, разработке эффективных методов терапии заболевание диагностируется намного раньше, а средняя продолжительность жизни больных в развитых странах увеличилась. Так, доля взрослых пациентов в Москве и Московской области за последнее десятилетие до-

Для корреспонденции: Горина Юлия Викторовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния пульмонологии и аллергологии НЦЗД РАМН, e-mail: vgorinova@yandex.ru

стоверно выросла — с 19,5 до 32%, а медиана выживаемости больных за 2001—2010 гг. составила 35,1 года [4].

Приблизительная частота рождаемости ребенка с данной болезнью в РФ составляет 1 на 8000 — 12 000 [3], и, хотя за последние годы продолжительность жизни таких пациентов значительно увеличилась, многие больные умирают в раннем возрасте вследствие повторных легочных инфекций, вызывающих прогрессирование болезни легких [14, 33].

Повышение выживаемости достигнуто благодаря организации центров муковисцидоза, в которых клиницисты совместно работают в программах клинических исследований для внедрения достижений науки в клиническую практику. Польза, демонстрируемая в строго выполняемых исследованиях, может не найти широкого применения в случае, если пациенты не будут осознавать, что проводимая терапия улучшает их физическое, психологическое и социальное функционирование.

За последние 15 лет возник повышенный интерес к развитию количественных инструментов для измерения субъективных ощущений пациентов путем использования строгих стандартов измерения и психометрического анализа [43]. The Food and Drug Administration (FDA) [18] в большей степени требует, чтобы измерение качества жизни (КЖ) было включено в проведение клинического исследования новых лекарств. Пациенты с МВ обычно получают пользу при систематическом измерении КЖ путем определения индивидуального подхода к программам лечения, которые оптимизируют КЖ.

С тех пор, как при МВ применяется комплексная и интенсивная ежедневная терапия, меры воспринимаемого функционального улучшения могут более объективно отображать КЖ, чем такие индивидуальные общепринятые медицинские параметры, как объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), внутривенное применение антибиотиков, количество дней госпитализации и индекс массы тела.

КЖ, таким образом, может быть дополнительным параметром для оценки эффективности и уместности нового вида лечения; сравнения пользы различных методов терапии, а также позволяет сравнить их стоимость—эффективность и стоимость—полезность.

Обычно КЖ определяется как многомерная конструкция, состоящая из нескольких сфер, сообщаемых пациентом (физическое, социальное, психологическое функционирование, респираторные симптомы, бремя лечения, проекция тела).

Инструменты КЖ, однако, могут обеспечивать стандартизованный, пригодный и надежный путь получения мнения пациентов об их самочувствии, а также выгоды и ограничения назначаемых вмешательств. Связь между клиническими переменными и КЖ зачастую недостаточная, поэтому определение КЖ обеспечивает «дополнительную ценность», поскольку снабжает информацией, не охваченной другими результатами.

Различные виды шкал, применяемые для измерения КЖ при МВ, уже были обсуждены ранее [40]: изменение общего рейтинга [41], утилитные ин-

дексы с последующим вычислением QALY (quality-adjusted life years) [1], а также шкалы, разработанные для МВ: Cystic Fibrosis Questionnaire [CFQ] [11, 27, 35, 42], Questions on Life Satisfaction Scale [FLZ-CF] [22]. Только инструменты для пациентов с МВ имеют шкалы как для детей, так и взрослых. Не считая шкал, специфичных для МВ, которые включают психометрические данные по МВ для исследователей, являются Form 36 (SF-36) [2], а также SGRQ [38].

Последними из используемых являются два специфических для МВ инструмента определения исходов, связанных с пациентами, которые могут быть описаны как шкалы КЖСЗ, а именно: The Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS), в который были внесены поправки и он пригоден для взрослых пациентов с МВ. MSAS CF содержит психологические, респираторные и гастроинтестинальные шкалы [47].

The Living with CF Questionnaire (LCFQ) концентрируется в первую очередь на психосоциальных аспектах КЖ молодых пациентов с МВ (напряженные взаимоотношения, поддержка родителей/друзей, беспокойства, связанные с болезнью, самообслуживание/приверженность) [39].

Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) был принят в качестве надежного, валидированного инструмента оценки КЖ, получившего широкое распространение в США, Канаде, Австралии [42]. CFQ-R является инструментом для оценки КЖ при МВ, который соответствует критериям FDA для изучения PRO (patient-reported outcomes-результатов, сообщаемых пациентом) в клинических исследованиях [23, 55]. Шкалы опросника были использованы для оценки динамики легочной функции [42], частоты обострения [21, 36] и продольных эффектов статуса здоровья на КЖ [48].

Крупные клинические исследования, применившие опросник CFQ-R, включали тобрамицин [41], дорназа-альфа [28], азитромицин [51], гипертонический раствор [15] и азтреонам [34].

В настоящее время не существует золотого стандарта для правильного измерения КЖ при МВ, более того, сама болезнь со временем «эволюционировала» и с момента создания первого инструмента для измерения КЖ появились значительные достижения как в понимании самой болезни, так и в доступной на сегодняшний день терапии.

Наиболее вероятно, что в будущем в исследования МВ внедрят более разнообразный спектр результатов, сообщаемых пациентами [23].

Понимание определяющих факторов КЖ может помочь в развитии вмешательств для его улучшения. На пациента с МВ, сообщающем о своем КЖ, могут влиять многие демографические, клинические, психологические и социальные переменные. Некоторые из этих факторов, похоже, являются взаимосвязанными и следует об этом помнить при разработке, анализе и интерпретации исследований по КЖ, поскольку они могут влиять на результаты.

В исследованиях, выполненных во всем мире, высказываются мнения, что люди с МВ, несмотря на бремя болезни и назначаемое лечение, психологиче-

ски уравновешены и в целом сообщают о хорошем КЖ по многим доменам [50].

При использовании инструментов с физическими и психосоциальными шкалами отмечено, что дети и взрослые с МВ имеют более низкие баллы, чем в здоровой популяции, по большинству физических доменов, но сходное КЖ по психосоциальным доменам [49]; примечательно, что у подростков с МВ реже, чем в общей популяции, диагностировались психические расстройства [5, 50].

Исследование половых различий КЖ у здоровых подростков отражено в доступной литературе [6]. После поправки и использования специфических для МВ шкал установлено, что с возрастом показатели физического и социального функционирования, а также возможности карьерного роста снижаются. При использовании специфических для МВ шкал женщины сообщали о более низких показателях физического, эмоционального функционирования и респираторных симптомов [21].

Замечено, что у девочек баллы респираторных симптомов ниже по сравнению с мальчиками, хотя разницы в показателе ОФВ₁ не было, что позволяет предположить несомненное половое различие в детстве [35].

ОФВ₁ является важным предиктором течения болезни, и пациенты с лучшими показателями функции легких сообщают о более высоких показателях КЖ [42]. Однако в исследованиях сообщается о слабой или умеренной связи между показателем КЖ и легочной функцией у детей и взрослых [9].

Наиболее распространенным патогеном при МВ является синегнойная палочка *Pseudomonas aeruginosa*. Колонизация *P. aeruginosa* и обострение болезни, как было показано, имеют негативное влияние на КЖ, что не объясняется демографическими факторами, функцией легких и нутритивным статусом [45].

После инфицирования *P. aeruginosa* возникает прогрессирующее снижение легочной функции с эпизодами острого ухудшения респираторных симптомов, которое обычно называют обострением [32]. Антибактериальные препараты, направленные против преобладающего патогена при МВ, являются основными в лечении легочного обострения и вносят значительный вклад в увеличение продолжительности жизни в последние десятилетия [19, 20].

Обострение может иметь негативное воздействие на КЖ пациентов и сохраняться гораздо дольше после того как было купировано. [13].

Чаще всего при легочных обострениях назначается внутривенная терапия, которую возможно проводить в домашних условиях или в стационаре; в то же время использование ингаляционных антибиотиков сконцентрировано на снижении числа обострений при МВ. Важным компонентом терапии МВ является применение антибактериальных препаратов, направленных на предотвращение и контроль легочного воспаления. *P. aeruginosa* является наиболее распространенным патогеном у данной категории пациентов, последовательное ухудшение функции легких связано с приобретением мукоидных штаммов *P. aeruginosa* [31].

