

Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF); recognising and addressing CF health issues. *Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 23(2), 187–202. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2024.01.005>

Содержание доступно на сайте ScienceDirect

Журнал по кистозному фиброзу

главная страница журнала: www.elsevier.com/locate/jcf

Оригинальная статья

Стандарты оказания медицинской помощи людям, больным муковисцидозом (МВ); признание и решение вопросов здоровья при МВ

Пьер-Режи Буржелъ^a, Кевин У. Саузерн^b, Шарлотта Эдди^c, Альберто Баттеццати^d, Клэр Берри^e, Жан-Филипп Бушара^f, Эдвин Брокаар^g, Уитни Браун^h, Пилар Азеведоⁱ, Изабель Дюрье^j, Микель Эккеленкамп^k, Фелисити Финлейсон^l, Джулиан Фортон^m, Джоанна Гардекиⁿ, Павла Ходкова^o, Джина Хонг^p, Жаклин Лоудон^q, Су Мэджд^r, Клеманс Мартин^s, Эдвард Маккоун^t, Энн Мунк^u, Чи Ю Оой^v, Люси Перрем^w, Аманда Пайпер^x, Эндрю Прейл^y, Феликс Ратьен^z, Маргарет Розенфельд^{aa}, Дон Б. Сандерс^{ab}, Карстен Шварц^{ac}, Джованни Таччетти^{ad}, Клэр Уэйнрайт^{ae}, Натали Э. Уэст^{af}, Микаель Вильшански^{ag}, Аманда Беван^{ah}, Карло Кастеллани^{ai}, Павел Древинек^{aj}, Сильвия Гартнер^{ak}, Андреа Граменья^{al}, Элиза Ламмертин^{am}, Эдди (Эдвина) Си. Ландау^{an}, Барри Дж. Плант^{ao}, Алан Р. Смит^{ap}, Силке ван Конингсбрюгген-Ритшель^{aq}, Питер Дж. Миддлтон^{ar}

^a Национальный справочный центр респираторной медицины и муковисцидоза, Кочинская больница, Дирекция государственных больничных учреждений Парижа (AP-HP), Кочинский институт, Inserm U1016, Университет Париж-Сите, Париж, Франция

^b Департамент здоровья женщин и детей, Институт в парке, Детская больница Олдер-Хей, Ливерпульский университет, Итон-Роуд, Ливерпуль L12 2AP, Великобритания.

^c Всеуэльский центр муковисцидоза у взрослых, Университетская больница Лландоу, Совет по здравоохранению Университета Кардиффа и Вейла, Кардифф, Великобритания

^d Отделение клинического питания, кафедра эндокринной и метаболической медицины, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, и ICANS-DIS, Кафедра пищевых наук, окружающей среды и питания, Миланский университет, Милан, Италия

^e Департамент питания и диетологии, Детская больница Олдер-Хей, фонд Национальной службы здравоохранения, Ливерпуль, Великобритания

^f Университет Бреста, Отделение исследования грибковых респираторных инфекций, SFR ICAT, Университет Анже, Анже, Франция

^g Департамент фармацевтики, Учебная больница Хага, Гаага, Нидерланды

^h Фонд муковисцидоза, Больница Айнова Фэрфакс, Бетесда, Мэриленд, США, Фолс-Черч, Вирджиния, США

ⁱ Справочный центр по муковисцидозу-Centro, Hospitalar Universitario Lisboa Norte, Португалия

^j Справочный центр по муковисцидозу (Constitutif), Служба внутренней медицины и сосудистой патологии, Гражданские хосписы Лиона, Больница Лион-Сюд, Исследования по эффективности здравоохранения (RESHAPE), INSERM U1290, Университет Клода Бернара Лион 1, 8 авеню Рокфеллер, 69373 Лион Седекс 08, Франция; Европейская сеть медицинских учреждений по заболеваниям легких ERN-Lung по муковисцидозу, Франкфурт, Германия

^k Отделение медицинской микробиологии, Университетский медицинский центр Утрехта, Утрехт,

Нидерланды

^l Отделение респираторной медицины, Больница Альфреда, Мельбурн, Австралия

^m Детская больница Уэльса, Кардифф, Великобритания

ⁿ Центр МВ при Университете Гете во Франкфурте, Франкфурт-на-Майне, Германия

^o Центр МВ при университетской больнице Мотол, Прага, Чехия

^p Департамент медицины, Медицинский факультет Перельмана Пенсильванского университета, Филадельфия, Пенсильвания, США

^q Клинический специалист по питанию детей с муковисцидозом, Детская больница Лидса, Великобритания

^r Королевская больница Бромптона, отделение Гай и Сент-Томас, Лондон, Великобритания

^s Кочинский институт, Inserm U1016, Университет Париж-Сите и Национальный справочный центр по муковисцидозу, Кочинская больница,

Дирекция государственных больничных учреждений Парижа (AP-HP), Сеть ERN-Lung по муковисцидозу, Париж 75014, Франция

^t Университетская больница Св. Винсента и Дублинский медицинский факультет Университетского колледжа, Дублин, Ирландия

^u Госпитальный центр Неккер-Анфан-Маляд, AP-HP, центр МВ, Парижский университет Декарта, Париж, Франция

^v Школа клинической медицины, специальность педиатрии и здоровья детей, факультет медицины и здравоохранения, отделение гастроэнтерологии, Сиднейская детская больница, Университет Нового Южного Уэльса, Сидней, Новый Южный Уэльс, Австралия

^w Факультет респираторной медицины, Служба детского здравоохранения Ирландии, Дублин, Ирландия

^x Центральная клиническая школа, Медицинский факультет, Сиднейский университет, Сидней, Австралия

^y Центр исследования здоровья детей, продолжительности жизни и здоровья населения и Ноттингемский центр биомедицинских исследований, Медицинский факультет, Ноттингемский университет, Ноттингем, Великобритания

^z Отделение респираторной медицины, Кафедра педиатрии и трансляционной медицины, Научно-исследовательский институт, Больница для больных детей, Торонто, Канада

^{aa} Кафедра педиатрии, Детский научно-исследовательский институт Сиэтла, Медицинский факультет Вашингтонского университета, Сиэтл, Вашингтон, США

^{ab} Кафедра педиатрии, Медицинский факультет Университета Индианы, Индианаполис, Индиана, США

^{ac} Отделение муковисцидоза, Центр МВ, Клиника Вестбранденбург, Университет здравоохранения и медицины НМУ, Потсдам, Германия

