

Обзор

Европейское общество по кистозному фиброзу:  
Стандарты медицинской помощи –  
Директивы по наилучшей практике



Алан Р. Смит<sup>a, \*</sup>, Скотт К. Белл<sup>b, c</sup>, Снежана Бойчин<sup>d, v</sup>, Мэнди Брайон<sup>e</sup>,  
Алистер Дафф<sup>f</sup>, Патрик Флюм<sup>g</sup>, Наталья Каширская<sup>h</sup>, Анне Мунк<sup>i, j</sup>,  
Феликс Ратъен<sup>k, l</sup>, Сара Джейн Шварценберг<sup>m</sup>, Изабель Серме-Годелю<sup>n, o, p</sup>,  
Кевин У. Саузерн<sup>q</sup>, Джованни Тачетти<sup>r, s</sup>, Геральд Ульрих<sup>t</sup>, Сью Уолфи<sup>u</sup>

*a* Отделение педиатрии, акушерства и гинекологии (COG), Медицинский институт, Ноттингемский Университет, СК

*b* Отделение торакальной медицины, Больница Принца Чарльза, Австралия

*c* Квинслендский Педиатрический медицинский исследовательский институт, Брисбен, Австралия

*d* Кистозный фиброз Европа, Дания

*e* Отделение кистозного фиброза, Детская больница на Грейт Ормонд Стрит, Лондон, СК

*f* Региональное педиатрическое отделение CF, Детская больница гор. Лидс, Белмонт Гроув, Лидс LS2 9NS, СК

*g* Медицинский Университет Южной Каролины, Чарльстон, Южная Каролина, США

*h* Отделение кистозного фиброза, Исследовательский центр медицинской генетики, РАМН, Москва, Россия

*i* Учреждение здравоохранения – Парижские больницы, больница Робера Дебре, отделение педиатрической гастроэнтерологии и пульмонологии, центр CF, Парижский Университет 7, 75019, Париж, Франция

*j* Французское объединение по выявлению и профилактике неполноценности у детей (AFDPHE), Франция

*k* Отделение респираторной медицины, Департамент Педиатрии, Детская больница, Торонтский Университет, Канада

*l* Физиология и экспериментальная медицина, Исследовательский институт, Детская больница, Торонтский Университет, Канада

*m* Педиатрическая гастроэнтерология, гепатология и диетология, Миннесотский Университет, Детская больница Амплац, Миннеаполис, Миннесота, США

*n* INSERM U1151, Франция

*o* Университет Рене Декарта, Париж 5, Франция

*p* Функциональное отделение муковисцидоза, Детская пульмонологическая служба, Педиатрическая больница Некера, ул. Севре 149, 75743, Париж, Франция

*q* Отделение гинекологии и педиатрии, Ливерпульский Университет, СК

*r* Педиатрический институт, Детская больница Олдера Хей, Итон Роуд, Ливерпуль L12 2AP, СК

*s* Центр кистозного фиброза, Отделение педиатрической медицины, Университетская больница Анны Мейер, Флоренция, Италия

*t* Ройцштрассе 1, 19055, Шверин, Германия

*u* Педиатрия кистозного фиброза, Региональное педиатрическое отделение CF, Детская больница гор. Лидс, Белмонт Гроув, Лидс LS2 9NS, СК  
*v* Объединение по кистозному фиброзу Македонии, Миско Михайловски 15, 1000 Скопье, Республика Македония

Реферат

Специализированная помощь при кистозном фиброзе (CF) привела к решительному улучшению выживаемости с CF за последние четыре десятилетия – значительно выше того, что наблюдалось за тот же период в общей популяции. С внедрением скрининга новорождённых во многих европейских странах расширяется объём медицинской помощи в центрах для когорты пациентов, которые имеют минимальную патологию лёгких на время диагноза, и потому в перспективе их может ожидать отличное качество жизни и ещё большая ожидаемая длительность жизни, чем была раньше. Чтобы достичь высокого качества оказания помощи во всей Европе, в 2005 г. был опубликован выдающийся документ, установивший стандарты медицинской помощи. Настоящий документ дополняет эту работу, устанавливая стандарты наилучшей практики в ключевых аспектах помощи при CF. Цель нашего документа – представить широкий обзор ожидаемых стандартов для скрининга, диагностики, упреждающей терапии лёгочной болезни, питания, помощи при осложнениях, трансплантации, доживании, и психологической поддержки. Для подробной информации о клинической помощи при CF, в **Таблице 1** приводятся ссылки на многие европейские заявления о консенсусе, директивы и постановления. Мы надеемся, что данный документ о наилучшей практике будет полезен клиническим группам как в странах, где помощь при CF ещё развивается, так и в странах с действующими центрами CF.  
© 2014 Европейское общество по кистозному фиброзу (ECFS). Опубликовано издательством Эльзевир. Все права охраняются.

**Ключевые слова:** Кистозный фиброз; Стандарты помощи; Междисциплинарное ведение больного

\* Автор, ведущий переписку:  
Электронный адрес: Alan.Smyth@nottingham.ac.uk (A.P. Смит).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.010>

1569-1993/© 2014 Европейское общество по кистозному фиброзу (ECFS). Опубликовано издательством Эльзевир. Все права охраняются.



## Содержание

1.	Скрининг новорождённых и доступность специальной помощи с начала жизни .....	25
1.1.	Какие популяционные характеристики подтверждают результаты скрининга новорождённых детей на кистозный фиброз? .....	25
1.2.	Каковы минимальные медицинские и социальные ресурсы, требуемые для эффективности проведения скрининга новорождённых? .....	27
1.3.	Каково приемлемое число повторных тестов, требуемых из-за неадекватных высушенных проб крови на каждую 1000 просмотренных детей? .....	27
1.4.	Каково приемлемое число ложно-положительных результатов NBS (дети направляются на клиническое обследование и потовую пробу)? .....	27
1.5.	Каково приемлемое число ложно-отрицательных результатов NBS? Это дети с отрицательным результатом NBS, которым позднее будет диагностирован CF (задержанный диагноз) .....	27
1.6.	Какова максимально допустимая задержка между проведением потовой пробы и сообщением результата семье? .....	27
1.7.	Каков максимальный приемлемый возраст ребёнка на день, когда после постановки диагноза при NBS его впервые осматривает бригада специалистов по CF? .....	27
1.8.	Какова минимально приемлемая информация для семей по результату NBS у детей с признанным носительством мутации CFTR, вызывающей CF? .....	27
1.9.	Каковы минимально приемлемые стандарты сообщения семье о диагнозе CF после NBS? .....	27
1.10.	Каковы минимально приемлемые стандарты принятия и лечения ребёнка с сомнительным диагнозом после NBS? .....	27
2.	Диагностика .....	27
2.1.	Каковы минимальные требования к проведению диагностики на CF? [5, 6] .....	27
2.2.	Каковы диагностические критерии для CF? [5–7] .....	27
2.3.	Каковы минимальные требования к лаборатории, проводящей потовые пробы? [8] .....	27
2.4.	Каковы диагностические стандарты для потовой пробы? [9] .....	27
2.5.	Каковы минимальные требования к лаборатории, проводящей анализы на мутации гена CFTR? [10] .....	27
2.6.	Что такое мутации, вызывающие CF? [10] .....	27
2.7.	Каковы минимально приемлемые стандарты помощи при сообщении диагноза CF у пациента с симптомами? [2] .....	27
2.8.	Каковы минимальные стандарты помощи и наблюдения для вновь диагностированных пациентов? [5] .....	28
2.9.	Каковы минимальные стандарты помощи и наблюдения для пациентов с предположительными симптомами CF и промежуточным уровнем хлорида в поте? [5, 6] .....	28
2.10.	Должны ли пациенты с сомнительным диагнозом проходить тесты биопробы CFTR (носовая разность потенциалов, измерение интестинального тока)? [11] .....	28
3.	Предупреждение прогресса лёгочной болезни через обеспечение всем пациентам доступности терапии с проверенной эффективностью .....	28
3.1.	Следует ли лечить первичные или новые бактериальные инфекции, вызванные <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ? .....	28
3.2.	Как следует лечить хроническую бактериальную инфекцию <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ? .....	28
3.3.	Показана ли хроническая поддерживающая терапия для лечения других инфекций? .....	29
3.4.	Показана ли профилактическая терапия против бактерий? .....	29
3.5.	Является ли физиотерапия существенным компонентом хронической поддерживающей терапии? Есть ли такой метод очистки дыхательных путей, который лучше других методов? .....	29
3.6.	Каковы важнейшие компоненты лечения пациентов во время эпизодов клинического ухудшения? .....	29
3.7.	Какова рекомендованная хроническая поддерживающая терапия для сохранения здоровья лёгких? .....	29
3.7.1.	Муколитики .....	29
3.7.2.	Лечение гидраторами .....	30
3.7.3.	Антибиотическая терапия .....	30
3.7.4.	Макролиды .....	30
3.8.	Помогает ли хроническая поддерживающая терапия против воспаления дыхательных путей, и как его следует лечить? .....	30
3.9.	Терапия модуляторами CFTR – какое лечение устраняет исходный дефект при CF? .....	30
3.10.	Как следует лечить грибковые инфекции и тяжёлый/возвратный аллергический бронхо-лёгочный аспергиллёз (АВРА)? .....	30
3.11.	Как следует вести лёгочную болезнь? .....	30
4.	Оптимальное питание и лечение метаболических осложнений кистозного фиброза .....	31
4.1.	Каковы цели, поставленные для алиментарного статуса у пациентов с CF? .....	31
4.2.	Как следует контролировать алиментарный статус при ведении больного? .....	31
4.3.	Как следует определять экзокринную недостаточность поджелудочной железы (EPI) и адекватное замещение панкреатических ферментов? .....	31
4.4.	Каковы основные стратегии превентивного диетологического ведения больного? .....	31
4.5.	Какие факторы следует оценивать у пациентов с замедленным ростом? .....	31
4.6.	Каковы возможные варианты диетических интервенций? .....	31
4.7.	В каких случаях и как следует проверять наличие сахарного диабета? .....	32
4.8.	Каково текущее ведение CFRD? .....	32
4.9.	Следует ли проверять пациентов с CF на заболевание костей? Какие факторы и как участвуют в предупреждении снижения минеральной плотности костей? .....	32
4.10.	Каково текущее ведение при снижении минеральной плотности костей? .....	32
5.	Своевременное и эффективное лечение осложнений кистозного фиброза .....	32
5.1.	Лёгочные осложнения .....	32
5.1.1.	Каковы лучшие методы терапии пневмоторакса у пациентов с CF? .....	32
5.1.2.	Каковы лучшие методы терапии кровохарканья у пациентов с CF? .....	32
5.1.3.	Каковы лучшие методы терапии дыхательной недостаточности у пациентов с CF? .....	33
5.2.	Осложнения в печени и поджелудочной железе .....	33
5.2.1.	Каковы лучшие методы терапии болезни печени у пациентов с CF? .....	33
5.2.2.	Каковы лучшие методы терапии жёлчно-каменной болезни у пациентов с CF? .....	33

5.2.3.	Каковы лучшие методы терапии панкреатита у пациентов с CF? .....	33
5.3.	Желудочно-кишечные осложнения.....	33
5.3.1.	Каковы лучшие методы терапии желудочно-пищеводного рефлюкса (GORD) у пациентов с CF?.....	33
5.3.2.	Каковы лучшие методы терапии запора у пациентов с CF? .....	33
5.3.3.	Каковы лучшие методы диагностики и терапии синдрома дистальной обструкции кишечника (DIOS)?.....	33
5.3.4.	Каковы лучшие методы предупреждения фиброзирующей колонопатии (FC)? .....	33
5.3.5.	Каковы лучшие методы терапии мукоцеле аппендикса?.....	33
5.3.6.	Каковы лучшие методы терапии колонизации тонкого кишечника у пациентов с CF?.....	33
5.3.7.	Каковы лучшие методы терапии мекониевой непроходимости кишечника (MI) у пациентов с CF? .....	34
5.4.	Прочие осложнения.....	34
5.4.1.	Каковы лучшие методы терапии лекарственной токсичности? .....	34
5.4.2.	Каковы лучшие методы терапии почечно-каменной болезни у пациентов с CF? .....	34
5.4.3.	Каковы лучшие методы терапии артропатии у пациентов с CF?.....	34
5.4.4.	Каковы лучшие методы терапии синусита у пациентов с CF?.....	34
5.4.5.	Каковы лучшие методы терапии аллергических болезней у пациентов с CF? .....	34
5.4.6.	Каковы лучшие методы предупреждения осложнений вследствие длительной установки постоянных внутривенных катетеров у пациентов с CF? .....	34
5.4.7.	Каковы лучшие методы ведения беременности у пациенток с CF?.....	34
5.4.8.	Каковы лучшие методы терапии бесплодия у пациентов с CF?.....	34
6.	Трансплантация и надлежащее ведение больных при доживании.....	34
6.1.	Введение.....	35
6.2.	Вопросы.....	35
6.2.1.	Каковы важные детерминанты периодизации и назначения на трансплантацию лёгких у пациентов с CF?.....	35
6.2.2.	Какие клинические показатели повышают риск смерти во время ожидания в списке на трансплантацию лёгких?.....	35
6.2.3.	Каковы важные показатели пациентов, которые могут исключить трансплантацию лёгких при CF? .....	35
6.2.4.	Какие осложнения CF важны для вопросов приоритета перед трансплантацией лёгких?.....	35
6.2.5.	При каких обстоятельствах следует рассмотреть инвазивную вентиляцию у пациентов с CF? .....	36
6.2.6.	Какие направления терапии важны при паллиативной помощи пациенту с CF? .....	36
6.2.7.	Какие факторы важны для принятия решения о месте помощи умирающему больному CF? .....	36
6.2.8.	Какая терапия специфических осложнений CF требуется после перенесённой трансплантации лёгких? .....	36
7.	Психологическая поддержка.....	36
7.1.	Каковы существенные элементы поддержки родителей на первом году, после диагноза?.....	36
7.2.	Международное изучение эпидемиологии депрессии/тревожности (TIDES).....	37
7.3.	Как следует содействовать психологической устойчивости в ключевые переходные моменты, и как справиться с возможной психологической уязвимостью?.....	37
7.4.	Каковы существенные элементы в воспитании соблюдения режима, в частности, ингаляционной терапии? .....	37
7.5.	Каковы существенные элементы поддержки пациентов, диагностированных в подростковом/взрослом возрасте? .....	37
7.6.	Проблемы беспорядочного питания и внешнего вида влияют на лечение и прогноз пациентов. Каковы ключевые элементы для их решения?.....	38
7.7.	Как справиться с ключевыми психологическими проблемами взрослых и пожилых пациентов с CF? .....	38
7.8.	Каковы существенные аспекты обучения и поддержки MDT в развитии психосоциальных знаний? .....	38
	Конфликт интересов.....	38
	Литература .....	38

## 1. Скрининг новорождённых и доступность специальной помощи с начала жизни

Кевин У. Саузерн (СК)  
 Анне Мунк (Франция)  
 Наталья Каширская (Россия)

Рабочая группа по неонатальному скринингу (Центральная комиссия), Европейское общество по кистозному фиброзу (ECFS)

Существуют ясные доказательства в поддержку скрининга новорождённых (NBS) на кистозный фиброз (CF). Раннее выявление обеспечивает основу для будущей терапии и способствует своевременному диагнозу, который во многих семьях был поставлен поздно [1].