Госпитализация пациентов для проведения курсов внутривенной антибактериальной терапии или периодические курсы лечения легочного обострения в домашних условиях пероральными, ингаляционными или внутривенными антибиотиками значительно улучшают КЖ [36]. Проведен ряд исследований по изучению таких препаратов для оценки их эффективности, в том числе ингаляционного раствора тобрамицина, порошковой формы тобрамицина для ингаляций и азтреонама [29, 30, 37, 44, 46].

Улучшение параметров КЖ является наиболее убедительным аргументом для трансплантации легкого [52], хотя оно редко измеряется в повседневной практике. У пациентов с МВ, перенесших трансплантацию, отмечаются хорошие результаты [26]. При оценке связи клинических показателей с КЖ у тех, кто перенес трансплантацию легкого, отмечено лучшее КЖ по физическому функционированию, социальному функционированию, терапии, респираторным симптомам. Это не удивительно, учитывая, что трансплантация является наиболее радикальным лечением для этих пациентов на сегодняшний день [21].

Внутривенная терапия в домашних условиях является популярной и экономичной. Она имеет ряд преимуществ, поскольку освобождает коечный фонд стационара, препятствует перекрестной инфекции, а пациенты и их семьи имеют возможность продолжать нормальную жизнь. Однако решающим вопросом остается следующее: обеспечивает ли домашняя терапия и терапия в стационаре равный результат. Как было показано функция легких улучшалась в большей степени у стационарных пациентов, хотя баллы КЖ были выше у лечившихся антибиотиками в домашних условиях. Авторы не сравнивали изменения значений в каждой группе, однако похоже, что баллы КЖ по показателям карьеры и отношений улучшались в группе лечившихся дома [17].

Наоборот, находящиеся в стационаре по поводу обострения сообщали улучшение по психосоциальным шкалам КЖ (измерения опросниками CHQ и SF-36), в то время как получающие терапию дома сообщали об ухудшении ряда параметров [55].

Вопрос, могут ли аспекты КЖ являться предикторами смертности у людей с МВ, является важным, поскольку потенциально это могло бы привести к поведенческим и/или когнитивным вмешательствам для продления жизни. Первое исследование такого рода было проведено в Великобритании. Связанные с качеством жизни переменные (CFQoL и SF-36) были записаны у 223 взрослых с МВ. Эти данные применялись в качестве базовых баллов для оценки прогностической связи КЖ и последующего выживания за 10-летний период. Шкалы физического функционирования и шкалы боли по опроснику SF-36 являлись важными предикторами выживания. Когда пациенты с МВ классифицировали свое физическое функционирование, казалось, они опасались чего-то важного, что не определялось традиционными факторами риска. Когда шкалы КЖ рассматривались одновременно в дополнение к физическому функционированию, боли, респираторным симптомам и эмоциям, шкалы

опросника CFQoL и изменения шкал здоровья SF-36 также оказывались предикторами выживаемости [8]. Механизмы, лежащие в основе ассоциации между сообщаемыми пациентами аспектами КЖ и продолжительностью выживания при МВ неясны, но заслуживают более тщательного исследования.

Руководства по GSP сейчас требуют включение PRO (исходов, сообщаемых пациентами) в клинические исследования как дополнительного параметра [18]. Рабочая группа EuroCareCF выпустила руководство для измерения КЖ в КИ [7]. Проанализировано 16 исследований, однако информация о КЖ была недостаточной, в том числе не указывался выбор инструмента и шкалы, использованных для измерения, отсутствовало полное описание шкал или объяснения метода обсчета, что затрудняло интерпретацию сообщаемых данных. Из опубликованных в настоящее время КИ очевидно, что измерение, интерпретация и сообщение результатов данных КЖ улучшились [16, 25]. В двух исследованиях было ясно показано, что гипертонический раствор эффективен в лечении МВ с улучшением по некоторым шкалам CFQ [15, 16]. Однако по ряду примеров измерение КЖ все же имеет ряд трудностей [12, 24, 53, 54].