^{ad} Научно-исследовательский клинический институт, Детская больница Мейер, Региональный справочный центр по муковисцидозу, Италия

^{ae} Университет Квинсленда, Южный Брисбен, Квинсленд, Австралия

^{af} Медицинский факультет Университета Джонса Хопкинса, Балтимор, Мэриленд, США

^{ag} Детское гастроэнтерологическое отделение, Центр МВ, Медицинский центр Хадасса, Иерусалим, Израиль

^{ah} Университетская больница Саутгемптона, Доверительный фонд Национальной службы здравоохранения, Саутгемптон, Великобритания

^{ai} Научно-исследовательский клинический институт, Институт Джаннины Гаслини, Виа Джероламо Гаслини 5, 16147 Генуя, Италия

^{aj} Кафедра медицинской микробиологии, Второй медицинский факультет, Университетская больница Мотол; Карлов университет, Прага, Чехия

^{ak} Отделение муковисцидоза и детской пульмонологии, Университетская больница Валь д'Эброн, Барселона, Испания

^{al} Отделение патофизиологии и трансплантологии, Отделение респираторных заболеваний и центр муковисцидоза у взрослых, Миланский университет, Фонд Научно-исследовательского клинического института Са' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Милан, Италия

^{am} Центр муковисцидоза Европы, Брюссель, Бельгия, и Бельгийская ассоциация МВ, Брюссель, Бельгия

^{an} Центр МВ Грауба, Институт легочных заболеваний, Детский медицинский центр Шнайдера, Петах-Тиква, Израиль

^{ao} Коркский центр муковисцидоза (ЗСФ), Университетская больница Корка, Медицинский факультет Корка, Ирландия

^{ap} Факультет медицины, стоматологии и биомедицинских наук, Белфаст, и Ноттингемский центр биомедицинских исследований Национального института исследований в области здравоохранения, Королевский университет в Белфасте, Ноттингем, Великобритания

^{aq} Центр МВ в Кёльне, детская больница, медицинский факультет, Университетская больница Кёльна, Кёльн, Германия

^{ar} Клинический факультет Вестмид, Кафедра респираторной медицины и медицины сна, Вестмидская больница, Сиднейский университет, и CITRICA, Вестмид, Австралия

* Автор для корреспонденции:

Адрес электронной почты: kwsouth@liv.ac.uk (К.У. Саузерн).

<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2024.01.005>

Поступило 6 ноября 2023 г.; поступило в доработанном виде 2 января 2024 г.; принято в печать 9 января 2024 г.

Опубликовано в Интернете 16 января 2024 г.

1569-1993/© 2024 Авторы. Опубликовано Elsevier B.V. от имени Европейского общества по кистозному фиброзу. Эта статья размещена в открытом доступе по лицензии CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Для цитирования:

Пьер-Режи Буржель и соавт., *Журнал по кистозному фиброзу*,

<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2024.01.005>

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

АННОТАЦИЯ

Ключевые слова:

Муковисцидоз

Инфекция легких

CFRD

Печень

Психическое здоровье

Трансплантация

Конец жизни

Легочный

Дыхание

Осложнения

Это третья из четырех статей, обновляющих стандарты Европейского общества по кистозному фиброзу (ECFS) в отношении оказания медицинской помощи людям с МВ. В данной статье основное внимание уделяется выявлению и решению проблем со здоровьем при МВ. Рекомендации были разработаны при широком участии заинтересованных сторон, в том числе представителей сообщества МВ, с использованием научно обоснованных принципов. Авторы предоставили разделы и краткие утверждения, которые были рассмотрены в рамках экспертных оценок.

Мониторинг и лечение инфекций дыхательных путей, воспалений и обострений бронхолегочного процесса по-прежнему важны, несмотря на широкую доступность модуляторов CFTR и сопутствующее улучшение здоровья. Сохраняются внелегочные проблемы со здоровьем, специфичные для МВ, такие как диабет, заболевания печени, костей, камни и другие проблемы с почками, а также кишечная непроходимость. Эти проблемы со здоровьем требуют многопрофильной помощи при участии соответствующих специалистов. Рак чаще развивается у людей с МВ по сравнению с населением в целом и требует регулярного скрининга. Жизненный путь при МВ требует умственной и эмоциональной адаптации к психосоциальным и физическим трудностям при поддержке команды помощи при МВ и психолога, специализирующегося на пациентах с МВ. Это особенно важно, когда жизнь становится сложной, когда прогрессирование заболевания требует более интенсивного лечения, поддержки дыхания и, возможно, трансплантации. Планирование конца жизни остается необходимым аспектом ухода и должно обсуждаться открыто, честно, с чуткостью и состраданием к человеку с МВ и его семье.

Команды помощи при МВ, сопровождая людей с МВ и их семьи на их жизненном пути, должны активно распознавать и решать проблемы со здоровьем, связанные с МВ, а также поддерживать психическое и эмоциональное благополучие своих подопечных.

Перечень используемых сокращений

АБЛА	Аллергический бронхолегочный аспергиллез
МОДП	Методы очищения дыхательных путей
БАЛ	Бронхоальвеолярный лаваж
МПКТ	Минеральная плотность костной ткани
ИМТ	Индекс массы тела
МВ	Муковисцидоз
CFLD	МВ-обусловленное заболевание печени
CFRD	МВ-обусловленный сахарный диабет
CFTR	Регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе
НМГ	Непрерывное мониторирование гликемии
ХБП	Хроническая болезнь почек
КТ	Компьютерная томография
СДИО	Синдром дистальной интестинальной обструкции
ДЭРА	Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
ЕТИ	Элексакафтор–тезакафтор–ивакафтор
ОФВ ₁	Объем форсированного выдоха за одну секунду
FIT	Иммунохимический анализ кала
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
HFNO	Высокопоточная назальная оксигенотерапия
ВРКТ	Высокоразрешающая компьютерная томография
ИОЛ	Индекс очищения легких (индекс легочного клиренса)
MBW	Тест вымывания газа при множественном дыхании
MPT	Магнитно-резонансная томография
MRSA	Метициллинрезистентный золотистый стафилококк
НИВ	Неинвазивная вспомогательная искусственная вентиляция легких
НТМ	Нетуберкулезные микобактерии
ПТТГ	Пероральный тест толерантности к глюкозе
БАД	Биологически активные добавки
PERT	Заместительная терапия препаратами ферментов поджелудочной железы
ОЛС	Обострение легочных симптомов
РКИ	Рандомизированные контролируемые исследования
РТИ	Раствор тобрамицина для ингаляций

1. Введение

Это третья из четырех статей, обновляющих стандарты в отношении оказания медицинской помощи людям с МВ. В первых двух статьях рассматривались «своевременная и точная диагностика» и «обеспечение и поддержание здоровья» [1, 2]. В этой статье мы размышляем о проблемах, с которыми люди с МВ могут столкнуться на своем жизненном пути. Они часто специфичны для людей с МВ, отражая мультисистемное воздействие дефекта гена регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), а иногда и ятрогенные последствия необходимого лечения. Важно, чтобы проблемы со здоровьем, специфичные для МВ, выявлялись и решались быстро и эффективно, в том числе для людей с МВ, находящихся на терапии модуляторами CFTR.