Следует разработать протоколы для отражения культуры и генетики CFTR в каждой популяции, и уменьшения возможных негативных эффектов. Относительно скрининга новорождённых и лечения маленьких детей с CF, диагностированным при скрининге, просим обращаться к директивам ECFS [2, 3].

*1.1. Какие популяционные характеристики подтверждают результаты скрининга новорождённых детей на кистозный фиброз?*

Органы здравоохранения должны взвешивать пользу и риск при скрининге новорождённых на CF в своей популяции.

Таблица 1  
Европейские заявления о консенсусе, директивы и постановления

Первый автор и тема	Консенсус (C), директива (G) или постановление (P)	URL в Интернете
<b>Скрининг</b>		
Castellani C [118]	Стандарты на скрининг носителей кистозного фиброза: Европейский согласованный документ (C)	<a href="http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199310000275">http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199310000275</a>
Castellani C [2]	Европейские директивы по наилучшей практике неонатального скрининга на кистозный фиброз (G)	<a href="https://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/documents/Castellani_2009_Journal-of-Cystic-Fibrosis.pdf">https://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/documents/Castellani_2009_Journal-of-Cystic-Fibrosis.pdf</a>
Sermet-Gaudelus I [3]	Директивы по раннему лечению детей с кистозным фиброзом, диагностированным при скрининге новорождённых (G)	<a href="http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199310000652">http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199310000652</a>
<b>Диагностика</b>		
Mayell SJ [4]	Европейский консенсус об оценке и ведении детей с сомнительным диагнозом после скрининга новорождённых на кистозный фиброз (C)	<a href="http://www.elsevier.com/_data/promis_misc/JCF8.pdf">http://www.elsevier.com/_data/promis_misc/JCF8.pdf</a>
Castellani C [10]	Консенсус по применению и интерпретации мутационного анализа кистозного фиброза в клинической практике (C)	<a href="http://www.elsevier.com/_data/promis_misc/JCF7.pdf">http://www.elsevier.com/_data/promis_misc/JCF7.pdf</a>
Bombieri C [119]	Рекомендации по классификации болезней, связанных с нарушениями CFTR (G)	<a href="https://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/documents/JCF%20Articles/JCF10_Sup2_S86_S102.pdf">https://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/documents/JCF%20Articles/JCF10_Sup2_S86_S102.pdf</a>
<b>Предупреждение прогрессирования лёгочной болезни</b>		
Doling G [120]	Раннее вмешательство и предупреждение лёгочной болезни при кистозном фиброзе: Европейский консенсус (C)	<a href="http://www.elsevier.com/_data/promis_misc/2004.pdf">http://www.elsevier.com/_data/promis_misc/2004.pdf</a>
<b>Оптимальное питание и лечение метаболических осложнений</b>		
Sinaasappel M [49]	Питание пациентов с кистозным фиброзом: Европейский консенсус (C)	<a href="http://www.elsevier.com/_data/promis_misc/2002.pdf">http://www.elsevier.com/_data/promis_misc/2002.pdf</a>
Sermet-Gaudelus I [61]	Европейские директивы по минерализации костей при кистозном фиброзе (G)	<a href="https://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/documents/JCF%20Articles/JCF10_Sup2_S16_S23.pdf">https://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/documents/JCF%20Articles/JCF10_Sup2_S16_S23.pdf</a>
<b>Лечение осложнений</b>		
Doring G [31]	Лечение лёгочных инфекций у пациентов с кистозным фиброзом: текущие и будущие направления (P)	<a href="https://www.ecfs.eu/ecfs-standards-care/references">https://www.ecfs.eu/ecfs-standards-care/references</a>
Colombo C [77]	Директивы по диагностике и лечению синдрома дистальной кишечной непроходимости у пациентов с кистозным фиброзом (G)	<a href="https://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/documents/JCF%20Articles/JCF10_Sup2_S24_S28.pdf">https://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/documents/JCF%20Articles/JCF10_Sup2_S24_S28.pdf</a>
Debray D [68]	Руководство по наилучшей практике диагностики и лечения болезни печени, связанной с кистозным фиброзом (G)	<a href="https://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/documents/JCF%20Articles/JCF10_Sup2_S29_S36.pdf">https://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/documents/JCF%20Articles/JCF10_Sup2_S29_S36.pdf</a>
Heijerman HJ [121]	Ингаляционная терапия и устройств для ингаляции при лёгочной болезни у пациентов с кистозным фиброзом: Европейский консенсус (C)	<a href="https://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/documents/JCF_article.pdf">https://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/documents/JCF_article.pdf</a>
Edenborough F [55]	Директивы по сопровождению беременности у женщин с кистозным фиброзом (G)	<a href="https://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/documents/Pregnancy.pdf">https://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/documents/Pregnancy.pdf</a>
<b>Трансплантация и доживание</b>		
Hirche T [86]	Практические директивы: трансплантация лёгких пациентам с кистозным фиброзом (G)	<a href="http://dx.doi.org/10.1155/2014/621342">http://dx.doi.org/10.1155/2014/621342</a>
Sands D [87]	Помощь при доживании пациентам с кистозным фиброзом (G)	<a href="https://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/documents/JCF%20Articles/JCF10_Sup2_S37_S44.pdf">https://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/documents/JCF%20Articles/JCF10_Sup2_S37_S44.pdf</a>
<b>Психологическая поддержка</b>		
Nobili R [108]	Руководящие принципы по поддержанию особых психологических аспектов в группе помощи при CF: междисциплинарные подходы (G)	<a href="https://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/documents/JCF%20Articles/JCF10_Sup2_S45_S52.pdf">https://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/documents/JCF%20Articles/JCF10_Sup2_S45_S52.pdf</a>

Если встречаемость CF меньше, чем 1 на 7000 рождений, то требуется внимательная оценка достоверности NBS. Должно быть доказано минимально возможное негативное влияние данного протокола на популяцию.

**1.2. Каковы минимальные медицинские и социальные ресурсы, требуемые для эффективности проведения скрининга новорождённых?**

Дети с выявленным CF по программе NBS должны иметь быстрый доступ к специальной помощи при CF, отвечающей стандартам ЕСФС. Программа NBS может служить механизмом для лучшей организации службы CF, путём прямого направления детей на специальное лечение CF. Странам с ограниченными ресурсами следует провести пилотное исследование эффективности NBS в популяции и действенности процедур направления на лечение для детей с вновь выявленным диагнозом.

**1.3. Каково приемлемое число повторных тестов, требуемых из-за неадекватных высушенных проб крови на каждую 1000 просмотренных детей?**

Число запросов на повторные высушенные пробы крови должно проследиваться и составлять менее 0,5%. Больше чем 20 повторов на 1000 детей (2%) – неприемлемо.

**1.4. Каково приемлемое число ложно-положительных результатов NBS (дети направляются на клиническое обследование и потовую пробу)?**

Программы должны стремиться к минимальной положительной прогнозирующей величине (PPV) 0,3 – это число детей с истинно положительным результатом, поделённое на общее число положительных результатов NBS.

**1.5. Каково приемлемое число ложно-отрицательных результатов NBS? Это дети с отрицательным результатом NBS, которым позднее будет диагностирован CF (задержанный диагноз)?**

Программы должны стремиться к минимальной чувствительности 95%. Чувствительность – это число истинно положительных результатов NBS в виде процента от суммарной популяции CF (истинно положительные плюс ложно-отрицательные). Должны иметься механизмы для сбора надёжных, долгосрочных ложно-отрицательных данных.

**1.6. Какова максимально допустимая задержка между проведением потовой пробы и сообщением результата семье?**

Потовая проба должна быть проанализирована немедленно, и обычно результат сообщается семье в тот же день.

**1.7. Каков максимально приемлемый возраст ребёнка на день, когда после постановки диагноза при NBS его впервые осматривает бригада специалистов по CF?**

Большинство детей с подтверждённым диагнозом после NBS должны пройти осмотр бригады специалистов по CF через 35 дней, и не позднее 58 дней после рождения. Программы, которые постоянно не достигают этой цели, должны провести пересмотр протокола и предложить изменение стратегии.

**1.8. Какова минимально приемлемая информация для семей по результату NBS у детей с признанным носительством мутации CFTR, вызывающей CF?**

- Семьи должны получить устное сообщение о результате. Они должны также получить письменную информацию, к которой они смогут обратиться позднее. Эта информация также должна быть направлена семейному врачу первичной помощи.
- Из информации должно быть понятно, что:

У ребёнка нет CF.

Этот ребёнок – здоровый носитель.

В будущих беременностях для этой пары возможен риск CF, и родители могут обратиться в генетическую консультацию.

Существуют последствия, которые могут повлиять на планирование рождения детей в семье и у этого ребёнка по достижении им репродуктивного возраста.

**1.9. Каковы минимально приемлемые стандарты сообщения семье о диагнозе CF после NBS?**

- Специалист по CF должен лично обсудить результаты с родителями.
- Семья должна получить письменную информацию для прочтения после консультации. Эта информация также должна быть направлена семейному врачу первичной помощи.
- Семья должна иметь ясное понимание ближайших и длительных планов в отношении лечения ребёнка.

**1.10. Каковы минимально приемлемые стандарты принятия и лечения ребёнка с сомнительным диагнозом\* после NBS?**

- Ребёнок должен пройти осмотр специалиста по CF.
- Осмотр может проводиться в специальной клинике CF, или в общей клинике, если позволяют местные условия.
- Расширенное генетическое секвенирование должно проводиться, если обнаружена одна или ни одной мутации.
- Потовая проба должна быть повторена в центре, имеющем достаточный опыт (норма – 150 потовых проб в год), и хлориды пота определены стандартным методом.
- Семья должна получать чёткую устную и письменную информацию о ребёнке, и ясно понимать, что ожидается в ходе развития и появления возможных симптомов. Эта информация также должна быть направлена семейному врачу первичной помощи.

## 2. Диагностика

Изабель Серме-Годелю (Франция)

Кевин У. Саузерн (СК)

Наталья Каширская (Россия)

\* Определение: ребёнок с повторным промежуточным результатом потовой пробы, или ребёнок с двумя мутациями гена CFTR (одна из которых имеет неясное фенотипическое проявление) и с нормальным или промежуточным результатом потовой пробы. Промежуточный результат потовой пробы – это уровень хлорида в поте от 30 до 59 ммоль/л [4].



Для диагностической оценки кистозного фиброза настоятельно необходимо поддерживать высокий уровень оказания помощи. Диагностическое подтверждение требуется не только детям и взрослым, обращающимся с подобными клиническими симптомами, но и младенцам при положительном результате скрининга или, может быть, с положительной семейной историей. Следующие положения относятся к диагностике, проводимой вне скрининга новорождённых.

### 2.1. Каковы минимальные требования к проведению диагностики на CF? [5, 6]

- Возможность проводить анализ потовой пробы по стандартам, описанным ниже.
- Возможность выполнять генетическое тестирование с мишенями, наиболее подходящими для местной популяции. Должен иметься доступ к расширенному анализу ДНК экзона, если потребуется.
- Ресурсы для проведения клинической оценки, включая оценку состояния респираторной системы (посевы культуры из дыхательного тракта на патогены, связанные с CF, тестирование функций и снимки лёгких в соответствии с возрастом), неинвазивная оценка экзокринной функции поджелудочной железы, анализ спермы у взрослых мужчин.

### 2.2. Каковы диагностические критерии для CF? [5–7]

Уровень хлорида в поте выше 59 ммоль/л,  
и/или  
Две мутации CFTR в *транс* положении<sup>‡</sup>, вызывающие CF,  
и

Врождённые или клинические признаки, включая (но не ограничиваясь): диффузную бронхоэктазию, положительную культуру мокроты на связанные с CF патогены (особенно *P. aeruginosa*); экзокринную панкреатическую недостаточность; синдром потери солей; обструктивную азооспермию (мужчины).