Многие детерминанты КЖ, связанные со здоровьем при МВ, известны, и эти переменные следует рассматривать при интерпретации результатов. Включение данных КЖ в регистры дает возможность правильно оценить КЖ при МВ, что позволит предсказывать выживаемость.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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: 45—9.
2. Девайкина М.Е. Динамика выживаемости и состояние качества жизни больных муковисцидозом под влиянием терапевтических комплексов и системы диспансерного наблюдения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург; 2003.
3. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. М.; 2011.
4. Красовский С.А., Черняк А.В., Амелина Е.Л. Динамика выживаемости больных муковисцидозом в Москве и Московской области за периоды 1992—2001 и 2002—2011 гг. Пульмонология. 2012; 3: 79—85.
5. Менделевич Б.Д., Волгина С.Я. Качество жизни подростков с социально-психологической дезадаптацией. Российский педиатрический журнал. 2010; 3: 42—3.
6. Строзенко Л.А., Гордеев В.В., Лобанов Ю.Ф., Винярская И.В. Гендерные особенности качества жизни и состояние здоровья подростков. Российский педиатрический журнал. 2013; 2: 51—4.
7. Abbott J., Gee L. Quality of life in children and adolescents with cystic fibrosis: implications for optimizing treatments and clinical trial design. *Pediatr. Drugs*. 2003; 5: 41—56.
8. Abbott J., Morton A., Hart A., Conway S.P., Webb A.K. Can patient-reported health-related quality of life predict survival in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2007; 6: S77.
9. Abbott J., Hurley M.A., Morton A.M. Longitudinal association between lung function and health-related quality of life in cystic fibrosis. *Thorax*. 2013; 68: 149—54.
10. Arrington-Sanders R., Yi M.S., Tsevat J., Wilmott R.W., Mrus J.M., Britto M.T. Gender differences in health-related quality of life of adolescents with cystic fibrosis. *Health Qual. Life Outcomes*. 2006; 4: 5.
11. Bradley J., Blume S., Balp M., Honeybourne D., Elborn S. Quality of life and healthcare utilisation in cystic fibrosis: a multicentre study. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (3): 571—7.
12. Clement A., Tamalet A., Leroux E., Ravilly S., Fauroux B., Jais J.-P. Long-term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: a double blind placebo controlled trial. *Thorax*. 2006; 61: 895—902.
13. Dobbin C.J., Bartlett D., Melehan K. et al. The effect of infective exacerbations on sleep and neurobehavioural function in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 99—104.
14. Dodge J.A., Lewis P.A., Stanton M. et al. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947—2003. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 522—6.
15. Donaldson S.H., Bennett W., Zeman K.L., Knowles M.R., Tarran R., Boucher R.C. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 229—40.
16. Elkins M., Robinson M., Rose B.R. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 241—50.
17. Esmond G., Butler M., McCormack A.M. Comparison of hospital and home intravenous antibiotic therapy in adults with cystic fibrosis. *J. Clin. Nurs.* 2006; 15: 52—60.
18. Federal Drugs Agency. Guidance for industry. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labelling claims. *Health Qual. Life Outcomes* 2006; 4: 79.
19. Flume P.A., O'Sullivan B.P., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 957—69.
20. Flume P.A., Mogayzel P.J., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 802—8.
21. Gee L., Abbott J., Hart A., Conway S.P., Etherington C., Webb A.K. Associations between clinical variables and quality of life in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2005; 4: 59—66.
22. Goldbeck L., Schmitz T.G., Henrich G., Herschbach P. Questions on life satisfaction for adolescents and adults with cystic fibrosis: development of a disease-specific questionnaire. *Chest*. 2003; 123: 42—8.
23. Goss C.H., Quittner A.L. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007; 4: 378—86.
24. Grover P., Thomas W., Moran A. Glargine versus NPH insulin in cystic fibrosis related diabetes. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 7: 134—6.
25. Hardin D.S., Adams-Huet B., Brown D., Chatfield B., Dyson M., Ferkol T. et al. Growth hormone treatment improves growth and clinical status in prepubertal children with cystic fibrosis: results of a multicentre randomized controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 4925—9.
26. Hadjiliadis D. Special considerations for patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation. *Chest*. 2007; 131: 1224—31.
27. Henry B., Aussage P., Grosskopf C., Goehrs J.-M. Development of the cystic fibrosis questionnaire (CFQ) for assessing quality of life in pediatric and adult patients. *Qual. Life Res.* 2003; 12: 63—76.
28. Johnson J.A., Connolly M., Zuberhauer P., Brown N.E. Health-related quality of life for adults with cystic fibrosis: a regression approach to assessing the impact of recombinant human DNase. *Pharmacotherapy*. 2000; 20: 1167—74.
29. Konstan M.W., Geller D.E., Minic P. et al. Tobramycin inhalation powder for P. aeruginosa infection in cystic fibrosis: the EVOLVE trial. *Pediatr. Pulmonol.* 2010; 46: 230—8.
30. Konstan M.W., Flume P.A., Kappler M. et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: the EAGER trial. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10: 54—61.
31. Li Z., Kosorok M., Farrell P.M. et al. Longitudinal development of mucoid Pseudomonas aeruginosa infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *J. A. M. A.* 2005; 293: 581—8.
32. Liou T.G., Adler F.R., Fitzsimmons S.C. et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am. J. Epidemiol.* 2001; 153: 345—52.
33. McCormick J., Green M.W., Mehta G. et al. Demographics of the UK cystic fibrosis population: implications for neonatal screening. *Eur. J. Hum. Genet.* 2002; 10: 583—90.
34. McCoy K.S., Quittner A.L., Oermann C.M. et al. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 921—8.
35. Modi A.C., Quittner A.L. Validation of a disease specific measure of health related quality of life for children with cystic fibrosis. *J. Pediatr. Psychol.* 2003; 28: 535—46.
36. Modi A.C., Lim C.S., Driscoll K.A. 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.