Первый раздел статьи посвящен выявлению и лечению инфекций и воспалений дыхательных путей, отражающих наиболее важную причину нарушений здоровья среди населения с МВ. Этот раздел основан на концепции физических упражнений и очистки дыхательных путей, предложенной во второй статье («обеспечение и поддержание

здоровья»), и подчеркивает важность поддержания «чистоты дыхательных путей» даже в эпоху терапии модуляторами CFTR, включая стратегии антибиотикотерапии. Описаны значимые нелегочные осложнения, включая МВ-обусловленный сахарный диабет (CFRD), МВ-обусловленное заболевание печени (CFLD) и МВ-обусловленное заболевание костей. Мы также размышляем об эмоциональном и психологическом пути людей с МВ и о том, как команда помощи при МВ* может поддержать их в преодолении трудностей, подчеркивая ключевую роль психолога, специализирующегося на пациентах с МВ. В последнем разделе рассматривается период жизни, когда потребность в лечении возрастает, а жизнь становится более сложной. Путь к трансплантации солидных органов включает и обсуждение посттрансплантационной помощи. Наконец, мы размышляем о поддержке и заботе, необходимых в конце жизни, подчеркивая необходимость подготовки и информационной открытости.

- * Примечание научного консультанта перевода: Здесь и по всему тексту ниже авторы публикации используют устоявшееся в медицине США и ЕС понятие «cystic fibrosis care team», «команда помощи при МВ». Речь идет о мультидисциплинарной команде медицинских специалистов и вспомогательного персонала, работающих в центре муковисцидоза.

Последняя статья серии («Планирование увеличения продолжительности жизни») будет опираться на многие вопросы, затронутые в этой и предыдущих статьях, и исследовать проблемы, возникшие в результате достижения большей продолжительности жизни [3].

Ранее была описана методология, использованная для создания и достижения консенсуса по этому обновлению и расширению стандартов ECFS в отношении оказания медицинской помощи [1]. Вкратце, междисциплинарный профильный комитет поручил авторам представить соответствующие работы и утверждения и рассмотрел полученные материалы. Члены ECFS и члены сообщества МВ, определенные через центр МВ Европы, были приглашены для рассмотрения утверждений посредством экспертных оценок (порог $\geq 80\%$ указывает на консенсус) (таблица 1). Подробная информация об участниках и результатах экспертных оценок представлена в дополнительных таблицах 1 и 2.

2. Выявление и лечение инфекций и воспалений дыхательных путей

2.1. Мониторинг ухудшения здоровья легких

Феликс Ратъен, Андреа Граменья, Люси Перрем, Эдвард Маккоун

Мониторинг здоровья легких включает оценку эффективности методов очистки дыхательных путей (МОДП) и методов ингаляции, а также мониторинг соблюдения назначенного лечения. Клиническую оценку следует проводить не реже одного раза в 3 месяца или при возникновении симптомов, особенно кашля, указывающих на обострение инфекции и воспаление дыхательных путей при МВ [4,5]. Виртуальные осмотры и дистанционный мониторинг пациентов могут обеспечить оказание помощи, адаптированной к клиническим симптомам человека и степени поражения легких [2].

Спирометрию следует проводить у людей с МВ на каждом приеме в клинике, чтобы определить потребности и эффективность терапии [4] (утверждение 1). Однако спирометрия относительно нечувствительна для выявления ранних структурных изменений

в легких. Более чувствительные тесты, например, тест вымывания газа методом множественного дыхания (МВW) с определением индекса очищения легких (ИОЛ) (индекс легочного клиренса), все чаще используются, особенно у детей и взрослых с нормальными показателями спирометрии, поскольку их клиническая значимость и достоверность растут [6].

У пациентов должен быть доступ к рентгенографии грудной клетки, хотя доказательства в пользу ее рутинного использования не являются надежными [7]. Более чувствительные методы визуализации для оценки структурных заболеваний легких, такие как высокоразрешающая компьютерная томография (ВРКТ), регулярно используются в некоторых центрах и должны быть доступны [8]. Следует принять все меры, чтобы обеспечить минимально возможную дозу облучения для каждого сканирования и рентгена. Технология структурной магнитно-резонансной томографии (МРТ) находится в стадии разработки и может предоставить функциональную и структурную информацию. Необходима дальнейшая оценка МРТ для определения роли этого метода в клинической практике [9].

2.2. Ингаляционные мукоактивные вещества

Феликс Ратъен, Эдвин Брокаар, Изабель Дюрье

Мукоактивная терапия, включая муколитики и гидратанты, играет важную роль в лечении респираторных заболеваний у людей с МВ (утверждение 2). В настоящее время дорназа альфа является единственным муколитическим средством с доказанной эффективностью при МВ [10], улучшающим функции легких, уменьшающим частоту ОЛС и снижающим процентные показатели снижения прогнозируемого объема форсированного выдоха за одну секунду ($ОФV_1$) у пациентов в возрасте от 6 лет независимо от тяжести заболевания [11]. Требуется длительное поддерживающее лечение, поскольку достигнутый эффект утрачивается после прекращения лечения [10,12]. Время ежедневной однократной ингаляции (утром или вечером), по-видимому, не влияет на эффективность. Тем не менее, после приема дорназы альфа людям с МВ следует подождать не менее 30 минут, прежде чем выполнять МОДП. Кроме того, между применением небулайзерных антибиотиков и дорназой альфа желателно оставить перерыв не менее часа. Учитывая эти соображения, большинство людей с МВ принимают дорназу альфа вечером [13]. Согласно действующим рекомендациям, мукоактивную терапию нужно использовать у всех детей с МВ старше 5 лет [10], и существуют доказательства, подтверждающие пользу ингаляционного гипертонического раствора у детей более младшего возраста [14].