### 2.3. Каковы минимальные требования к лаборатории, проводящей потовые пробы? [8]

- Отбор проб пота опытным персоналом (не меньше 150 потовых проб в год), согласно национальным или международным директивам, подлежащий регулярному (не реже 1 раза в год) рецензированию. Внутренний контроль качества при анализе пота (обычно три пробы) с приемлемыми показаниями согласованности по хлориду перед каждым образцом.
- Использование промышленно выпускаемого оборудования, одобренного для диагностической практики.
- Регулярный внешний контроль качества по анализам согласно национальным директивам.

### 2.4. Каковы диагностические стандарты для потовой пробы? [9]

- Количество пота должно показывать адекватную

скорость выделения пота (15 мл для системы пробирок Macroduct™).

- Уровень хлорида в поте выше 59 ммоль/л согласуется с диагнозом CF.
- В первые шесть месяцев жизни уровень хлорида в поте ниже 30 ммоль/л показывает маловероятность диагноза CF. Не имеется международной согласованности по нижнему пограничному пределу после этого возраста, и предлагались пороги в 30 или 40 ммоль/л.
- Пациенты с пограничным уровнем хлорида в поте должны пройти повторную потовую пробу и дальнейшее обследование в специальном центре CF, включающее детальную клиническую оценку и расширенный анализ гена CFTR на мутации [9, 10].

### 2.5. Каковы минимальные требования к лаборатории, проводящей анализы на мутации гена CFTR? [10]

- Лаборатория должна быть способна к выполнению тестирования ДНК с использованием высушенных проб крови, цельной крови (с ЭДТА) и щёчных мазков.
- Анализ проб должен проводиться не реже 1 раза в неделю, во избежание значительной задержки в обработке.
- Лаборатория должна участвовать в мероприятиях по внешнему контролю качества с сертификацией не реже 1 раза в год.
- Первичная лаборатория должна быть способна к предоставлению ограниченного набора мишеней мутации CFTR, будучи стартовой точкой, которая распознаёт не менее 1 аномального аллеля у более чем 90% пациентов с CF в локальной популяции.
- Если распознана лишь одна мутация, расширенный анализ ДНК экзона (секвенирование гена) должен быть доступен в первичной лаборатории, или во вторичной лаборатории.
- Возможность варианта болезни, определённого секвенированием ДНК, должна оцениваться по базе данных CFTR2.org. О новых мутациях или вариантах следует сообщать в базы данных, относящиеся к локусам (такие как CFTR1 <http://www.genet.sickkids.on.ca/app>), чтобы облегчить будущую интерпретацию вариантов с неизвестным клиническим значением.

### 2.6. Что такое мутации, вызывающие CF?[10]

- Поскольку CF – это аутосомная рецессивная болезнь, диагноз CF подтверждается у пациентов, которые несут две вызывающие CF мутации (классифицированные в базе данных CFTR-2) в *транс* положении (т.е. по одной мутации на каждой из гомологичных хромосом). Однако отсутствие двух вызывающих CF мутаций после расширенного анализа ДНК при наличии других типичных клинических и лабораторных показателей болезни, или аномальных биопроб CFTR (см. ниже) не исключает CF.
- Пациентам с «мутациями, имеющими различные последствия» требуется дальнейшая оценка в специальном центре CF.

### 2.7. Каковы минимально приемлемые стандарты помощи при сообщении диагноза CF у пациента с симптомами? [2]

- О положительном диагностическом тесте на CF следует

<sup>‡</sup> Термин «мутация» является синонимом «патогенного варианта», согласно базе данных CFTR-2 (<http://www.cfr2.org>).



сообщать немедленно (идеально в течение 24 час.).

- b) Пациент или родители/опекуны должны получить ясную письменную и устную информацию о болезни, и быть обеспечены доступом к электронным источникам в лечебном/национальном учреждении пациента. Должна быть предоставлена контактная информация соответствующего центра CF (согласно направлениям помощи для вновь диагностированного CF в каждой стране).
- c) Должно быть предложено генетическое консультирование и предоставлены контакты с клинической генетической службой. Это облегчит предупреждение CF в затронутых семьях, включая родственников, которые могут подвергаться повышенному риску заболевания.
- d) Для оценки понимания должно быть оформлено скорое назначение на наблюдение (не больше, чем через одну неделю), и предоставлена контактная информация о центре CF.
- e) Пациенты и родители/опекуны должны получить консультацию о других источниках информации, в частности в интернете.
- f) На первой диагностической встрече пациенты и родители/опекуны должны получить информацию о модели будущей клинической помощи.

#### 2.8. Каковы минимальные стандарты помощи и наблюдения для вновь диагностированных пациентов?[5]

Пациент с диагнозом CF должен получить немедленный доступ в специальный центр CF, способный оказывать междисциплинарную помощь, которая отвечает стандартам помощи, принятым ECFS.

#### 2.9. Каковы минимальные стандарты помощи и наблюдения для пациентов с предположительными симптомами CF и промежуточным уровнем хлорида в поте?[5, 6]

- a) Пациенты, которым поставлен предположительный диагноз CF, и с промежуточным уровнем хлорида в поте, с одной мутацией или без выявленных мутаций, должны получить доступ в специальный центр CF для необходимой оценки. Важно, чтобы такие пациенты получали долгосрочную помощь. Наблюдение в иной клинике, чем клиника CF, может быть приемлемым в сотрудничестве со специальным центром CF.
- b) Вспомогательные тесты могут подтвердить диагноз CF через обнаружение фенотипа болезни второго органа, такой как недостаточность поджелудочной железы (фекальная панкреатическая эластаза), CBAVD у мужчин, поражение лёгких или синуса, либо через выявление аномалии ионных каналов (см. Раздел 2.10).
- c) Эти пациенты подлежат внимательному наблюдению в отношении развития осложнений и введения требуемой терапии.

#### 2.10. Должны ли пациенты с сомнительным диагнозом проходить тесты биопробы CFTR (носовая разность потенциалов, измерение интестинального тока)? [11]

Пациенты с сомнительным диагнозом CF должны быть обследованы специалистом по CF. В случаях с промежуточным результатом потовой пробы, дальнейшие электрофизиологические исследования (носовая разность потенциалов, измерение короткозамкнутого интестинального

тока), по возможности, должны быть проведены.

### 3. Предупреждение прогресса лёгочной болезни через обеспечение всем пациентам доступности терапии с проверенной эффективностью

Феликс Ратьен (Канада)

Патрик Флюм (США)

Алан Смит (СК)

Ожидаемый срок жизни с CF за последние 4 десятилетия значительно увеличился [12]. Однако большинство пациентов с CF ещё умирает от респираторной недостаточности [13], и поэтому замедление прогрессии лёгочной болезни остаётся главной целью терапии CF. Основной дефект при CF приводит к недостаточности мукоцилиарного очищения, застою слизи и вторичной инфекции такими патогенами, как *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. Хроническая инфекция (с вызванным нейтрофилами воспалением) перемежается острыми осложнениями, после которых функция лёгких может не вернуться к исходному уровню [14]. Следовательно, для сохранения лёгочной функции важен тщательный ежедневный уход и срочная, агрессивная терапия при обострениях. В данном разделе обсуждается наилучшая практика в этой области.

#### 3.1. Следует ли лечить первичные или новые бактериальные инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*?

Оставленная без лечения, новая инфекция *P. aeruginosa* будет прогрессировать во вторичную инфекцию, которая связана с ухудшением лёгочной функции, ухудшением питания, частыми лёгочными обострениями и повышением смертности [15]. Не имеется ясных указаний на то, как скоро следует начинать радикальную терапию, но лечение должно начинаться быстро (не позже чем через 4 недели после получения положительного результата культивирования). Есть несомненные свидетельства эффективности радикальной терапии против *P. aeruginosa*, но ещё ни один режим не показал своего преимущества в эффективности [16]. Методы включают: 28 дней ингаляции раствора тобрамицина (TIS), и до 3 месяцев сочетания ингаляций колистина с пероральным приёмом ципрофлоксацина [17]. Необходимо последующее наблюдение по культурам, чтобы подтвердить искоренение инфекции.

#### 3.2. Как следует лечить хроническую бактериальную инфекцию *Pseudomonas aeruginosa*?

Если радикальная терапия не была успешной, то диагноз определяется как хроническая инфекция, и должна быть начата долгосрочная ингаляционная терапия антибиотиками [18]. Директивы США рекомендуют для пациентов старше 6 лет с хронической инфекцией *P. aeruginosa* месячные курсы TIS с перерывами, независимо от тяжести лёгочной болезни, на неопределённую длительность срока [19]. Хотя отсутствуют исследования относительно детей младше 6, лечение с эквивалентными дозами также рекомендуется и в этой возрастной группе. Допустимый режим – 300 мг дважды в день, 28 дней, чередующийся с перерывами лечения на 28 дней. Ингаляция сухого порошка тобрамицина (TOBI Podhaler™) имеет равнозначную эффективность, как было показано в [20]. Ингаляция азтреонам-лизина [21] рекомендована как альтернатива и европейскими, и американскими директивами. Колистин (2 МЕ дважды в день) широко используется в Европе, и сейчас доступен также в виде

препарата сухого порошка [22]. Специалист-физиотерапевт должен рекомендовать расписание приёма ингаляционных лекарств и подходящий метод ингаляции.

### 3.3. Показана ли хроническая поддерживающая терапия для лечения других инфекций?

Хотя для некоторых пациентов длительные курсы антибиотиков благотворны, сейчас имеются немногие данные в пользу хронической поддерживающей терапии против других бактерий, кроме *P. aeruginosa*.

### 3.4. Показана ли профилактическая терапия против бактерий?

Профилактика флуоксациллином в первые годы жизни для предупреждения инфекции *Staphylococcus aureus* поддерживается директивами в одних странах, и не рекомендуется в других; этот вопрос остаётся противоречивым [17]. Не имеется данных в пользу профилактической терапии против других бактерий.

### 3.5. Является ли физиотерапия существенным компонентом хронической поддерживающей терапии? Есть ли такой метод очистки дыхательных путей, который лучше других методов?

Физиотерапия грудной клетки с целью очистки дыхательных путей рекомендуется директивами СК [23] и США [24], и должна быть доступна всем пациентам с CF. Недавние параллельные испытания [25] показали, что обычное положительное давление выдоха (PEP) лучше, чем высокочастотные колебания грудной стенки (которые основаны на дорогостоящем оборудовании). Однако в большинстве случаев не имеется данных о преимуществах какого-либо одного метода в сравнении с другими. Следовательно, метод очистки дыхательных путей должен подбираться индивидуально [26]. При назначении подходящего метода очистки дыхательных путей необходимы гибкость и принятие во внимание предпочтений пациента [27]. Специалист-физиотерапевт должен иметь обширные знания по всем методам, по патофизиологии CF, по альтернативным решениям и противопоказаниям для различных процедур [26]. Упражнения и физическая активность должны быть включены в общий процесс физиотерапии, предлагаемый каждому пациенту с CF, независимо от возраста и тяжести болезни. Ослабление способности к упражнениям связано с ухудшением дыхательной функции и выживаемости [28].

### 3.6. Каковы важнейшие компоненты лечения пациентов во время эпизодов клинического ухудшения?

- a) Раннее выявление и лечение.

Прогресс лёгочной болезни при CF характеризуется периодами стабильности и временными эпизодами клинического ухудшения, называемыми «лёгочными обострениями» (РЕХ). Согласованного определения РЕХ не существует, но необходимо, чтобы эти эпизоды быстро диагностировались и лечились. Пациенты с изменениями в симптомах, которые могут указывать на РЕХ, должны иметь безотлагательный доступ в специализированный центр. Необходимые средства диагностики для оценки РЕХ включают измерение лёгочных функций, микробиологический анализ и рентгенографию. Для лечения РЕХ обычно требуются антибиотики, которые вводятся перорально путём ингаляции, или внутривенно. Если пациенту требуется госпитализация для

внутривенной терапии антибиотиками, то важно не откладывать её.

- b) Междисциплинарная помощь.

Лечение обострений CF полагается не на одну только антибиотическую терапию, а требует междисциплинарного подхода. Пациентам следует регулярно проходить осмотр специалиста-физиотерапевта, который улучшит очистку дыхательных путей и, если нужно, оптимизирует режим ингаляций. Во время РЕХ у пациентов нередко снижается аппетит, и им требуется увеличенное потребление калорий вследствие повышенной метаболической потребности. Наблюдение специалиста-диетолога очень важно. Внутривенные антибиотики следует выбирать с участием фармацевта и инфекциониста-микробиолога.

- c) Режим антибиотиков.

Фармакокинетика антибиотиков при CF имеет особый характер, и требуется подбор дозировки антибиотиков согласно специальным директивам (в некоторых случаях – с повышением дозы) [29]. Против *P. aeruginosa* рекомендуется комбинация из двух и больше антибиотиков, и обычный курс 14 дней внутривенной терапии, хотя подтверждений этому нет [30]. Более длительная терапия благотворна для некоторых пациентов, и решение об этом должно основываться на медицинских показаниях, а не на ресурсах и стоимости. В отдельных случаях используется надомная внутривенная антибиотическая терапия, но программа домашнего ухода требует гарантии, что все указанные выше аспекты входят в план лечения. Поэтому стационарное лечение остаётся стандартом помощи для большинства пациентов, нуждающихся во внутривенной антибиотической терапии.

- d) Оценка реакции на терапию.

В начале и по окончании лечения РЕХ важно проверить функцию лёгких. Несмотря на интенсивную терапию, около 25% пациентов после обострения, требующего внутривенной антибиотической терапии, имеют остаточное ухудшение лёгочной функции [14], что подчёркивает необходимость поддерживающей терапии для предупреждения обострений.

### 3.7. Какова рекомендованная хроническая поддерживающая терапия для сохранения здоровья лёгких?

Обширный обзор этой темы не входит в задачи данного документа; он имеется в других источниках [19, 31]. Методы очистки дыхательных путей, физическая активность и поддерживающая диета – важные компоненты сохранения здоровья лёгких, но здесь мы обсуждаем только лекарственную терапию.