37. **Oermann C.M., Retsch-Bogart G.Z., Quittner A.L.** et al. An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2010; 45: 1121—34.
38. **Padilla A., Oliveira G., Oliveira C., Dorado A., Plata A.J., Gaspar I.** et al. Validity and reliability of the St George's Respiratory Questionnaire in adults with cystic fibrosis. *Arch. Bronchoneumol.* 2007; 43: 205—11.
39. **Patterson J.M., Wall M., Berge J., Milla C.** Gender differences in treatment adherence among youth with cystic fibrosis: development of a new questionnaire. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 7: 154—64.
40. **Quittner A.L.** Measurement of quality of life in cystic fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 1998; 4: 326—31.
41. **Quittner A.L., Buu A.** 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—76.
42. **Quittner A., Buu A., Messer M., Modi A., 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: 2347—54.
43. **Quittner A.L., Modi A., Cruz I.** Systematic review of health-related quality of life measures for children with respiratory conditions. *Paediatr. Respir. Rev.* 2008; 9: 220—32.
44. **Ramsey B.W., Pepe M.S., Quan J.M.** et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 23—30.
45. **Razvi S., Quittell L., Sewall A.** et al. Respiratory microbiology of patients with cystic fibrosis in the United States, 1995 to 2005. *Chest.* 2009; 136: 1554—60.
46. **Retsch-Bogart G.Z., Burns J.L., Otto K.L.** 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.
47. **Sawicki G.S., Sellers D.E., Robinson W.M.** Self-reported physical and psychological symptom burden in adults with cystic fibrosis. *J. Pain Symptom. Manage.* 2008; 35: 372—80.
48. **Sawicki G.S., Rasouliyan L., McMullen A.H.** et al. Longitudinal assessment of health related quality of life in an observational cohort of patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2011; 46: 36—44.
49. **Sawyer M.G., Reynolds K.E., Couper J.J., French D.J., Kennedy D., Martin J.** et al. Health-related quality of life of children and adolescents with chronic illness — a two year prospective study. *Qual. Life Res.* 2004; 13: 1309—19.
50. **Szyndler J.E., Towns S.J., van Asperen P.P., McKay K.O.** Psychological and family functioning and quality of life in adolescents with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2005; 4: 135—44.
51. **Stamen L., Mashall B.C., Mayer-Hamblett N.** et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *J. A. M. A.* 2003; 290: 1749—56.
52. **Spahr J.E., Love R.B., Francois M., Radford K., Meyer K.C.** Lung transplantation for cystic fibrosis: current concepts and one center's experience. *J. Cyst. Fibros.* 2007; 6: 334—50.
53. **Watson H., Bilton D., Truby H.** A randomized controlled trial of a new behavioural home-based nutritional education programme, 'Eat well with CF', in adults with cystic fibrosis. *J. Am. Diet. Assoc.* 2008; 108: 847—52.
54. **Wilson C.J., Robbins L.J., Murphy J.M., Chang A.B.** Is a longer time interval between recombinant human deoxyribonuclease (Dornase alpha) and chest physiotherapy better. *Pediatr. Pulmonol.* 2007; 42: 1110—6.
55. **Yi M.S., Tsevat J., Wilmott R.W., Kotagal U.R., Britto M.T.** The impact of treatment of pulmonary exacerbations on the health-related quality of life of patients with cystic fibrosis: does hospitalization make a difference. *J. Pediatr.* 2004; 144: 711—8.
4. **Krasovsky S.A., Chernyak A.V., Amelina E.L.** Survival dynamics of cystic fibrosis patients in Moscow and Moscow region in 1992—2001 and 2002—2011. *Pulmonologiya.* 2012; 3: 79—85 (in Russian).
5. **Mendelevich B.D., Volgina S.Yu.** Quality of life in adolescents with sociopsychological disadaptation. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2010; 3: 42—3 (in Russian).
6. **Strozenko L.A., Gordeev V.V., Lobanov Yu.F., Vinyarskaya I.V.** Gender peculiarities of quality of life and health of adolescents. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2013; 2: 51—4 (in Russian).