Таблица 1

Утверждения

№ Утверждение

1	Следует регулярно проводить тестирование функции дыхания и визуализацию состояния легких, как указано в предыдущем руководстве [4].
2	Ингаляционная мукоактивная терапия играет важную роль в лечении респираторных заболеваний у людей с МВ.

-
- 3 Команды помощи при МВ должны работать совместно с людьми, страдающими МВ, и их семьями, чтобы определить наиболее подходящий режим ингаляционной мукоактивной терапии.
 - 4 Пробы на наличие инфекции следует брать из дыхательных путей при каждом посещении клиники и при каждом бронхолегочном обострении (предпочтительнее брать образцы отхаркиваемой или индуцированной мокроты; в противном случае — из ротоглотки).
 - 5 Исследование индуцированной мокроты следует проводить не реже одного раза в год у людей с МВ, которые не могут отхаркивать мокроту, даже если у них нет симптомов.
 - 6 Следует рассмотреть возможность взятия проб из нижних дыхательных путей посредством бронхоальвеолярного лаважа у людей с МВ, у которых сохраняются симптомы, несмотря на соответствующую культуральную терапию отхаркиваемой или индуцированной мокроты.
 - 7 Имеются убедительные доказательства в поддержку протоколов эрадикации *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойной палочки), выявленной при посеве респираторной культуры любого образца дыхательных путей.
 - 8 Разумным является упреждающий подход к лечению инфекций при МВ, вызываемых возбудителями, отличными от *Pseudomonas aeruginosa*, при этом выбор антибиотика определяется местными протоколами, переносимостью пациента и побочными эффектами.
 - 9 Команда помощи при МВ должна тесно сотрудничать с микробиологическим отделением, чтобы обеспечить таргетную терапию, правильное применение антибиотиков и соответствующие стратегии на случай перекрестной инфекции.
 - 10 Не реже одного раза в год следует брать пробы из дыхательных путей (мокрота, индуцированная мокрота или бронхоальвеолярный лаваж) для выявления нетуберкулезных микобактерий.
 - 11 Диагноз аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА) следует рассматривать у людей с МВ, имеющих симптомы и не реагирующих на антибиотикотерапию.
 - 12 Официальный ежегодный скрининг на нарушение толерантности к глюкозе должен проводиться с десятилетнего возраста для людей с МВ, хотя при наличии клинически значимых факторов следует применять более низкий порог скрининга.
 - 13 Лечение МВ-обусловленного диабета требует помощи различных специалистов, включая врачей, специализирующихся на диабете, и необходимо оказывать поддержку человеку с МВ из-за значительного психологического воздействия этого диагноза.
 - 14 Терапия при МВ-обусловленном диабете основана на инсулине и должна быть направлена на стандартный гликемический контроль, но не за счет диетической поддержки с высоким содержанием питательных веществ.
 - 15 У людей с МВ рекомендуется рутинная проверка на предмет заболеваний печени, включая ежегодные анализы крови и регулярное УЗИ.
 - 16 Раннее направление к гастроэнтерологу или гепатологу, специализирующемуся на МВ, следует начинать в случае стойких отклонений от нормы при сканировании, признаков портальной гипертензии или стойкого трансамината.
 - 17 Двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (ДЭРА) следует проводить детям и взрослым с МВ, у которых есть риск низкой минеральной плотности костной ткани, например: низкий ИМТ, низкий ОФВ₁, стероидная терапия в анамнезе, гипогонадизм в анамнезе.
 - 18 Бисфосфонаты следует рассматривать для людей с МВ, у которых обнаруживается выраженный остеопороз при ДЭРА, несмотря на стандартную терапию (адекватное питание, физическая активность и дополнительный прием кальция/витамина D).
-

-
- 19 Команды помощи при МВ должны принимать активные меры для минимизации риска поражения почек или образования камней у людей с МВ, включая регулярную оценку острой почечной недостаточности и хронической болезни почек, модификацию потенциально нефротоксичного лечения и обеспечение достаточной гидратации.
 - 20 Запор и СДИО являются распространенными сопутствующими заболеваниями, и врачи, специализирующиеся на МВ, должны регулярно проверять, испытывают ли люди с МВ симптомы, указывающие на эти состояния.
 - 21 Скрининг на колоректальный рак у людей с МВ следует начинать в более раннем возрасте, чем в общей популяции.
 - 22 Колоноскопия является наиболее подходящим методом скрининга, другие менее инвазивные скрининговые тесты (иммунохимический анализ кала и КТ-колоноскопия) требуют дальнейшей оценки.
 - 23 Психолог, специализирующийся на МВ, способствует укреплению психического здоровья и качества жизни посредством просвещения, профилактики, скрининга и вмешательства; помогая обеспечить более целостный подход к обращению с людьми, страдающими МВ, и их семьями.
 - 24 Люди на более поздних стадиях МВ должны получать комплексную индивидуализированную помощь, обеспечивающую баланс между качеством жизни, лечебной нагрузкой и клиническими исходами.
 - 25 Людей с прогрессирующим МВ необходимо регулярно обследовать на наличие дыхательной недостаточности, используя сочетание клинического обследования, пульсоксиметрии и анализа газов крови (включая ночные и амбулаторные показатели).
 - 26 Чтобы улучшить симптомы и качество жизни людей с прогрессирующим заболеванием легких при МВ, пациентам с МВ и хронической гипоксемией следует предлагать дополнительный кислород, а также неинвазивную респираторную поддержку в ночное время при наличии признаков хронической гиперкапнии.
 - 27 При острой или декомпенсированной хронической дыхательной недостаточности следует рассмотреть возможность неинвазивной вспомогательной искусственной вентиляции легких с составлением соответствующих планов по эскалации, включая рассмотрение возможности инвазивной вентиляции легких, если это необходимо.
 - 28 Трансплантация легких и (или) печени должна оставаться доступной для людей с терминальной стадией МВ-обусловленного заболевания легких или печени.
 - 29 Команды помощи при МВ и центры трансплантации должны сотрудничать друг с другом для обеспечения оптимальной оценки возможности трансплантации и медицинской помощи после операции.
 - 30 Для людей с МВ на поздних стадиях заболевания важно планирование ухода в конце жизни.
 - 31 Важно обеспечение четкой коммуникации между командами паллиативной помощи и ухода при МВ, чтобы минимизировать тревогу и стресс для людей с МВ и их семей.