#### 3.7.1. Муколитики

Единственный агент с доказанной эффективностью при CF, разлагающий слизь – дорназа альфа. Исследованиями показаны улучшение функции легких и сокращение лёгочных обострений у больных независимо от тяжести состояния [32]. Недавние сообщения по анализу крупных баз данных свидетельствуют, что дорназа альфа замедляет ухудшение лёгочной функции [33]. Эффект лечения не достигается, если лечение прервать, поэтому требуется длительная поддерживающая терапия. Эффективность других муколитиков, таких как N-ацетилцистеин, не была доказана у больных CF [34].

### 3.7.2. Лечение гидраторами

Дыхательные пути при CF обезвожены, а увеличить обводненность дыхательной поверхности можно с помощью осмотических агентов, называемых гидраторами. Их механизм действия отличается от такового у дорназа альфа, и оба подхода дополняют друг друга. В Европе доступны как ингаляционные агенты гипертонические растворы соли и маннита. Гипертонический рассол (7%) сокращает лёгочные обострения и несколько улучшает лёгочную функцию, по данным систематического обзора [35]. Гипертонический рассол сейчас используется многими пациентами с умеренной и тяжёлой лёгочной болезнью; он поддерживается директивами [19]. Маннит был предложен позднее; он также улучшает лёгочную функцию [36, 37]. Этот препарат доступен в форме сухого порошка, что сокращает время процедуры. Оба агента действуют раздражающе, и требуют предварительной дилатации бронхов и первичного испытания переносимости.

### 3.7.3. Антибиотическая терапия

Инфекции дыхательных путей при CF можно подразделить на ранние, перемежающиеся и хронические инфекции. Такая схема была полезна для инфекции *P. aeruginosa* (см. выше вопрос 1) и может применяться к другим бактериям. Когда не удаётся искоренение, и развивается хроническая инфекция *P. aeruginosa*, ингаляционная антибиотическая терапия с доказанной эффективностью сокращает лёгочные обострения, улучшает функцию лёгких и облегчает респираторные симптомы [18]; поэтому она является частью стандартной помощи [17, 19]. Ингаляционная антибиотическая терапия должна назначаться как длительная поддерживающая терапия, с лечением либо единственным препаратом, либо с чередованием различных антибиотиков. Польза от лечения перевешивает риск, связанный с развитием резистентности микробов, обычно преодолеваемой высокими местными концентрациями антибиотика.

### 3.7.4. Макролиды

Макролиды благоприятны для пациентов с CF, возможно по причине своего двойного эффекта на инфекцию и воспаление. Хотя первично они не эффективны против *P. aeruginosa*, имеются данные, указывающие на их эффективность, когда организмы находятся в биоплёнках, как это происходит при хронической инфекции *P. aeruginosa*. Показано, что поддерживающая терапия азитромицином улучшила функцию лёгких и сократила PEX у хронически инфицированных пациентов [38]; она включена в рекомендованное лечение [19]. Также наблюдалось сокращение лёгочных обострений у младших пациентов, не инфицированных *P. aeruginosa* [39]. Остаются некоторые сомнения относительно стойкости эффекта и влияния макролидов на индукцию резистентности у других бактерий.

### 3.8. Помогает ли хроническая поддерживающая терапия против воспаления дыхательных путей, и как его следует лечить?

Воспаление – существенный компонент лёгочной болезни при CF. В воспалении дыхательных путей доминируют нейтрофилы, и такие обычные противовоспалительные лекарства как кортикостероиды, вводимые системно или ингаляцией, не имеют доказанной эффективности у пациентов CF – кроме лечения сопутствующей астмы. Показано, что высокие дозы ибупрофена замедляют ухудшение лёгочной функции [40]. Такое лечение требует контроля уровня в крови, и несмотря на обнадеживающие данные, оно не получило

широкого распространения. Хотя сейчас изучаются другие противовоспалительные лекарства, они пока что не поддерживаются ни опытом их применения, ни доступностью для клинической помощи.

### 3.9. Терапия модуляторами CFTR – какое лечение устраняет исходный дефект при CF?

Современное лечение направлено, главным образом, на симптомы, которые вызваны дефектным геном, тогда как терапия CFTR должна повысить экспрессию белка на поверхности клеток, или усилить его функцию с помощью фармакотерапии. Такая стратегия лечения может внести коренные изменения в развитие, или даже остановить процесс болезни. Сейчас изучаются различные препараты, нацеленные на специфические классы дефектов CFTR. На сегодня только одно лекарство показало явную клиническую эффективность. Ивакафтор – средство, потенцирующее CFTR, изучалось при регуляторной мутации G551D: оно не только облегчало ионный транспорт (что проявилось снижением уровня хлорида в поте), но и улучшало такие клинические показатели, как функция лёгких и PEX [41]. Эффективная величина лёгочной функции превысила таковую, наблюдаемую при любой другой доступной пациентам сегодня лекарственной терапии CF. Хотя эта мутация обнаруживается меньше чем у 5% во всём мире, ивакафтор подтверждает принципиальную возможность успешной фармакотерапии CFTR. У пациентов с мутацией G551D ивакафтор должен стать частью стандарта помощи.

### 3.10. Как следует лечить грибковые инфекции и тяжёлый/возвратный аллергический бронхо-лёгочный аспергиллёз (ABPA)?

*Aspergillus fumigatus*, а также другие грибки обычно обнаруживаются в мокроте пациентов с CF. Хотя последствия этого не совсем понятны, последние данные указывают на то, что *A. fumigatus* может действовать как патоген у некоторых пациентов с CF [42]. Поэтому культивирование мокроты пациентов с CF должно включать оценку грибов. Аллергический бронхо-лёгочный аспергиллёз – это хорошо изученное осложнение у пациентов с CF, и оно должно проверяться у любого пациента с клиническим ухудшением, не поддающимся антибиотической терапии [17]. Диагностические тесты включают: кожную аллергическую пробу, определение уровней IgE и специфического к *Aspergillus* IgE в сыворотке крови, определение преципитинового сыворотки к *Aspergillus*. Такие анализы должны быть доступны в каждом учреждении помощи при CF. Лечение: пероральный преднизолон плюс-минус противогрибковая терапия [17].

### 3.11. Как следует вести лёгочную болезнь?

- Для оценки и обсуждения всех аспектов помощи при CF необходима междисциплинарная бригада специалистов.
- Регулярный мониторинг включает оценку положения с очисткой дыхательных путей, метода ингаляции и оценку соблюдения режима.
- Клинические обследования, которые должны выполняться не реже 1 раза в 3 месяца, и во время ухудшения симптомов [43].
- Поскольку инфекция дыхательных путей – главный двигатель лёгочной болезни при CF, при каждом посещении клиники следует отбирать культуру из дыхательных путей [17]. Микробиологический анализ требует использования специфических культуральных сред для ряда патогенов, свойственных CF, чтобы такие

организмы не были пропущены.

- Тестирование лёгочной функции ведёт за собой терапию, и должно проводиться при каждом посещении клиники у пациентов, достаточно взрослых для сотрудничества (обычно с 5 лет) [43]. Тесты для младших детей сейчас разрабатываются. Регулярное тестирование лёгочной функции должно включать спирометрию, проводимую согласно критериям ATS/ERS [44]; должно быть доступно тестирование до и после бронходилататора.

Рентгенография грудной клетки проводится регулярно, ежегодно в большинстве центров CF, а также во время клинического ухудшения. Другая съёмка изображений, такая как компьютерная томография (СТ) высокого разрешения, также должна быть доступна и регулярно использоваться в некоторых центрах CF.

#### 4. Оптимальное питание и лечение метаболических осложнений кистозного фиброза

Анне Мунк (Франция)  
Сара Джейн Шварценберг (США)  
Сью Уолфи (СК)

Статус питания имеет прочную положительную связь с лёгочной функцией и выживанием при CF. Обеспечение нормального роста ребёнка и поддержание нормального питания у взрослых представляет важные цели для бригады CF.

##### 4.1. Каковы цели, поставленные для алиментарного статуса у пациентов с CF?

Младенцы и дети должны нормально расти так, чтобы младенцы достигали нормальных перцентилей веса и роста, сходных с остальной популяцией, к возрасту двух лет. Дети и подростки должны достигать 50-й перцентили индекса массы тела (ВМІ). У взрослых абсолютный ВМІ должен поддерживаться выше 20 кг/м<sup>2</sup>, идеально – 22 кг/м<sup>2</sup> (женщины) и 23 кг/м<sup>2</sup> (мужчины). Все пациенты должны иметь нормальный статус по жирорастворимым витаминам и микроэлементам. Следует контролировать статус незаменимых жирных кислот, если такой анализ доступен. По диетологической оценке и ведению больных изданы директивы [3, 5, 45–51].

##### 4.2. Как следует контролировать алиментарный статус при ведении больного?

Пока не закончится рост, при каждом посещении центра должны проводиться точные измерения веса (кг), роста (м) и окружности головы (см) (до возраста 2 лет). У взрослых рост следует измерять ежегодно. Измерения должны быть пересчитаны в ВМІ (> 2 лет) и сравнены с национальными эталонными картами. Младшим детям и подросткам требуется особое внимание ввиду их ускоренного процесса роста [3, 43, 45–53].

##### 4.3. Как следует определять экзокринную недостаточность поджелудочной железы (EPI) и адекватное замещение панкреатических ферментов?

Требуется проверка EPI. Определение коэффициента поглощения жира (CFA) – «золотой стандарт», но оно очень обременительно. Фекальная панкреатическая эластаза-1 (FE1) – простой и надёжный метод с двух недель возраста, при отсутствии жидкого стула.

У пациентов с достаточной функцией поджелудочной железой FE1 следует проверять ежегодно в младенческом и детском возрасте, а также в периоды замедления роста, потери веса и диареи.

Адекватность замещающей панкреатические ферменты терапии (PERT) определяют клинически, наблюдая алиментарный статус, признаки и симптомы нарушения всасывания, и чрезмерный аппетит при медленном наборе веса. Повышенные дозы PERT могут привести к болям в животе и запору. Имеются директивы по тестированию на EPI и дозировке ферментов [3, 46–51, 54].

##### 4.4. Каковы основные стратегии превентивного диетологического ведения больного?

Центры CF должны быть ознакомлены с рекомендациями по диетологическому консультированию в различных возрастах, проводимому диетологами центра CF [3, 5, 43, 45–51, 54–56]. Они включают:

- Оценку EPI и назначение PERT.
- Выбор подходящей диеты, с вниманием к высокому потреблению жира.
- Психологическую терапию для достижения положительного отношения к приёму пищи.
- Дополнительное обеспечение натрием, при необходимости, с особым вниманием к младенцам, прошедшим скрининг новорождённых.
- Обеспечение жирорастворимыми витаминами, по показаниям лабораторных анализов.

Женщинам с CF, которые планируют беременность, следует получить предварительную консультацию по улучшению своего алиментарного статуса [55].

##### 4.5. Какие факторы следует оценивать у пациентов с замедленным ростом?

Обследование должно проводиться в случаях: потери веса или снижения перцентили роста/веса (возраст < 2 лет); снижения перцентили ВМІ, соответствующей возрасту и полу (возраст > 2 лет); медленного линейного роста (< 18 лет); ухудшения ВМІ (> 18 лет). Раннее вмешательство важно во избежание значительной потери веса или роста.

Диагностика причины плохого питания основана на внимательном обследовании и междисциплинарном подходе. Возможные причины включают: недостаточное потребление пищи, большие потери энергии со стулом (неадекватность PERT или несоблюдение режима), заражение лямблией, брюшную болезнь, гиперкатаболизм в связи с лёгочной болезнью, рвоту или гастропарез, глюкозурию, психологическое влияние CF.

##### 4.6. Каковы возможные варианты диетических интервенций?

Интервенции должны вводиться постепенно, на ограниченный период времени, или до достижения оптимизации алиментарного статуса, в зависимости от степени недостаточности и возраста пациента.

- *Предупреждающее ведение.* Настойчивость в соблюдении диеты, рекомендации по натрию и ферментам, изменение модели поведения или мотивирующие беседы
- *Умеренное недоедание.* Диетические добавки следует

использовать для дополнительной калорийности как временную пробу, или временное замещение у больных пациентов. Может быть полезным временное назогастральное (NG) или назоэюнальное (NJ) питание

- *Тяжёлое недоедание.* Энтеральное питание через NG или гастростомический зонд обычно улучшает и поддерживает питание пациентов с CF

*Другие методы терапии:* Ципрогептадин и гормон роста не входят в обычную терапию. Парентеральное питание применимо, только если энтеральное питание невозможно или не действует.

Диетологическая реабилитация может занять 3–6 месяцев, так что её проведение перед операцией должно начинаться задолго до назначенного срока операции (напр., трансплантации органа) [45–49, 56].

#### 4.7. В каких случаях и как следует проверять наличие сахарного диабета?

Все пациенты с CF, которым не был диагностирован диабет/CFRD, включая тех, у кого мог быть диабет во время беременности, должны проверяться с 10-летнего возраста ежегодно, в период клинической стабильности, согласно стандартному протоколу ВОЗ. Единичный аномальный оральный тест на толерантность к глюкозе (OGTT) требует подтверждения повторным тестом. Дополнительные подробности см. в опубликованных директивах.

Опубликованные директивы [57–59] предполагают более частую проверку глюкозы натощак/после еды и/или OGTT в следующих ситуациях: лёгочное обострение, введение глюкокортикоидов, кормление через энтеральный зонд, планирование беременности, во время беременности, планирование трансплантации органов, клинические симптомы диабета.