7. **Abbott J., Gee L.** Quality of life in children and adolescents with cystic fibrosis: implications for optimizing treatments and clinical trial design. *Pediatr. Drugs.* 2003; 5: 41—56.
8. **Abbott J., Morton A., Hart A., Conway S.P., Webb A.K.** Can patient-reported health-related quality of life predict survival in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2007; 6: S77.
9. **Abbott J., Hurley M.A., Morton A.M.** Longitudinal association between lung function and health-related quality of life in cystic fibrosis. *Thorax.* 2013; 68: 149—54.
10. **Arrington-Sanders R., Yi M.S., Tsevat J., Wilmott R.W., Mrus J.M., Britto M.T.** Gender differences in health-related quality of life of adolescents with cystic fibrosis. *Health Qual. Life Outcomes.* 2006; 4: 5.
11. **Bradley J., Blume S., Balp M., Honeybourne D., Elborn S.** Quality of life and healthcare utilisation in cystic fibrosis: a multicentre study. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (3): 571—7.
12. **Clement A., Tamalet A., Leroux E., Ravilly S., Fauroux B., Jais J.-P.** Long-term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: a double blind placebo controlled trial. *Thorax.* 2006; 61: 895—902.
13. **Dobbin C.J., Bartlett D., Melehan K.** et al. The effect of infective exacerbations on sleep and neurobehavioural function in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 99—104.
14. **Dodge J.A., Lewis P.A., Stanton M.** et al. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947—2003. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 522—6.
15. **Donaldson S.H., Bennett W., Zeman K.L., Knowles M.R., Tarran R., Boucher R.C.** Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 229—40.
16. **Elkins M., Robinson M., Rose B.R.** A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 241—50.
17. **Esmond G., Butler M., McCormack A.M.** Comparison of hospital and home intravenous antibiotic therapy in adults with cystic fibrosis. *J. Clin. Nurs.* 2006; 15: 52—60.
18. Federal Drugs Agency. Guidance for industry. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labelling claims. *Health Qual. Life Outcomes* 2006; 4: 79.
19. **Flume P.A., O'Sullivan B.P., Robinson K.A.** et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 957—69.
20. **Flume P.A., Mogayzel P.J., Robinson K.A.** et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 802—8.
21. **Gee L., Abbott J., Hart A., Conway S.P., Etherington C., Webb A.K.** Associations between clinical variables and quality of life in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2005; 4: 59—66.
22. **Goldbeck L., Schmitz T.G., Henrich G., Herschbach P.** Questions on life satisfaction for adolescents and adults with cystic fibrosis: development of a disease-specific questionnaire. *Chest.* 2003; 123: 42—8.
23. **Goss C.H., Quittner A.L.** Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007; 4: 378—86.
24. **Grover P., Thomas W., Moran A.** Glargine versus NPH insulin in cystic fibrosis related diabetes. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 7: 134—6.
25. **Hardin D.S., Adams-Huet B., Brown D., Chatfield B., Dyson M., Ferkol T.** et al. Growth hormone treatment improves growth and clinical status in prepubertal children with cystic fibrosis: results of a multicentre randomized controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 4925—9.
26. **Hadjiiladis D.** Special considerations for patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation. *Chest.* 2007; 131: 1224—31.
27. **Henry B., Aussage P., Grosskopf C., Goehrs J.-M.** Development of the cystic fibrosis questionnaire (CFQ) for assessing quality of life in pediatric and adult patients. *Qual. Life Res.* 2003; 12: 63—76.
28. **Johnson J.A., Connolly M., Zuberbuhler P., Brown N.E.** Health-related quality of life for adults with cystic fibrosis: a regression approach to assessing the impact of recombinant human DNase. *Pharmacotherapy.* 2000; 20: 1167—74.
29. **Konstan M.W., Geller D.E., Minic P.** et al. Tobramycin inhalation