Сокращения: АБЛА — аллергический бронхолегочный аспергиллез, ИМТ — изображение массы тела, МВ — муковисцидоз, КТ — компьютерная томография, СДИО — синдром дистальной интестинальной обструкции, ДЭРА — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, ОФV₁ — объем форсированного выдоха за одну секунду

Считается, что гидратанты увеличивают объем жидкости на поверхности дыхательных путей, создавая осмотический градиент. Механизм действия гипертонического солевого раствора отличается от механизма действия дорназы альфа, и эти подходы считаются

взаимодополняющими. Систематический обзор позволил сформулировать заключение, что распыление 7 % физиологического раствора (гипертонический раствор) может уменьшить обострения легочных симптомов (ОЛС) и улучшить функцию легких у детей старшего возраста и взрослых с МВ [15]. Последующие исследования продемонстрировали улучшение показателей ИОЛ и уменьшение закупорки слизи при компьютерной томографии (КТ) у детей дошкольного возраста с МВ [14,16]. Использование гипертонического солевого раствора, по-видимому, безопасно у младенцев с МВ [17]. Использование более низкой концентрации физиологического раствора является вариантом улучшения переносимости, но недавние данные свидетельствуют о более высокой эффективности 6-процентного раствора по сравнению с 3-процентным гипертоническим раствором [18]. Сухой порошок маннитола является альтернативой гипертоническому раствору, доступной в некоторых странах [19]. Оба препарата могут раздражать дыхательные пути, поэтому рекомендуется первоначальное тестирование переносимости, часто с использованием бронхолитических средств перед лечением.

По данным исследования SIMPLIFY, у людей с МВ, получающих терапию модуляторами CFTR элексакафтор–тезакафтор–ивакафтор (ЕТИ), прекращение мукоактивной ингаляционной терапии не связано с кратковременным ухудшением функции легких [20]. Важно, чтобы мукоактивная терапия, включая дорназу альфа и гипертонический раствор, оставалась доступной для людей с МВ во время приема ЕТИ. Хотя данные SIMPLIFY обеспечивают уверенность в краткосрочной перспективе, необходимы дополнительные данные для оценки влияния прекращения терапии на долгосрочные результаты, и в рамках нескольких проектов исследователи активно оценивают это [2]. Длительное поддерживающее лечение дорназой альфа и (или) гипертоническим раствором важно для всех людей с МВ, которые не получают терапию модуляторами CFTR. Команды помощи при МВ должны работать совместно с людьми, страдающими МВ, и их семьями, чтобы определить наиболее подходящий режим ингаляционной мукоактивной терапии (утверждение 3).

2.3. Надзор за инфекциями дыхательных путей

Джулиан Фортон, Павел Древинек, Микель Эккеленкамп

Надзор за инфекциями дыхательных путей помогает вести лечение людей с МВ, даже если у них нет соответствующих симптомов, чтобы быстро определять нужные методы эрадикации, формировать стратегии лечения хронической бактериальной инфекции и обеспечивать информацию для принятия мер инфекционного контроля. Бактерии, включая нетуберкулезные микобактерии (НТМ), грибы и вирусы могут способствовать развитию заболеваний легких при МВ.

Бактерии, идентифицированные в мокроте, тесно коррелируют с бактериями, выявленными при прямом отборе проб из нижних дыхательных путей посредством бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) [21]. Мокрота (как полученная прямым отбором, так и индуцированная) остается лучшим образцом для надзора за состоянием человека с МВ. Многие дети с МВ и все чаще взрослые, получающие терапию модуляторами CFTR, не способны к спонтанному отхаркиванию. Поэтому сохраняется значимость отбора проб из ротоглотки (например, мазка отделяемого путем откашливания или непосредственного отбора проб из ротоглотки) [5]. Пациенты с ранее продуктивной мокротой все еще могут

отхаркивать мокроту рано утром, после физиотерапии или во время физических упражнений. Должна быть организована возможность сбора условно-патогенной мокроты. Необходимо учитывать влияние дистанционного мониторинга и отбора проб на надзор за дыхательными путями, поскольку эти модели оказания помощи становятся все более распространенными [2].

Пробы отделяемого из дыхательных путей следует проверять на наличие инфекции при каждом посещении клиники и при каждом обострении респираторных заболеваний. Предпочтительным образцом является мокрота, откашливаемая или индуцированная (после применения гипертонического раствора, процедур по очистке дыхательных путей и (или) физических упражнений); в противном случае допускается отбор проб из ротоглотки (мазок отделяемого путем откашливания, аспирация из ротоглотки или мазок из зева) (утверждение 4). Исследование индуцированной мокроты следует проводить не реже одного раза в год у людей с МВ, которые не могут отхаркивать мокроту, даже если у них нет симптомов (утверждение 5). Следует рассмотреть возможность взятия проб из нижних дыхательных путей посредством бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у людей с МВ, у которых сохраняются симптомы, несмотря на терапию, подобранную согласно чувствительности бактериальных культур, полученных из отхаркиваемой или индуцированной мокроты (утверждение 6). Эти подходы имеют возрастающую инвазивность, и по мере ее увеличения повышается чувствительность для выявления бактериальной инфекции нижних дыхательных путей [22–26]. Процедура отбора проб из верхних дыхательных путей, особенно из носоглотки, неприятна для младенцев и детей.

У детей с МВ отбор проб из нижних дыхательных путей через БАЛ примерно в два раза чувствительнее для выявления возбудителя, чем отбор проб из ротоглотки [22]. Индукция мокроты после распыления гипертонического солевого раствора возможна у большинства детей и обеспечивает более высокий выход патогенов, чем соответствующие мазки отделяемого при кашле. У пациентов с симптомами индукция мокроты эквивалентна БАЛ для идентификации патогена [26]. Было показано, что индукция мокроты и БАЛ для обнаружения НТМ более эффективны, чем отбор проб из ротоглотки [27,28].

В составе команды помощи при МВ микробиолог, специализирующийся в МВ, должен участвовать в разработке местной стратегии инфекционного контроля и надзора, лечения антибиотиками и разумного управления. Если у команды помощи при МВ нет возможности тесно сотрудничать со специалистом-микробиологом, важно, чтобы микробиологические исследования проводились в соответствии с рекомендациями, специфичными для МВ [29]. Микробиолог должен подтверждать интерпретацию результатов диагностических тестов и направлять индивидуальную терапию пациента [29–31]. Патогены, в том числе быстрорастущие микобактерии, должны быть идентифицированы в образцах в соответствии с международными стандартами. Методы ПЦР и анализы на системные антитела обычно не используются, но могут быть полезны для ранней диагностики инфекций дыхательных путей.