#### 4.8. Каково текущее ведение CFRD?

Помощь пациентам с CFRD должна отвечать стандартам оказания помощи всем больным диабетом; особые отличия для больных с CF показаны ниже [57–59].

Пациентам с CFRD требуется помощь междисциплинарной врачебной бригады с опытом в CFRD, во взаимодействии и консультации с бригадой CF. Рекомендуется лечить CFRD инсулином, но не оральными диабетическими средствами. Во время лёгочных осложнений может потребоваться усиление контроля по глюкозе с более частыми пробами и повышением инсулина. Диетологические директивы при CF относятся и к пациентам с CFRD. Изменение потребления калорий, жира, белка и соли вследствие диагностированного диабета нецелесообразно. Мониторинг осложнений CFRD такой же, как при других формах диабета.

Особое внимание следует обращать на пациентов CF со сниженной толерантностью к глюкозе (IGT), особенно во время болезни, поскольку им может потребоваться периодическая инсулиновая терапия.

#### 4.9. Следует ли проверять пациентов с CF на заболевание костей? Какие факторы и как участвуют в предупреждении снижения минеральной плотности костей?

Снижение минеральной плотности костей (BMD) – обычное осложнение у подростков и взрослых пациентов, и может происходить у детей при ухудшении клинического состояния. Рекомендуется регулярный скрининг на снижение BMD с использованием снимков двухэнергетической

рентгеновской абсорбциометрии (DXA), начиная с возраста восьми–десяти лет, как описано в опубликованных директивах [60–62].

Центры должны быть ознакомлены с факторами, влияющими на снижение BMD при CF, и с методами снижения этого риска. Самые обычные факторы включают: лёгочные инфекции, слабый алиментарный статус и отсутствие силовых упражнений, замедление полового созревания, лечение глюкокортикоидами, гипогонадизм, дефицит витамина D, кальция или витамина K [60–62].

#### 4.10. Каково текущее ведение при снижении минеральной плотности костей?

Для улучшения здоровья костей следует свести к минимуму известные факторы риска, оптимизировать поступление кальция и витамина D с диетой. Использование бисфосфонатов следует рассмотреть на индивидуальной основе, с учётом минеральной плотности костей, отсутствия травматических переломов в анамнезе и статуса транспланта [60–62].

### 5. Своевременное и эффективное лечение осложнений кистозного фиброза

Патрик Флюм (США)  
Джованни Тачетти (Италия)  
Алан Смит (СК)

#### 5.1. Лёгочные осложнения

У пациентов с кистозным фиброзом (CF) может развиваться ряд осложнений, которые не очень часто, но всё же встречаются, и центр CF должен быть подготовлен к их терапии. Ниже предлагаются стандарты диагностики и терапии этих осложнений, а также дополнительные источники информации.

##### 5.1.1. Каковы лучшие методы терапии пневмоторакса у пациентов с CF?

Пневмоторакс – это осложнение, которое встречается чаще всего у пациентов с тяжёлым обструктивным состоянием дыхательных путей [63]. Центр CF должен иметь большую настороженность к этому осложнению у пациентов с острой болью в груди и одышкой, и иметь возможности для постановки диагноза с использованием рентгенографии (т.е. рентген или томография грудной клетки). Директивы по ведению были опубликованы [64]; центр должен иметь возможность оказания основной помощи (т.е. плевральный дренаж, обезболивание). Для пациентов, которым могут потребоваться сложные процедуры (напр., VATS), центр должен иметь заранее согласованные пути направления в отделение торакальной хирургии.

##### 5.1.2. Каковы лучшие методы терапии кровохаркания у пациентов с CF?

Кровохаркание – это обычное осложнение, которое по тяжести может варьировать от скудного до массивного, определяемого как >240 мл/сутки или >100 мл/сутки в течение нескольких дней [65]. Директивы по ведению были опубликованы [64]. Центр должен дать пациенту и семье ясные указания, когда обращаться в случае кровохаркания, и должен проводить рекомендованную терапию. На случай сильного кровотечения, центр должен иметь доступ к инвазивной рентгенологии (напр., эмболизация бронхиальной артерии) и/или торакальной хирургии.

### 5.1.3. Каковы лучшие методы терапии дыхательной недостаточности у пациентов с CF?

Естественное развитие лёгочной болезни при CF прогрессирует к поздней стадии обструкции дыхательных путей и, наконец, к дыхательной недостаточности. Центр должен распознавать прогрессию на этой стадии, и провести консультацию по трансплантации лёгких и продвинутой стратегии помощи (см. Раздел 6). У пациента на поздней стадии лёгочной болезни (прогноз FEV<sub>1</sub> < 40%) следует оценить потребность в дополнительном кислороде, как в покое, так и с нагрузкой [56]. Поддержка вентиляции (напр., неинвазивная вентиляция) должна предоставляться согласно желанию пациента для облегчения одышки [43]. Центр должен иметь возможность оценки необходимости в опиатах для облегчения одышки и боли, связанных с поздней стадией болезни [66, 67].

## 5.2. Осложнения в печени и поджелудочной железе

### 5.2.1. Каковы лучшие методы терапии болезни печени у пациентов с CF?

У многих пациентов CF с панкреатической недостаточностью (PI) будет развиваться болезнь печени, варьирующая по тяжести от очень слабого билиарного фиброза до цирроза последней стадии. Болезнь печени, связанная с кистозным фиброзом (CFLD) – это билиарный цирроз, который обычно наступает до возраста 20 лет, и приводит к портальной гипертензии и печёночной недостаточности [68, 69]. Центр должен проверять всех пациентов при текущем физическом осмотре и периодическом анализе ферментов печени. Указания по использованию ультразвукографии, урсодезоксихолевой кислоты («Ursо») и возможной биопсии печени имеются в опубликованных директивах [68–70].

Пациентов с портальной гипертензией следует направлять к гастроэнтерологу/гепатологу для проверочной эндоскопии и лечения осложнений лёгочной гипертензии. Текущее ведение пациентов CF с циррозом должно включать иммунизацию против вирусов гепатита А и В, исключение нестероидных противовоспалительных лекарств (NSAID) и гепатотоксических агентов (напр., алкоголя), мониторинг функционального состояния печени (т.е. коагуляция, альбумин). Центр должен иметь путь направления на программу пересадки печени для пациентов с поздней стадией болезни печени.

### 5.2.2. Каковы лучшие методы терапии жёлчно-каменной болезни у пациентов с CF?

Жёлчно-каменная болезнь не всегда проявляется симптомами [71]. Центр должен проявить внимание при обследовании пациента с неспецифической болью в животе и тошнотой. Центр должен иметь доступ к ультразвукографии и сканированию HIDA для оценки жёлчного пузыря.

При симптоматических жёлчных камнях урсодезоксихолевая кислота неэффективна, и больному обычно требуется направление на хирургию.

### 5.2.3. Каковы лучшие методы терапии панкреатита у пациентов с CF?

Панкреатит – менее частое осложнение в популяции CF, но мучительное у некоторых пациентов CF с панкреатической недостаточностью [72]. Периодический острый панкреатит может способствовать переходу от достаточности к панкреатической недостаточности при CF. Жалобы могут быть на неспецифическую боль в животе, поэтому должна быть

высокая настороженность при осмотре пациента с периодической, необъяснимой болью вместе с тошнотой и рвотой. Центр должен иметь возможность обследования с помощью стандартных лабораторных анализов (т.е. амилаза, липаза) и снимков (напр., ультразвукография, компьютерная и МР томография). Принципы ведения не отличаются от общей терапии панкреатита. Однако острый панкреатит связан с тяжёлой дегидратацией, а в популяции CF она может быть ещё серьёзнее; поэтому важно внимание к регидратации и контролю за электролитами.

## 5.3. Желудочно-кишечные осложнения

### 5.3.1. Каковы лучшие методы терапии желудочно-пищеводного рефлюкса (GORD) у пациентов с CF?

Рефлюкс часто встречается у пациентов с CF, проявляясь примерно у 30% [73]. Центр должен знать о признаках и симптомах рефлюкса, и иметь возможность проведения необходимой диагностики (т.е. зондирование импеданса и pH, верхняя эндоскопия) и лечения [74].

### 5.3.2. Каковы лучшие методы терапии запора у пациентов с CF?

Запор имеет медленное проявление, с уменьшением частоты стула [75]. При CF он обычен, и может отягощаться с использованием наркотиков. Большинство временных запоров поддаются гидратационной терапии, размягчению стула (напр., полиэтиленгликолем) или слабительным [76]. Клизмы требуются редко.

### 5.3.3. Каковы лучшие методы диагностики и терапии синдрома дистальной обструкции кишечника (DIOS)?

Симптомы DIOS имеют острое проявление с болью в правом нижнем квадранте [75]. Центр должен быть способен распознать это осложнение (и его варианты), и иметь стандартные протоколы диагноза и лечения на основе опубликованных рекомендаций [43, 75, 77]. Пациентам может помочь пероральная регидратация в сочетании с размягчителями стула, но более тяжёлые случаи требуют в.в. гидратацию, назогастральную аспирацию и клизмы. Пациентов, которым не помогает такая консервативная терапия, необходимо обязательно направить к гастроэнтерологу со знанием DIOS. Хирургическое вмешательство следует применять только в крайних случаях, и поэтому в центре должны быть хирурги, которые знают о желудочно-кишечных осложнениях при CF.

### 5.3.4. Каковы лучшие методы предупреждения фиброзирующей колитопатии (FC)?

Это редкое осложнение. Единственная ясная рекомендация к предупреждению FC – использовать подходящую дозу панкреатических ферментов, не увеличивать дозу ферментов без точных указаний, и не превышать полную дозу ферментов больше 10 000 единиц липазы на кг в сутки [49].

### 5.3.5. Каковы лучшие методы терапии мукоцеле аппендикса?

Диагноз ставится с помощью ультразвукографии [78]. В случае обнаружения симптомов, операция аппендэктомии с резекцией краёв аппендикса и кончика слепой кишки устранил риск рецидива.

### 5.3.6. Каковы лучшие методы терапии колонизации тонкого кишечника у пациентов с CF?

Колонизацию тонкого кишечника подозревают, если у пациента разлитая или околопупочная боль, чрезмерные кишечные газы, тошнота и несварение, несмотря на достаточный приём ферментов. Риск повышен у пациентов после проведения операции на кишечнике или использующих наркотики. Диагноз рекомендуется ставить с клинической терапевтической пробой метронидазола [79]. Требуется консультация гастроэнтеролога.

#### 5.3.7. *Каковы лучшие методы терапии мекониевой непроходимости кишечника (МИ) у пациентов с CF?*

МИ – это неотложное неонатальное состояние, которое подлежит компетенции хирурга-педиатра с опытом в МИ (и педиатрического рентгенолога), который должен срочно связаться с центром CF. Хирургическая бригада должна быть ознакомлена как с консервативной, так и с хирургической терапией [80, 81]. МИ с осложнениями протекает тяжелее, труднее излечивается и может потребовать длительной госпитализации. При послеоперационном ведении может потребоваться ознакомление центра с диетической терапией синдрома укороченного кишечника.

### 5.4. *Прочие осложнения*

#### 5.4.1. *Каковы лучшие методы терапии лекарственной токсичности?*

Лечение лёгочной болезни при CF может привести к осложнениям вследствие лечения и токсичности принимаемых лекарств, в особенности аминогликозидов (напр., нефро-, ото- и вестибулярная токсичность).

Центр должен использовать стандартные протоколы для мониторинга лекарственной терапии с применением аминогликозидов и соблюдать рекомендуемые терапевтические дозировки [17]. Во избежание нефротоксичности, во время внутривенного введения аминогликозидов должны быть строго запрещены NSAID. Центр должен проводить обследование на ототоксичность методом аудиометрии у пациентов со сниженным слухом или шумом в ушах, либо в ходе регулярного скрининга. Центр должен иметь доступ к клиническому врачу, имеющему опыт вестибулярного обследования.

#### 5.4.2. *Каковы лучшие методы терапии почечно-каменной болезни у пациентов с CF?*

Почечно-каменная болезнь обычна у пациентов с CF [82]. Центр должен быть ознакомлен с признаками и симптомами почечно-каменной болезни, и с оценкой по анализу мочи и СТ-IVP. Следует определить метаболическое нарушение, вызвавшее образование камней. При осложнённых случаях Центр должен иметь доступ к специалисту-урологу и хирургу-рентгенологу.

#### 5.4.3. *Каковы лучшие методы терапии артропатии у пациентов с CF?*

Артралгия – обычный симптом у пациентов с CF [73], но артропатия остаётся слабо изученной. Центр должен быть ознакомлен с этой проблемой, и иметь доступ к ревматологу, осведомлённому в области CF.

#### 5.4.4. *Каковы лучшие методы терапии синусита у пациентов с CF?*

Хронический синусит, с носовым полипозом или без него, обычен у пациентов с CF [73]. Центр должен регулярно проверять состояние синуса и оказывать рекомендованную помощь, имея в виду, что синусит может стать источником инфекции нижних дыхательных путей [83]. Центр должен

иметь доступ к диагностике (т.е. томография синуса) и отоларингологу, опытному в лечении синусита в связи с CF.

#### 5.4.5. *Каковы лучшие методы терапии аллергических болезней у пациентов с CF?*

За исключением АВРА, который обсуждается в другом разделе этого документа, заболеваемость аллергическими болезнями не повышена у пациентов с CF, и подлежит обычному для всех лечению. Однако у пациентов может развиться лекарственная аллергия (напр., к антибиотикам), осложняющая тактику терапии. Центр должен быть ознакомлен с признаками и симптомами возможной аллергической реакции на лечение, и соответственно знать, когда прекращать такое лечение. Центр должен иметь установленные протоколы десенсибилизации.