REFERENCES

1. **Albitsky V.Yu., Vinyarskaya I.V., Chernikov V.V., Malygina L.V.** Methodological approaches to estimating QALY in pediatric practice. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2011; 5: 45—9 (in Russian).
2. **Devaikina M.E.** Dynamics of survival and quality of life status of cystic fibrosis patients under therapeutic complex influence and medical check-up system: Autoreferat diss. ... kand. med. nauk. Ekaterinburg; 2003 (in Russian).
3. **Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu.** Cystic Fibrosis. Current advancements and topical problems. M.; 2011 (in Russian).

- powder for *P. aeruginosa* infection in cystic fibrosis: the EVOLVE trial. *Pediatr. Pulmonol.* 2010; 46: 230—8.
30. **Konstan M.W., Flume P.A., Kappler M.** et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: the EAGER trial. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10: 54—61.
 31. **Li Z., Kosorok M., Farrell P.M.** et al. Longitudinal development of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *J. A. M. A.* 2005; 293: 581—8.
 32. **Liou T.G., Adler F.R., Fitzsimmons S.C.** et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am. J. Epidemiol.* 2001; 153: 345—52.
 33. **McCormick J., Green M.W., Mehta G.** et al. Demographics of the UK cystic fibrosis population: implications for neonatal screening. *Eur. J. Hum. Genet.* 2002; 10: 583—90.
 34. **McCoy K.S., Quittner A.L., Oermann C.M.** et al. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 921—8.
 35. **Modi A.C., Quittner A.L.** Validation of a disease specific measure of health related quality of life for children with cystic fibrosis. *J. Pediatr. Psychol.* 2003; 28: 535—46.
 36. **Modi A.C., Lim C.S., Driscoll K.A.** 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.
 37. **Oermann C.M., Retsch-Bogart G.Z., Quittner A.L.** et al. An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2010; 45: 1121—34.
 38. **Padilla A., Oliveira G., Oliveira C., Dorado A., Plata A.J., Gaspar I.** et al. Validity and reliability of the St George's Respiratory Questionnaire in adults with cystic fibrosis. *Arch. Bronchoneumol.* 2007; 43: 205—11.
 39. **Patterson J.M., Wall M., Berge J., Milla C.** Gender differences in treatment adherence among youth with cystic fibrosis: development of a new questionnaire. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 7: 154—64.
 40. **Quittner A.L.** Measurement of quality of life in cystic fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 1998; 4: 326—31.
 41. **Quittner A.L., Vuu A.** 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—76.
 42. **Quittner A., Vuu A., Messer M., Modi A., 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: 2347—54.
 43. **Quittner A.L., Modi A., Cruz I.** Systematic review of health-related quality of life measures for children with respiratory conditions. *Paediatr. Respir. Rev.* 2008; 9: 220—32.
 44. **Ramsey B.W., Pepe M.S., Quan J.M.** et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 23—30.
 45. **Razvi S., Quittell L., Sewall A.** et al. Respiratory microbiology of patients with cystic fibrosis in the United States, 1995 to 2005. *Chest.* 2009; 136: 1554—60.