2.4. Подходы к антибиотикотерапии

Маргарет Розенфельд, Алан Смит, Джованни Таччетти, Клэр Уэйнрайт

Имеются убедительные доказательства в поддержку протоколов эрадикации синегнойной палочки, выявленной при посеве респираторной культуры любого образца дыхательных путей (утверждение 7). Разумным является упреждающий подход к лечению инфекций при МВ, вызываемых возбудителями, отличными от синегнойной палочки, при этом выбор антибиотика определяется местными протоколами, переносимостью пациента и побочными эффектами (утверждение 8). Команда помощи при МВ должна тесно сотрудничать с микробиологическим отделением, чтобы обеспечить таргетную терапию, правильное применение антибиотиков и соответствующие стратегии на случай перекрестной инфекции (утверждение 9).

2.4.1. Профилактика

В ранних сообщениях о МВ описывается гнойный бронхит на фоне *Staphylococcus aureus* (золотистого стафилококка) [32]. Это привело к рутинному использованию антистафилококковых антибиотиков для первичной профилактики в центрах МВ в некоторых странах, например в Великобритании. Но эта практика не была общепринятой в большинстве других стран, включая США. Систематический обзор показал, что в течение первых 6 лет жизни антистафилококковая профилактика приводит к уменьшению числа детей, выявляющих респираторные изоляты *S. aureus* [33] (таблица 2). За тот же период наблюдалась незначительная тенденция к увеличению числа детей, получающих профилактику, с одним или несколькими изолятами *P. aeruginosa*. Крупное продолжающееся многоцентровое исследование (CF START, ISRCTN18130649) определит, предрасполагает ли профилактика флуклоксациллином к более раннему инфицированию *P. aeruginosa* и влияет ли на ИОЛ. Данных в пользу использования антибиотикопрофилактики других возбудителей инфекций при МВ нет.

2.4.2. Эрадикация

Обнаружение начальной бактериальной инфекции оправдывает раннее лечение антибиотиками с целью эрадикации возбудителей инфекций при МВ. Нет данных испытаний в поддержку ранней эрадикационной терапии *S. aureus* [44]. Что касается MRSA, одно исследование показало, что активное лечение в течение 28 дней превосходит наблюдение без лечения, хотя доказательства демонстрировали низкую достоверность [45].

Первичную инфекцию *P. aeruginosa* часто можно искоренить, если начать лечение рано, предпочтительно в течение 4 недель после получения первого положительного результата посева [37,46,47] (утверждение 7). Данные клинических исследований подтверждают использование раствора тобрамицина для ингаляций (РТИ) в течение 28 дней или до 3 месяцев небулайзерного колистина с пероральным ципрофлоксацином [4,37,46,48]. Нет никаких доказательств в пользу какого-либо одного режима по сравнению с другим [37]. Внутривенные антибиотики не более эффективны, чем ингаляционное лечение в сочетании с пероральным ципрофлоксацином [46]. Предлагается проводить последующее микробиологическое наблюдение в течение 12 месяцев для оценки устойчивости эрадикации [37,46,49,50]. Эрадикация *P. aeruginosa* может замедлить снижение функции легких [51].

Хотя раннее выявление бактериальных возбудителей инфекций при МВ в респираторной культуре может оправдать эрадикационную методику, данные имеющихся клинических

исследований не позволяют рекомендовать раннюю эрадикационную терапию для других возбудителей при МВ, кроме *P. aeruginosa* [42,52].

Таблица 2

Профилактика, эрадикация и подавление основных возбудителей инфекций при МВ, данные систематического обзора

	Профилактика	Эрадикация	Супрессия
<i>S. aureus</i>	Значительно меньше детей имеют один или несколько изолятов <i>S. aureus</i> до 6 лет [33]	Отсутствует систематический обзор	Есть систематический обзор, но нет подходящих исследований [34]
MRSA	Отсутствует систематический обзор	Значительно меньше пациентов имели MRSA через 28 дней активного лечения. Нет разницы через 3 и 6 месяцев [35]	Отсутствует систематический обзор
<i>P. aeruginosa</i>	В систематическом обзоре вакцин против <i>P. aeruginosa</i> нет доказательств пользы [36]	Небулайзерная (± пероральная) антибиотикотерапия достигает эрадикации значительно чаще, чем отсутствие лечения. Внутривенные антибиотики не дают преимуществ [37]*	Длительная ингаляционная антибиотикотерапия улучшает функцию легких и снижает частоту обострений [38]
Нетуберкулезные микобактерии	Отсутствует систематический обзор	Есть систематический обзор, но нет подходящих исследований [39]**	Отсутствует систематический обзор
<i>B. cepacia</i>	Отсутствует систематический обзор	Есть систематический обзор, но нет подходящих исследований [40]	Никаких доказательств пользы в систематическом обзоре (одно подходящее исследование) [41]
<i>S. maltophilia</i>	Отсутствует систематический обзор	Есть систематический обзор, но нет подходящих исследований [42]	Есть систематический обзор, но нет подходящих исследований [42]

Сокращения: MRSA — метициллинрезистентный золотистый стафилококк

*Вариант митохондриального гена m.1555A>G увеличивает восприимчивость к нарушениям слуха, вызванным аминогликозидами, и встречается редко в общей популяции. По возможности его следует проверить перед началом терапии аминогликозидами [43].

**Хотя эрадикация часто предпринимается там, где присутствует легочное заболевание, вызванное НТМ.

2.4.3. Супрессия

После подтверждения хронической инфекции *P. aeruginosa* [53] европейские и американские рекомендации предлагают длительное лечение ингаляционными антисинегнойными антибиотиками [4,48]. Оба руководства рекомендуют РТИ в качестве терапии первой линии, проводимой 28-дневными курсами с 28-дневными перерывами, а в

качестве рекомендуемой альтернативы — азтреонам лизин. Европейские рекомендации предлагают ингаляционный колистин в качестве дополнительной альтернативы РТИ. Хотя и не включенные в текущие рекомендации по медицинской помощи, аэрозольный левофлоксацин и липосомальный амикацин оценивались в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) и могут рассматриваться в качестве терапии у пациентов с субоптимальным ответом на ингаляционные антибиотики первой линии [54,55]. Из ингаляционных антибиотиков, назначаемых для супрессивной терапии при МВ, РТИ имеет самую сильную доказательную базу: улучшение функции легких и снижение частоты случаев ОЛС было продемонстрировано в исследованиях, проведенных до эры модуляторов CFTR [38]. Ингаляционные порошки антибиотиков могут представлять собой способ местной доставки, альтернативный аэрозольным антибиотикам [56]. Нет никаких доказательств, которые могли бы служить основанием для принятия решений об эрадикации *P. aeruginosa* или супрессивной терапии у людей с МВ, получающих терапию модуляторами CFTR. Данных недостаточно, чтобы рекомендовать супрессивные ингаляционные антибиотики в отношении других возбудителей инфекций при МВ.