#### 5.4.6. *Каковы лучшие методы предупреждения осложнений вследствие длительной установки постоянных внутривенных катетеров у пациентов с CF?*

Постоянный в.в. катетер следует устанавливать согласно желанию пациента, если выполнение в.в. вливаний затруднено. Центр должен иметь доступ к специалистам, опытным в установке постоянных катетеров (напр., Port-A-Cath). Только обученные лица допускаются к установке постоянных катетеров с использованием стандартных протоколов дезинфекции и ухода за катетером. Обычные осложнения при катетерах включают сосудистые нарушения (напр., инфекция, тромбоз, синдром SVC) [84, 85]. Центр должен быть хорошо ознакомлен с признаками и симптомами осложнений в связи с катетером, и иметь возможность проведения необходимых анализов, в том числе посева культур (для выявления инфекции в крови), ультрасонографии и контрастной рентгенографии (КТ или МРТ) при окклюзии сосудов.

#### 5.4.7. *Каковы лучшие методы ведения беременности у пациенток с CF?*

Беременность может осложнить лечение женщин с CF. При обследовании женщин репродуктивного возраста в центре, всегда следует спрашивать о возможной беременности, особенно в связи с дополнительными лекарствами, противопоказанными при беременности. Беременные пациентки с CF всегда должны считаться беременными с высоким риском по причине возможных лёгочных и алиментарных/метаболических осложнений, и быть под наблюдением акушера, опытного в ведении сложных случаев. Рекомендации по ведению беременности при CF были опубликованы [55].

#### 5.4.8. *Каковы лучшие методы терапии бесплодия у пациентов с CF?*

Женщины с CF могут забеременеть, и при условии хорошей функции лёгких и питания возможно вынашивание беременности. У женщин в менее хорошем состоянии возможно ограничение плодovitости, и их следует направлять к специалистам семейного консультирования, если не удастся забеременеть.

У большинства (98%) мужчин при CF наблюдается азооспермия, и в надлежащем возрасте следует их уведомить об этом. Пациентам, заинтересованным своим состоянием, следует предложить анализ спермы. Пациенты должны получить специальную консультацию о возможностях размножения, в том числе методами искусственного оплодотворения.

## 6. Трансплантация и надлежащее ведение больных при

**доживании**

Скотт Белл (Австралия)  
Алистер Дафф (СК)

**6.1. Введение**

Трансплантация – это установленная терапия в последних стадиях болезни лёгких и печени у пациентов с CF. Направлению в службу трансплантации способствуют знания бригады помощи при CF относительно процессов, приводящих к успешной имплантации. Для некоторых пациентов трансплантация непригодна как выбор терапии, или же не проводится. Эффективное ведение больных при доживании насущно необходимо, и требует внимания к взаимосвязи, контролю симптомов и междисциплинарной помощи, включая квалификацию в паллиативной помощи. Эти стандарты включают серию вопросов о подходе к оценке трансплантации и к помощи при доживании, с использованием опубликованных результатов и опубликованных директив по трансплантации. Подробный и всесторонний обзор темы см. в изданиях: «Практические директивы: Трансплантация лёгких у пациентов с кистозным фиброзом», составлены научной группой Сети европейских образцовых центров кистозного фиброза (ECORN-CF) [86]; Директивы ECFS о помощи при доживании [87].

**6.2. Вопросы****6.2.1. Каковы важные детерминанты периодизации и назначения на трансплантацию лёгких у пациентов с CF?**

Время, которое требуется на обследование и ожидание подходящего донора варьирует, но может составить больше двух лет. Факторы, которые связаны с повышенной смертностью [88, 89] и рекомендациями направления на трансплантацию [89], относятся к пациентам с:

- Прогнозом % FEV<sub>1</sub>: прогноз ≤ 30%,
- Быстрым ухудшением, особенно у женщин и младших пациентов,
- Кислородной терапией при гипоксемии,
- Гиперкапнией,
- Частыми обострениями, которые с трудом лечатся внутривенными антибиотиками.

Раннее направление следует рассмотреть у пациентов со стойким пневмотораксом и периодическим массивным кровохарканием [89]. Повышение выживаемости, ограниченная доступность доноров и различия в схемах распределения органов привели к созданию моделей смертности/выживания, которые помогают принять решения о приоритете пациентов на трансплантацию [90, 91]. Сложность временного согласования направления на трансплантацию требует тесной связи со службой трансплантации. Это также помогает пациентам воспринять сложную информацию и принять информированное решение.

**6.2.2. Какие клинические показатели повышают риск смерти во время ожидания в списке на трансплантацию лёгких?**

Приоритет на трансплантацию должен быть предоставлен [88, 89, 92] пациентам CF с:

- Зависящей от кислорода лёгочной недостаточностью,
- Хронической гиперкапнией,

- Лёгочной гипертензией,
- Недостаточностью питания, особенно у женщин.

Ограниченное количество доноров определяет возможное число трансплантаций. Национальные политики по-разному оптимизируют эффективность распределения донорских органов, в зависимости от систем идентификации доноров и практической/географической логистики. Приоритет неотложных случаев устанавливаются на национальном уровне.

Регулярное и информативное общение со службой трансплантации жизненно важно для регулярного обновления данных о клиническом течении у всех пациентов в списке ожидания.

**6.2.3. Каковы важные показатели пациентов, которые могут исключить трансплантацию лёгких при CF?**

К исключениям на имплантацию лёгких относятся [89]:

- Раковые заболевания за 2 последних года. Как правило, требуется «чистый» период 5 лет. Можно рассмотреть некоторые случаи уrogenитального рака и рака кожи,
- Неизлечимые дисфункции других важных органов (напр., сердца, печени, почек),
- Хроническая внелёгочная инфекция (напр., гепатит В, гепатит С, ВИЧ),
- Крупные деформации скелета,
- Длительное несоблюдение режима и нерегулярное посещение клиники,
- Неизлечимые психологические состояния, ограничивающие способность сотрудничать с терапией,
- Отсутствие согласованной системы социальной поддержки,
- Пристрастие к веществам (напр., к алкоголю, табаку, в предшествующие 6 месяцев).

Большинство служб трансплантации не обследуют больных с:

- Хронической *Burkholderia cenocepacia*,
- Абсцессом *Mycobacteria*.

Прочие инфекции (напр., мультирезистентная *Pseudomonas aeruginosa*, *Scedorsporium species*, *Clostridium difficile*) зависят от политики и опыта местной клиники трансплантации, и требуют подробного рассмотрения.

Трансплантации «только лёгких» или сочетания «печень–лёгкие» требуют тщательной оценки у пациентов с поздней стадией лёгочной болезни и портальной гипертензией.

**6.2.4. Какие осложнения CF важны для вопросов приоритета перед трансплантацией лёгких?**

Оптимизация алиментарного статуса приоритетна для ожидающих пациентов, но не может быть сильным фактором для задерживания в списке [92].

CFRD присутствует у 40–50% пациентов при обследовании, и после трансплантации развивается ещё у ~20% пациентов. У пациентов с CFRD при трансплантации отмечалась повышенная смертность, инфекции и госпитализация в связи с отторжением. Во время ожидания в списке важна оптимизация контроля CFRD [93, 94].

Хроническая болезнь почек (CKD) встречается у многих взрослых больных CF, и там, где практически возможно, следует предусмотреть ограничение воздействия нефротоксическими лекарствами перед трансплантацией [95]. Влияние длительного системного введения аминогликозидов



перед трансплантацией на функцию почек после трансплантации неясно [96]. Ингибиторы кальциневрина, гипертензия и CFRD связывались с болезнью почек после трансплантации.

Остеопороз (24%) и остеопения (38%) встречается у пациентов с CF [97]. Может потребоваться терапия бисфосфонатом для поддержания и улучшения состояния костей перед трансплантацией.

Некоторым больным в поздней стадии лёгочной болезни (напр., APBA) требуется системное введение кортикостероидов. Уменьшение дневной дозы преднизолона до < 15 мг/сутки поможет заживлению и снизит риск послеоперационной инфекции, а также ограничит дальнейшее снижение плотности кости.

С точки зрения психологии, важно помочь пациенту поддерживать надежду и бороться с деморализацией и изнеможением.

#### 6.2.5. При каких обстоятельствах следует рассмотреть инвазивную вентиляцию у пациентов с CF?

Роль инвазивной вентиляции для пациентов на последней стадии лёгочной болезни противоречива и приносит мало результатов [98].

Следует рассмотреть её применение пациентам, у которых лёгочная недостаточность развилась в условиях острого приступа, и восстановление возможно (напр., массивное кровохаркание, пневмоторакс, грипп, послеоперационный уход) [98, 99].

Трансплантация после вентилятора связана с повышенной ранней смертностью [100] и предлагается только в исключительных случаях, и не всеми службами трансплантации. Обычно она происходит только у тех пациентов, которым до вентиляции была проведена предоперационная подготовка.

Некоторые службы трансплантации рассматривают трансплантацию пациентам, которым потребовалась экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЕСМО) при тяжёлой лёгочной недостаточности. Описания случаев представляли отличные результаты [101]. До начала ЕСМО обязательны подробные обсуждения между бригадой CF и службой трансплантации.

#### 6.2.6. Какие направления терапии важны при паллиативной помощи пациенту с CF?

Необходимы ранние беседы (включая обсуждение возможностей трансплантации), чтобы дать время для психологической настройки и внимательного выбора терапии, особенно если отсутствует понимание. Лечащий врач должен начать с пациентом и семьёй обсуждение помощи при доживании, и привлечь междисциплинарную бригаду. Может потребоваться значительное участие психолога (напр., предварительные ощущения страдания, работа с членами семьи) [102].

Симптомы, которые часто требуют контроля, включают одышку, боль в груди, головную боль, усталость и плохой сон [103]. Использование наркотических анальгетиков, анксиолитиков, поддержка очистки дыхательных путей, психологические стратегии, кислород и поддержка неинвазивной вентиляцией имеют важное значение [67].

Если потребуется, для оптимизации контроля симптомов бригадам следует получить поддержку от коллег по паллиативной помощи [103, 104].

Баланс между эффективной активной терапией при обеспечении адекватного контроля симптомов может быть особенно трудным у пациентов, ожидающих трансплантацию [103, 105]. Контроль симптомов не препятствует

трансплантации лёгких, однако важна тесная связь между бригадой CF службой трансплантации [103].

Смерть пациента может оказывать значительный эффект на других пациентов и сотрудников центра. Должна быть предложена поддержка другим пациентам с CF и сотрудникам [103].

#### 6.2.7. Какие факторы важны для принятия решения о месте помощи умирающему больному CF?

Желание пациента и родственников должны играть главную роль в принятии решения о том, где оказывать помощь умирающему пациенту. Насколько практически возможно, следует способствовать выполнению этих желаний. Ключевой вопрос – это доступная дома поддержка для оптимального облегчения всех симптомов (напр., проведение очистки дыхательных путей, возможность своевременного контроля симптомов).

Пациенты предпочитают получать помощь от сотрудников, которых они хорошо знают, и в знакомой обстановке [106]; во многих случаях они предпочитают получать помощь в больнице [103, 107].

Зачастую продолжается активное ведение пациентов с максимальным контролем симптомов, и возможный конфликт между активным ведением и оптимизацией контроля симптомов требует внимательного рассмотрения.

Важно общение между всеми членами бригады, местными учреждениями здравоохранения (включая первичную помощь), пациентом и родственниками.

#### 6.2.8. Какая терапия специфических осложнений CF требуется после перенесённой трансплантации лёгких?

После трансплантации лёгких терапия осложнений CF остаётся актуальной (напр., CFRD, остеопороз, DIOS). Во многих случаях служба трансплантации проводит полный уход за пациентом. Однако при необходимости центр CF должен оказывать поддержку.

Требуется психосоциальный канал для работы с психопатологией (напр., лекарственный психоз, реакции пост-травматического стресса).

## 7. Психологическая поддержка

Алистэр Дафф (СК)

Геральд Ульрих (Германия)

Мэнди Брайон (СК)

Жизнь с CF может быть эмоционально и физически напряжённой для пациентов и их родственников. Болезнь и её лечение влияют на способность к выполнению обычных ежедневных задач и переживанию неожиданных жизненных событий. Хорошая психологическая помощь теперь интегрирована в медицинской бригаде; имеется значительный объём литературы, где описаны основные элементы психосоциальной роли [5, 108]. Цель этой статьи – установить приоритеты по ключевым психосоциальным вопросам и дать рекомендации по ведению пациентов.

#### 7.1. Каковы существенные элементы поддержки родителей на первом году, после диагноза?

Диагнозы CF большей частью ставятся при скрининге новорождённых. Скрининг на CF имеет целью снижение заболеваемости и смертности, хотя должны быть признаны его возможные недостатки и сведено к минимуму их воздействие [2]. Диагноз CF поражает, особенно если в остальных отношениях ребёнок здоров. Родители могут проявлять недоверие и разобшение диагноза и ребёнка, которое может

продолжаться первые несколько недель, и гораздо дольше [109]. Должны быть предложены предупредительные консультации и эмоциональная поддержка, с целью оценки: (i) понимания информации родителями, (ii) реакции на диагноз, (iii) стиля ведения, необходимости поддержки и ресурсов.

Родителям следует заняться обучением выращиванию ребёнка с CF, поддерживая баланс между ведением сложного заболевания и воспитанием у ребёнка чувства собственного достоинства и понимания. Семья должна надеяться на то, что ребёнок вырастет взрослым с хорошим качеством жизни и такими же достижениями, как у своих сверстников.

Основные задачи, по которым требуются консультации:

- Сочетание лечения с ежедневным уходом за ребёнком
- Помощь родителям в принятии и проведении лечения
- Информирование родителей и друзей о медицинском состоянии
- Возможность психосоциального наблюдения за родителями, если требуется, включая парные консультации
- Доступная финансовая поддержка/пособия/компенсации, и прочие средства поддержки.