 46. **Retsch-Bogart G.Z., Burns J.L., Otto K.L.** 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.
 47. **Sawicki G.S., Sellers D.E., Robinson W.M.** Self-reported physical and psychological symptom burden in adults with cystic fibrosis. *J. Pain Symptom. Manage.* 2008; 35: 372—80.
 48. **Sawicki G.S., Rasouliyan L., McMullen A.H.** et al. Longitudinal assessment of health related quality of life in an observational cohort of patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2011; 46: 36—44.
 49. **Sawyer M.G., Reynolds K.E., Couper J.J., French D.J., Kennedy D., Martin J.** et al. Health-related quality of life of children and adolescents with chronic illness — a two year prospective study. *Qual. Life Res.* 2004; 13: 1309—19.
 50. **Szyndler J.E., Towns S.J., van Asperen P.P., McKay K.O.** Psychological and family functioning and quality of life in adolescents with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2005; 4: 135—44.
 51. **Siamen L., Mashall B.C., Mayer-Hamblett N.** et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *J. A. M. A.* 2003; 290: 1749—56.
 52. **Spahr J.E., Love R.B., Francois M., Radford K., Meyer K.C.** Lung transplantation for cystic fibrosis: current concepts and one center's experience. *J. Cyst. Fibros.* 2007; 6: 334—50.
 53. **Watson H., Bilton D., Truby H.** A randomized controlled trial of a new behavioural home-based nutritional education programme, 'Eat well with CF', in adults with cystic fibrosis. *J. Am. Diet. Assoc.* 2008; 108: 847—52.
 54. **Wilson C.J., Robbins L.J., Murphy J.M., Chang A.B.** Is a longer time interval between recombinant human deoxyribonuclease (Dornase alpha) and chest physiotherapy better. *Pediatr. Pulmonol.* 2007; 42: 1110—6.
 55. **Yi M.S., Tsevat J., Wilmott R.W., Kotagal U.R., Britto M.T.** The impact of treatment of pulmonary exacerbations on the health-related quality of life of patients with cystic fibrosis: does hospitalization make a difference. *J. Pediatr.* 2004; 144: 711—8.

Поступила 27.05.13

Сведения об авторах:

Самсонова Марина Сергеевна, аспирант отд-ния пульмонологии и аллергологии НИЦЗД РАМН, e-mail: mssamsonova85@gmail.com; **Симонова Ольга Игоревна**, доктор мед. наук, зав. отд-нием пульмонологии и аллергологии НИЦЗД РАМН, e-mail: oisimonova@mail.ru; **Винярская Ирина Валерьевна**, доктор мед. наук, зав. лаб. проблем медицинского обеспечения и качества жизни детского населения НИЦЗД РАМН, e-mail: vinjarskaya@nczd.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.391-02:577.161.2]-008.64-053.32

Г.В. Яцык, И.А. Беляева, С.Ю. Шатская

ПРИМЕНЕНИЕ ВИТАМИНА D ПРИ РАХИТЕ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

ФГБУ Научный центр здоровья детей РАМН, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1

Представлены данные о частоте формирования рахита у недоношенных детей, которая существенно повышена по сравнению с уровнем у доношенных, что обусловлено морфофункциональной незрелостью органов и систем, особенностями адаптации, а также перинатальной и антенатальной патологией. Описаны схемы лечения рахита и обсуждаются вопросы о профилактических и лечебных дозах витамина D у недоношенных детей с учетом их индивидуальных особенностей.

Ключевые слова: рахит, недоношенные дети, витамин D, остеопения