2.4.4. Распознавание и лечение нетуберкулезных микобактериальных заболеваний легких

Культивирование НТМ из респираторных образцов требует специальной лабораторной идентификации микроорганизма [57]. Диагностика заболеваний легких при НТМ основывается на клинических, радиологических и микробиологических критериях, как описано в международных руководствах [58]. У людей с МВ эти критерии также применяются, но требуют проверки. Диагностика обусловленных НТМ заболеваний легких у людей с МВ может быть сложной задачей из-за существующего МВ-обусловленного заболевания легких и одновременной хронической инфекции типичными возбудителями при МВ [59,60]. Не реже одного раза в год следует брать пробы из дыхательных путей (мокрота, индуцированная мокрота или бронхоальвеолярный лаваж) для выявления нетуберкулезных микобактерий (утверждение 10). Перед началом лечения НТМ настоятельно рекомендуется провести тестирование на чувствительность к лекарственным средствам, особенно к макролидам, поскольку резистентность к макролидам (включая индуцибельную резистентность к макролидам группы НТМ *Mycobacterium abscessus*) связана с менее эффективным клиренсом антимикробных препаратов [61]. Лечение предназначено для пациентов с признаками вызванного НТМ легочного заболевания и должно проводиться на основе руководящих принципов и с оптимизацией всех клинических аспектов, включая очищение дыхательных путей, лечение других инфекций дыхательных путей, ведение CFRD и контроль питания. Лечение, не основанное на данных клинических исследований, должно соответствовать международным рекомендациям [62] и включать сложные комбинации противомикробных препаратов в течение как минимум 12 месяцев после первого отрицательного результата посева. Эти сложные методы лечения могут быть связаны с краткосрочной и долгосрочной токсичностью. Для снижения токсичности рекомендуется проводить терапевтический лекарственный мониторинг, особенно при внутривенном применении амикацина (таблица 2) [58]. Абсорбция и фармакокинетика антибиотиков могут различаться у людей с МВ [63]. Продолжающееся исследование FORMaT (Finding the Optimal Regimen for *M. abscessus*, NCT04310930) определит лучший режим эрадикации *M. abscessus* с устойчивостью к побочным эффектам.

Лечение модуляторами CFTR может снизить риск заражения НТМ и может сыграть роль в лечении, но текущие данные ограничены [64].

2.5. Лечение обострений легочных симптомов

Натали Уэст, Дон Сандерс, Барри Плант, Пьер-Режи Буржель

ОЛС — это периодическое клиническое ухудшение МВ-обусловленного заболевания легких, которое обычно лечат пероральными или внутривенными антибиотиками [65]. Хотя не существует согласованного определения, ОЛС обычно описывается как острое клиническое ухудшение по сравнению с исходным уровнем и (или) острое снижение функции легких.

ОЛС являются основной причиной заболеваемости и прогрессирования заболевания, приводящей к потере функции легких, ухудшению качества жизни и сокращению выживаемости [66–70]. В недавних клинических исследованиях ОЛС почти половина участников получали пероральные и (или) ингаляционные антибиотики до лечения внутривенными антибиотиками [65,67], а у 25–35 % участников не удалось восстановить исходную функцию легких [67,71]. Некоторые вмешательства (например, терапия модулятором CFTR, систематический прием азитромицина, муколитиков и ингаляционных антибиотиков при *P. aeruginosa*) снижают частоту ОЛС [72].

Лечение ОЛС обычно требует перорального и (или) внутривенного, а иногда и ингаляционного введения антибиотиков. При ОЛС, связанном с *P. aeruginosa*, рекомендуется комбинация двух или более антибиотиков, однако доказательства отсутствуют. Программа стандартизированного лечения легочных обострений (STOP) проводит клинические испытания при ОЛС [65–67]. Одно клиническое исследование STOP показало, что более длительная (>14 дней) внутривенная антибиотикотерапия у взрослых с МВ не была связана с улучшением функции легких, восстановлением симптомов или увеличением промежутка между ОЛС [66]. Таким образом, разумной продолжительностью лечения ОЛС при внутривенном лечении считается 10–14 дней. Лечение ОЛС может потребовать госпитализации для внутривенного введения антибиотиков. В том же исследовании STOP среднее улучшение функции легких было выше у людей с МВ, которые все время находились в больнице, получая внутривенную терапию антибиотиками, по сравнению с теми, кто лечился исключительно дома [68].

Имеются некоторые ограниченные доказательства того, что раннее выявление и лечение ОЛС может привести к общему улучшению здоровья легких, но необходимы дополнительные исследования для выявления и проверки биомаркеров и результатов, сообщаемых пациентами, для внедрения этой стратегии [73].

2.6. Грибковые заболевания легких при МВ

Джина Хонг, Жан-Филипп Бушара, Карстен Шварц

Aspergillus fumigatus и другие грибы обычно определяются в пробах из дыхательных путей детей и взрослых с МВ [74,75]. Заболевания легких, связанные с аспергиллезом, при МВ могут проявляться в виде колонизации *Aspergillus*, аспергиллезного бронхита, сенсibilизации к *Aspergillus*, аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА) и редко аспергилломы. Согласованные диагностические критерии существуют только для

АБЛА [76,77]. Для выявления грибов при МВ рекомендуются микологические питательные среды с антибиотиками, включая селективную культуральную среду для *Scedosporium*, хотя стандартизированные микологические лабораторные протоколы не являются общепринятыми. Для диагностики грибкового бронхита необходимы повторные положительные культуры [74,76].