#### 7.2. Международное изучение эпидемиологии депрессии/тревожности (TIDES)

Данные по результатам международного изучения эпидемиологии депрессии/тревожности (TIDES) в Европе показывают, что повышение баллов депрессии не отличается от общих популяций, хотя сообщалось о высоких баллах тревожности, особенно среди женщин. Выявлено несколько факторов риска, влияющих на повышение баллов депрессии и тревожности среди пациентов. Тревожность и депрессия также представляют особую проблему у родителей. В службе CF должна быть доступна поддержка в отношении этих проблем. Какими путями следует выявлять и устранять их?

Бригада CF должна регулярно обследовать психологическое благополучие пациентов с CF (см. Структура центра для доступности специалистов-психологов). Наблюдение за депрессией и тревожностью у пациентов и родителей должно проводиться через ежегодный осмотр с психометрикой (напр., HADS, CES-D) или беседой.

Повышенные психометрические баллы требуют диагностического подтверждения. Оно должно выноситься психологом бригады CF после клинического собеседования. Если не имеется штатного психолога, то следует рассмотреть направление в службу психиатрической помощи.

Психологическое вмешательство, если оно потребуется, должно поддерживаться соображениями практических, социальных, образовательных и профессиональных потребностей пациента и его попечителей.

#### 7.3. Как следует содействовать психологической устойчивости в ключевые переходные моменты, и как справляться с возможной психологической уязвимостью?

Переходными считаются значительные изменения в отношении перспектив и проблем развития и личности у пациентов с CF, и чувство ответственности, которое они влекут за собой.

Ключевые переходные моменты следующие:

- i. Адаптация родителей к диагнозу
- ii. Начало обучения: детский сад, начальная и средняя

школа

- iii. Переход от родительского ухода к самообслуживанию
- iv. Переход от педиатрической помощи ко взрослой медицинской помощи
- v. Поступление на работу или дальнейшее образование
- vi. Потеря независимости (напр., увольнение с работы, потеря активности и функциональности, повышение зависимости от интенсивного лечения и обслуживания, принятие трансплантации или доживания).

В общем, психологическая устойчивость – это способность восстанавливаться после негативных событий при отсутствии длительного эмоционального расстройства. Устойчивость многофакторна, и её элементы не всегда поддаются изменению [110]. Главное внимание следует направить на усиление социальной поддержки и поощрение оптимизма (в первую очередь, при педиатрической подготовке пациентов к ведению взрослой жизни и повышению самодостаточности и самоконтроля). Эмоциональную уязвимость следует уменьшать путём активной профилактики в каждый переходный момент.

#### 7.4. Каковы существенные элементы в воспитании соблюдения режима, в частности, ингаляционной терапии?

Соблюдение режима, особенно в отношении ингаляций – ключевая проблема в профилактике прогрессии болезни. Успех психологического вмешательства определяется следующим: (i) поведением бригады при уходе за пациентами, (ii) сотрудничеством с пациентами в усилении их мотивации, (iii) выявлением препятствий и активной поддержкой усилий пациентов к проведению лечения.

- i. Бригада должна поддерживать единый, воспитательный и целостный подход к соблюдению режима, на основе эффективного информирования и доверительного общения. Открытые обсуждения ведут к облегчению ухода, играя большую индивидуальную роль и определяя требования к участию и принятию информированного решения. Психосоциальные специалисты должны поддерживать усилия членов бригады по вовлечению пациентов в беседу с использованием умения активного слушания
- ii. Убеждение пациентов, которые хронически плохо соблюдают режим, не действует. Психосоциальные специалисты должны руководить усилиями по снятию перцепционных и эмоциональных барьеров в соблюдении режима у пациентов, которые не желают признать проблему или не мотивированы [111]
- iii. Ряд психологических стратегий производит эффект (напр., усиленное планирование, разрешение проблем). Сейчас проходят клинические испытания таких методов. Психосоциальные специалисты должны достигать компетентности в их проведении и обеспечивать руководство.

#### 7.5. Каковы существенные элементы поддержки пациентов, диагностированных в подростковом/взрослом возрасте?

Диагностика CF после периода детства происходит по ряду причин: слабые или ошибочно диагностированные симптомы, меньшая тяжесть фенотипа [112]. Пациенты часто разгневаны и потрясены информацией (прогноз, бесплодие) и «техническими» аспектами действующих клиник CF. Это приводит к проблемам в построении доверительного

сотрудничества. Требуется гибкий и индивидуальный подход к клиническому ведению каждого пациента, которое отличается от обычной помощи, оказываемой пациентам, диагностированным с раннего детства. Следует направить внимание на прогноз, вопросы плодovitости, личную поддержку и рассмотрение источников и содержания сведений о CF, которые пациенты могут получить (некоторые источники вводят в заблуждение) [113].

*7.6. Проблемы беспорядочного питания и внешнего вида влияют на лечение и прогноз пациентов. Каковы ключевые элементы для их решения?*

Конкуренция требований лечения CF, включающих контроль за алиментарным статусом в плане прибавления веса, и требований культуры, акцентирующихся на стройности тела, приводит к недоразумениям в отношении питания. О проблемах беспорядочного питания и внешнего вида у больных CF есть статья [114].

Подход к диетологическому ведению пациента требует учитывать его отношение к питанию, фигуре и внешнему виду, а не только сосредоточиваться на потреблении калорий и прибавлении веса. Оценка потребляемой пищи должна включать указанные выше вопросы и планирование диеты, основанной на идее здорового питания.

Для пациентов с CF должны иметься образовательные программы, информирующие о пищеварении, потреблении калорий и использовании энергии при CF. Врачи-специалисты, работающие с пациентами с CF, должны быть подготовлены к определению и раннему выявлению неправильных привычек в питании. Рекомендуются совместное вмешательство диетолога и психолога.

*7.7. Как справиться с ключевыми психологическими проблемами взрослых и пожилых пациентов с CF?*

Ключевые проблемы взрослого возраста: (i) усложнение обычных задач взрослых вследствие CF, (ii) принятие сложных решений (напр., составление профессионального плана или решение о терапии), (iii) преодоление ухудшения здоровья, потери подвижности и независимости, а также новые диагнозы осложнений (напр., CFRD), которые могут, к примеру, вызывать тревожность и депрессию (деморализацию), низкую самооценку и трудности в общении.

Ключевые подходы следующие:

- i. Активное предупреждение при регулярных процедурах и ежегодном обследовании помогает выявить потребности в эмоциональной, практической и социальной поддержке (напр., работа, плодovitость, рискованное поведение). Пациенты стараются не говорить о них [115, 116]
- ii. Направление к психосоциальному специалисту бригады CF или к специалисту службы психиатрической помощи.

Бригады CF должны быть ознакомлены с возможностью деморализации, происходящей вследствие множественных проблем со здоровьем. Это напоминает (хотя и отличается) депрессию при воздействии на личность и лечении [117].

*7.8. Каковы существенные аспекты обучения и поддержки MDT в развитии психосоциальных знаний?*

Всем членам бригады необходимо обладать психосоциальными знаниями. Описана 4-ступенчатая модель обучения:

- i. Члены бригады должны иметь подготовку в распознавании психосоциальных потребностей, уметь предоставлять информацию и психологическую поддержку. Иметь возможность вызова психиатрической службы в неотложном случае.
- ii. Член бригады может иметь дополнительное обучение по: проверке и направлению в случае психологического истощения, проведению первой психологической помощи после травматических медицинских событий (напр., кровохаркание), выполнению особых психологических методов (напр., обезболивание при болезненных процедурах).
- iii. Обученный и аккредитованный член бригады для оценки психологического истощения и выполнения особых терапевтических методов (напр., предоставление консультации или терапии согласно установленной структуре центра). Требуется руководство квалифицированного специалиста по психиатрии.
- iv. Квалифицированный специалист по психиатрии (напр., клинический психолог), который может диагностировать психопатологию и лечить, используя специальные психологические интервенции.

### Конфликт интересов

A.P. Смит: персональная оплата от Gilead, другое от MPEX, другое от Pharmaxis, другое от Vertex, гранты от Forest Labs, вне представленной работы; С.К. Белл: гранты и нефинансовая поддержка от Vertex Pharmaceuticals, персональная оплата и другое от Novartis, другое от Gilead, персональная оплата и другое от Rempex, вне представленной работы; П. Флюм: персональная оплата и другое от Aptalis, гранты и персональная оплата от Gilead Sciences, Inc, гранты и персональная оплата от Bayer Healthcare AG, гранты и персональная оплата от Novartis, гранты и персональная оплата от Vertex Pharmaceuticals, Inc, гранты и персональная оплата от Pharmaxis Limited, гранты от Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, гранты от Grifols, гранты от Savara Pharma, гранты от KaloBios, гранты от Фонда кистозного фиброза (CFF), гранты от Национального института здоровья (NIH), гранты и персональная оплата от Genentech, вне представленной работы; А. Мунк: персональная оплата от Vertex, Novartis, персональная оплата от Vertex, вне представленной работы; Ф. Ратъен: персональная оплата от Boehringer Ingelheim, во время проведения исследования; персональная оплата от Vertex, персональная оплата от Novartis, персональная оплата от Bayer, персональная оплата от Talecris, персональная оплата от CSL Behring, персональная оплата от Roche, персональная оплата от Gilead, гранты от Novartis, персональная оплата от Genentech, персональная оплата от Genentech, персональная оплата от Pari, вне представленной работы; С.Дж. Шварценберг: консультации для Spark HealthCare, вне представленной работы; Г. Ульрих: персональная оплата от Chiesi Pharma GmbH, персональная оплата от Novartis Pharma GmbH, персональная оплата от Gilead Sciences GmbH, персональная оплата от GSK GmbH & Co. KG, персональная оплата от Activaero GmbH, персональная оплата от Axcan Pharma GmbH, вне представленной работы. С. Бойчин, М. Брайон, А. Дафф, Н. Каширская, И. Серме-Годелю, К.У. Саузерн, Дж. Тачетти, С. Уолфи не имеют сообщений о конфликте интересов.

### Литература

- [1] Southern KW, Mérelle MME, Dankert-Roelse JE, Nagelkerke A. Newborn screening for cystic fibrosis. Cochrane Database

- Syst Rev 2009(1).  
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001402.pub2> [Art. No.: CD001402].
- [2] Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros* 2009; 8:153–73.
- [3] Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cyst Fibros* 2010;9:323–9.
- [4] Mayell SJ, Munck A, Craig JV, Sermet I, Brownlee KG, Schwarz MJ, et al. A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009;8:71–8.
- [5] Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2005; 4:7–26 [S1569–1993(04)00213–9 [pii]10.16/j.jcf.2004.12.002].
- [6] Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 2008; 153: S4–S14.
- [7] De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006;61:627–35.
- [8] ECFS CTN SOP on sweat testing; 2013.
- [9] Goubau C, Wilschanski M, Skalicka V, Lebecque P, Southern KW, Sermet I, et al. Phenotypic characterisation of patients with intermediate sweat chloride values: towards validation of the European diagnostic algorithm for cystic fibrosis. *Thorax* 2009;64:683–91.
- [10] Castellani C, Cuppens H, Macek Jr M, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 2008;7:179–96.
- [11] De Boeck K, Kent L, Davies J, Derichs N, Amaral M, Rowe SM, et al. CFTR biomarkers: time for promotion to surrogate end-point. *Eur Respir J* 2013;41:203–16.  
<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00057512>.
- [12] Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003. *Eur Respir J* 2007;29:522–6.
- [13] Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2005 Annual data report to the center directors. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2006.
- [14] Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M, Hoffman LR, Redding GJ, Goss CH. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182: 627–32.
- [15] Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL, Emerson J, et al. Pseudomonas aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:91–100.
- [16] Langton-Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4), <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004197>. [Art. No.: CD004197]. (updated 2010).
- [17] Antibiotic treatment for cystic fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. London: UK Cystic Fibrosis Trust; 2009.
- [18] Ryan G, Singh M, K. D. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(3). <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001021.pub2> [Art. No.: CD001021].
- [19] Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjilias D, Hoag JB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:680–9.  
<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201207-1160OE>.
- [20] Konstan MW, Flume PA, Kappler M, Chiron R, Higgins M, Brockhaus F, et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: the EAGER trial. *J Cyst Fibros* 2011;10:54–61.
- [21] Oermann CM, Retsch-Bogart GZ, Quitner AL, Gibson RL, McCoy KS, Montgomery AB, 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.
- [22] Schuster A, Haliburn C, Döring G, Goldman MH. Group fFS. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. *Thorax* 2013;68:344–50.
- [23] Association of Chartered Physiotherapists in Cystic Fibrosis. Standards of care and good clinical practice for the physiotherapy management of cystic fibrosis. London: UK Cystic Fibrosis Trust; 2011.
- [24] Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, Finder JD, Vender RL, Willey-Courand D-B, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Respir Care* 2009;54:522–37.
- [25] McIlwaine MP, Alarie N, Davidson GF, Lands LC, Ratjen F, Milner R, et al. Long-term multicentre randomised controlled study of high frequency chest wall oscillation versus positive expiratory pressure mask in cystic fibrosis. *Thorax* 2013.  
<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202915>.
- [26] International physiotherapy group for cystic fibrosis. Physiotherapy for people with Cystic Fibrosis: from infant to adult; 2009 [<http://www.cfww.org/docs/igp-cf/bluebook/bluebooklet2009websiteversion.pdf>].
- [27] Homnick DN. Making airway clearance successful. *Paediatr Respir Rev* 2007;8:40–5. [28] Wilkes DL, Schneiderman JE, Nguyen T, Heale L, Moola F, Ratjen F, et al. Exercise and physical activity in children with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2009;10:105–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2009.04.001>.
- [29] de Groot R, Smith AL. Antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis. Differences and clinical significance. *Clin Pharmacokinet* 1987;13: 228–53.
- [30] Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:802–8. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200812-1845PP>.
- [31] Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J Cyst Fibros* 2012;11:461–79.
- [32] Jones AP, Wallis CE. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(3).  
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001127.pub2> [Art. No.: CD001127].
- [33] Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, Millar SJ, Jacobs JR, Yegin A, et al. Clinical use of dornase alfa is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:545–53. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21388>.
- [34] Nash E, Stephenson A, Ratjen F, Tullis E. Nebulized and oral thiol derivatives for pulmonary disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(1).  
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007168.pub2> [Art. No.: CD007168].
- [35] Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(2).  
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001506.pub3> [Art. No.: CD001506].
- [36] Bilton D, Robinson P, Cooper P, Gallagher CG, Kolbe J, Fox H, et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur Respir J* 2011;38:1071–80.
- [37] Aitken ML, Bellon G, De Boeck K, Flume PA, Fox HG, Geller DE, et al. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185: 645–52.
- [38] Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(11). <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002203.pub4> [Art. No.: CD002203].
- [39] Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, Lands LC, Kloster M, Hovevar-Trnka J, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with

- Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1707–15.
- [40] Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(4). <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001505.pub2> [Art. No.: CD001505].
- [41] 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. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909825>.
- [42] Amin R, Dupuis A, Aaron SD, Ratjen F. The effect of chronic infection with *Aspergillus fumigatus* on lung function and hospitalization in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2010;137:171–6.
- [43] Standards for the clinical care of children and adults with cystic fibrosis in the UK. London: UK Cystic Fibrosis Trust; 2011.
- [44] Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319–38. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>.
- [45] Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc* 2008;108:832–9 [S0002-8223(08)00179-X [pii] 10.1016/j.jada.2008.02.020].
- [46] Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35: 246–59.
- [47] UK cystic fibrosis trust nutrition working group. Bromley: Nutritional management of cystic fibrosis; 2002.
- [48] Stapleton D, Ash C, King S, E V. Australasian clinical practice guidelines for nutrition in cystic fibrosis; 2006.
- [49] Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros* 2002;1:51–75 [S1569199302000322 [pii]].
- [50] Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009;155:S73–93 [S0022-3476(09)00881-6 [pii] 10.1016/j.jpeds.2009.09.001].
- [51] Robinson KA, Saldanha IJ, McKoy NA. Management of infants with cystic fibrosis: a summary of the evidence for the cystic fibrosis foundation working group on care of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009;155:S94–S105 [S0022-3476(09)00882-8 [pii] 10.1016/j.jpeds.2009.09.002].
- [52] Kuczumarski RJ, Ogen CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC growth charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 2002;11:1–190.
- [53] Multicentre Growth Reference Study Group WHO. WHO child growth standards: methods and development: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Geneva: Switzerland; 2006.
- [54] Anthony H, Collins CE, Davidson G, Mews C, Robinson P, Shepherd R, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in cystic fibrosis: Australian guidelines. *Pediatric Gastroenterological Society and the Dietitians Association of Australia. J Paediatr Child Health* 1999;35:125–9.
- [55] Edenborough FP, Borgo G, Knoop C, Lannefors L, Mackenzie WE, Madge S, et al. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008;7(1):S2–S32 [S1569-1993(07) 00129-4 [pii] 10.1016/j.jcf.2007.10.001].
- [56] Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004;125: 1S–39S.
- [57] Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care* 2010;33:2697–708 [33/12/2697 [pii] 10.2337/dc10-1768].
- [58] Middleton PG, Wagenaar M, Matson AG, Craig ME, Holmes-Walker DJ, Katz T, et al. Australian standards of care for cystic fibrosis-related diabetes. *Respirology* 2013;33. <http://dx.doi.org/10.1111/resp.12227> [in press].
- [59] American Diabetes Association. Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 2010;33(1):S1–S100 [33/Supplement\_1/S3 [pii] 10.2337/ dc10-S003].
- [60] Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1888–96 [jc.2004-1629 [pii] 10.1210/jc.2004-1629].
- [61] Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabedian M, Aris RM, Morton A, Hardin DS, et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J Cyst Fibros* 2011;10(2):S16–23 [S1569-1993(11)60004-0 [pii] 10.1016/ S1569-1993(11)60004-0].
- [62] Cystic Fibrosis Trust UK. Bone mineralisation in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Trust: Bromley; 2007.
- [63] Flume PA, Strange C, Ye X, Ebeling M, Hulse T, Clark LL, et al. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Chest* 2005;128:720–8.
- [64] Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, Rosenblatt RL, Quittell L, Marshall BC, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:298–306. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201002-0157OC>.
- [65] Flume PA, Yankaskas JR, Ebeling M, Hulse T, Clark LL, Flume PA, et al. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest* 2005;128:729–38.
- [66] Robinson WM, Ravilly S, Berde C, Wohl ME. End-of-life care in cystic fibrosis. *Pediatrics* 1997;100:205–9. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.100.2.205>.
- [67] Clayton JM, Hancock KM, Butow PN, Tattersall MH, Currow DC, Adler J, et al. Clinical practice guidelines for communicating prognosis and end-of-life issues with adults in the advanced stages of a life-limiting illness, and their caregivers. *Med J Aust* 2007;186:S77–S108.
- [68] Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2011;10(2):S29–36. [http://dx.doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60006-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60006-4).
- [69] Sokol RJ, Durie PR. Consensus document recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation: Bethesda; 1999.
- [70] Sokol RJ, Durie PR, Group CFFHDC. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:S1–S13.
- [71] Modolell I, Alvarez A, Guarner L, De Gracia J, Malagelada J-R. Gastrointestinal, liver, and pancreatic involvement in adult patients with cystic fibrosis. *Pancreas* 2001;22:395–9.
- [72] Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in pancreatitis. *J Cyst Fibros* 2012;11:355–62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2012.05.001>.
- [73] Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual data report to the centre directors. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 2012.
- [74] Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49: 498–547.
- [75] Houwen RH, van der Doef HP, Sermet I, Munck A, Hauser B, Walkowiak J, et al. Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:38–42.
- [76] Evaluation and treatment of constipation in children: summary of updated recommendations of the North American Society

- for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:405–7.
- [77] Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2011;10(Suppl. 2):24–8.
- [78] Munck A, Belbari N, de Lagausic P, Peuchmaur M, Navarro J. Ultrasonography detects appendicular mucocele in cystic fibrosis patients suffering recurrent abdominal pain. *Pediatric* 2000;105:921.
- [79] Quigley EM, Abu-Shanab A. Small intestinal bacterial overgrowth. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:943–59 [viii–ix].
- [80] Karimi A, Gorter RR, Sleeboom C, Kneepkens CM, Heij HA. Issues in the management of simple and complex meconium ileus. *Pediatr Surg Int* 2011;27:963–8.
- [81] Carlyle BE, Borowitz DS, Glick PL. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. *J Pediatr Surg* 2012;47:772–81.
- [82] Gibney EM, Goldfarb DS. The association of nephrolithiasis with cystic fibrosis. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1–11.
- [83] Bonestroo HJC, de Winter-de Groot KM, van der Ent CK, Arets HGM. Upper and lower airway cultures in children with cystic fibrosis: do not neglect the upper airways. *J Cyst Fibros* 2010;9:130–4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2010.01.001>.
- [84] Garwood S, Flume PA, Ravenel J. Superior vena cava syndrome related to indwelling intravenous catheters in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:683–7.
- [85] Munck A, Malbezin S, Bloch J, Gerardin M, Lebourgeois M, Derelle J, et al. Follow-up of 452 totally implantable vascular devices in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2004;23:430–4. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.04.00052504>.
- [86] Hirche TO, Knoop C, Hebestreit H, et al. Practical guidelines: lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Pulm Med* 2014;2014: 621342.
- [87] Sands D, Repetto T, Dupont LJ, Korzeniewska-Eksterowicz A, Catastini P, Madge S. End of life care for patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011;10(Suppl. 2):S37–44.
- [88] Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992;326:1187–91.
- [89] Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745–55.
- [90] Liou TG, Adler FR, Cahill BC, FitzSimmons SC, Huang D, Hibbs JR, et al. Survival effect of lung transplantation among patients with cystic fibrosis. *JAMA* 2001;286:2683–9.
- [91] Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML, Mayer-Hamblett N, et al. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1550–5.
- [92] Snell GI, Bennetts K, Bartolo J, Levvey B, Griffiths A, Williams T, et al. Body mass index as a predictor of survival in adults with cystic fibrosis referred for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998;17: 1097–103.
- [93] Bradbury RA, Shirkhedkar D, Glanville AR, Campbell LV. Prior diabetes mellitus is associated with increased morbidity in cystic fibrosis patients undergoing bilateral lung transplantation: an ‘orphan’ area? A retrospective case–control study. *Intern Med J* 2009;39:384–8.
- [94] Hofer M, Schmid C, Benden C, Speich R, Inci I, Weder W, et al. Diabetes mellitus and survival in cystic fibrosis patients after lung transplantation. *J Cyst Fibros* 2012;11:131–6.
- [95] Quon BS, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Smyth AR, Goss CH. Risk factors for chronic kidney disease in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1147–52.
- [96] Quon BS, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Goss CH. Risk of post-lung transplant renal dysfunction in adults with cystic fibrosis. *Chest* 2012;142: 185–91.
- [97] Paccou J, Zeboulon N, Combesure C, Gossec L, Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2010; 86:1–7.
- [98] Sliker MG, van Gestel JP, Heijerman HG, Tramper-Stranders GA, van Berkhout FT, van der Ent CK, et al. Outcome of assisted ventilation for acute respiratory failure in cystic fibrosis. *Intensive Care Med* 2006;32:754–8.
- [99] Bartz RR, Love RB, Levenson GE, Will LR, Welter DL, Meyer KC. Pretransplant mechanical ventilation and outcome in patients with cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:433–8.
- [100] Mason DP, Thuita L, Nowicki ER, Murthy SC, Pettersson GB, Blackstone EH. Should lung transplantation be performed for patients on mechanical respiratory support? The US experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:765–73 [e1].
- [101] Nosotti M, Rosso L, Tosi D, Palleschi A, Mendogni P, Nataloni IF, et al. Extracorporeal membrane oxygenation with spontaneous breathing as a bridge to lung transplantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;16: 55–9.
- [102] Sage N, Sowden M, Chorlton E, Edeleanu A. CBT for chronic illness and palliative care. Chichester: Wiley; 2008.
- [103] Robinson WM. Palliative and end-of-life care in cystic fibrosis: what we know and what we need to know. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:621–5.
- [104] Braithwaite M, Philip J, Tranberg H, Finlayson F, Gold M, Kotsimbos T, et al. End of life care in CF: patients, families and staff experiences and unmet needs. *J Cyst Fibros* 2011;10:253–7.
- [105] Macdonald K. Living in limbo—patients with cystic fibrosis waiting for transplant. *Br J Nurs* 2006;15:566–72.
- [106] Chapman E, Landy A, Lyon A, Haworth C, Bilton D. End of life care for adult cystic fibrosis patients: facilitating a good enough death. *J Cyst Fibros* 2005;4:249–57.
- [107] Mitchell I, Nakielna E, Tullis E, Adair C. Cystic fibrosis End-stage care in Canada. *Chest* 2000;118:80–4.
- [108] Nobili RM, Duff AJA, Ullrich G, Smrekar U, Havermans T, Bryon M, et al. Guiding principles on how to manage relevant psychological aspects within a CF team: interdisciplinary approaches. *J Cyst Fibros* 2011;10:S45–52. [http://dx.doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60008-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60008-8).
- [109] Grob R. Is my sick child healthy? Is my healthy child sick?: changing parental experiences of cystic fibrosis in the age of expanded newborn screening. *Soc Sci Med* 2008;67:1056–64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2008.06.003>.
- [110] Olsson CA, Bond L, Burns JM, Vella-Brodrick DA, Sawyer SM. Adolescent resilience: a concept analysis. *J Adolesc* 2003;26:1–11.
- [111] Duff AJA, Latchford GJ. Motivational interviewing for adherence problems in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:211–20. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21103>.
- [112] Widerman E. Communicating a diagnosis of cystic fibrosis to an adult: what physicians need to know. *Behav Med* 2002;28:45–52.
- [113] Widerman E. The experience of receiving a diagnosis of cystic fibrosis after age 20: implications for social work. *Soc Work Health Care* 2004;39: 415–33.
- [114] Randlesome K, Bryon M, Evangeli M. Developing a measure of eating attitudes and behaviours in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013;12:15–21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2012.05.005>.
- [115] Sawyer SM. Sexual and reproductive health. In: Hodson ME, Geddes D, Bush A, editors. *Cystic Fibrosis*. London: Arnold; 2007. p. 279–90.
- [116] Hogg M, Braithwaite M, Bailey M, Kotsimbos T, Wilson JW. Work disability in adults with cystic fibrosis and its relationship to quality of life. *J Cyst Fibros* 2007;6:223–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2006.10.004>.
- [117] Griffith JL, Gaby L. Brief psychotherapy at the bedside: countering demoralization from medical illness. *Psychosomatics* 2005;46:109–16.
- [118] Castellani C, Macek M, Cassiman J-J, Duff A, Massie J, ten Kate LP, et al. Benchmarks for Cystic Fibrosis carrier screening: a

- European consensus document. *J Cyst Fibros* 2010;9:165–78.
- [119] Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, Derichs N, Dodge J, Girodon E, et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *J Cyst Fibros* 2011;10(Suppl. 2):S86–S102.
- [120] Doring G, Hoiby N, Consensus Study G. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2004;3:67–91.
- [121] Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Doring G. consensus working g. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros* 2009;8: 295–315.