Рекомендации по скринингу для надзора грибковых инфекций различаются в зависимости от региона и страны, но в случаях клинического ухудшения следует рассмотреть грибковую культуру мокроты или жидкости БАЛ [77,78]. АБЛА является частым осложнением у людей с МВ и характеризуется кашлем, свистящим дыханием, изменениями на рентгенограмме грудной клетки или КТ и повышенным выделением мокроты [79]. Ежегодный скрининг общего IgE в сыворотке крови рекомендуется для мониторинга исходных уровней. Диагностика АБЛА основывается на повышенном уровне общего IgE (обычно более 1000 МЕ/мл), а также включает кожные пробы на аллергены, выявление сывороточных антител IgE и IgG, специфичных к *Aspergillus*, и КТ [80,81]. Диагноз АБЛА следует рассматривать у пациентов с клиническим ухудшением, у которых нет ответа на антибиотикотерапию [77] (утверждение 11).

Для пациентов, получающих терапию модулятором CFTR, у которых затруднено отхаркивание мокроты, обнаружение грибов в респираторной культуре может быть более сложной задачей [5].

АБЛА лечат пероральными кортикостероидами с противогрибковой терапией или без нее [77,79], поскольку нет установленных доказательств использования противогрибковой терапии [82]. Триазолы, предпочтительные противогрибковые средства для чувствительных штаммов, взаимодействуют с терапией модулятором CFTR, что требует корректировки дозы модулятора. Увеличивается доказательная база в поддержку использования анти-IgE-терапии (омализумаб и другие биотехнологические препараты) для лечения АБЛА при МВ и сокращения использования стероидов [83,84].

Ведутся споры о клиническом значении *Aspergillus fumigatus* и других грибов, помимо АВРА. Некоторые данные свидетельствуют о том, что *Aspergillus fumigatus* может играть роль в прогрессировании заболевания МВ [85–87]. Имеются слабые доказательства эффективности лечения инфекций *Aspergillus fumigatus* и других мицелиальных грибов в отсутствие АБЛА [78]. Сообщения о случаях заболевания, опубликованные в основном до эпохи модуляторов CFTR, свидетельствуют о том, что противогрибковые препараты клинически эффективны у людей с МВ с грибковым бронхитом и без признаков IgE-опосредованного заболевания [88–90].

3. Специфические проблемы со здоровьем при муковисцидозе

3.1. МВ-обусловленный сахарный диабет

Питер Миддлтон, Клэр Берри, Альберто Баттеццати

Традиционно всем людям с МВ было рекомендовано ежегодно проходить скрининг на CFRD с помощью перорального глюкозотолерантного теста (ПТТГ), начиная с 10 лет [91,92] (утверждение 12). Все больше центров проводят скрининг на CFRD с помощью

часового ПТТГ [93,94] или непрерывного мониторинга гликемии (НМГ) [95]. Пороговые уровни для диагностики и лечения в настоящее время не установлены. Гликозилированный гемоглобин (HbA1c) не следует использовать изолированно для скрининга CFRD, поскольку он является менее чувствительным маркером толерантности к глюкозе у людей с МВ, чем другие биомаркеры. Однако HbA1c может помочь оценить гликемический контроль у людей с МВ, получающих инсулинотерапию.

Рекомендации [92] подразумевают более частый скрининг глюкозы натощак, постпрандиальной глюкозы и (или) ПТТГ при наличии симптомов диабета и в следующих конкретных сценариях: ОЛС, начало глюкокортикоидной терапии, энтеральное зондовое питание, беременность и трансплантация органов. Нарушение толерантности к глюкозе у людей с МВ требует тщательного мониторинга, особенно для определения необходимости инсулинотерапии.

Лечение МВ-обусловленного диабета требует помощи различных специалистов, включая врачей, специализирующихся на диабете, и необходимо оказывать поддержку человеку с МВ из-за значительного психологического воздействия этого диагноза (утверждение 13).

Инсулин является рекомендованным средством лечения CFRD [91,92,96] (утверждение 14), но для некоторых людей с МВ проблемой может быть инсулинорезистентность. Роль других методов лечения диабета требует дальнейших исследований. Оптимальные стратегии инсулинотерапии должны уравнивать потребность в поддержании правильного питания и физических упражнениях и должны быть направлены на нормализацию гликемии.

Люди с CFRD должны проходить совместный ежеквартальный осмотр у специалиста по диабету и врачей из команды по уходу при МВ, включая предоставление обучения по поводу диабета и поддержки питания. Необходима психологическая поддержка для людей с CFRD, особенно во время постановки диагноза.

Хотя данные клинических исследований, которые могли бы определить оптимальную диету для людей с CFRD, отсутствуют, хороший нутритивный статус ассоциируется с хорошими клиническими исходами [97]. Диетическая поддержка должна быть подобрана индивидуально с упором на качество, количество и время приема пищи в зависимости от физических упражнений и дозы инсулина. Следует поощрять людей с CFRD к продолжению физических упражнений и предоставлять им информацию о том, как контролировать гипогликемию и избегать неуместных ограничений питания для улучшения толерантности к глюкозе.

Имеются некоторые наблюдательные данные о том, что терапия модуляторами CFTR может влиять на метаболизм глюкозы [98], но нет никаких доказательств того, что терапия модуляторами CFTR обращает вспять диагностированный диабет. Людям с CFRD или нарушением толерантности к глюкозе, начинающим терапию модуляторами CFTR, следует проводить регулярные измерения уровня глюкозы или НМГ для оптимизации дозы инсулина.

3.2. МВ-обусловленное заболевание печени

Чи Оой, Андреа Граменья, Микаэль Вильшански

При МВ наблюдается широкий спектр гепатобилиарных проявлений. Тяжелое МВ-обусловленное заболевание печени часто проявляется портальной гипертензией. Исторически это считалось вторичным по отношению к застою желчи с прогрессирующим циррозом печени и возможной портальной гипертензией. Более поздние данные свидетельствуют о том, что облитерирующая портальная венопатия, приводящая к нецирротической портальной гипертензии, является важным альтернативным патофизиологическим процессом [99]. Тяжелые МВ-обусловленные заболевания печени (CFLD) связаны с более тяжелым грузом легочных и внелегочных проявлений заболевания и ухудшением выживаемости [100,101].

Признаки заболевания печени у людей с МВ часто незаметны и не проявляются симптомами. Самые ранние признаки возникающего или установившегося CFLD могут проявляться в виде гепатомегалии и (или) спленомегалии (при пальпации или визуализации) и стойкого повышения уровня печеночных трансаминаз в крови. У людей с МВ рекомендуется рутинная проверка на предмет заболеваний печени, включая ежегодные анализы крови и регулярное УЗИ (утверждение 15). Анализы крови для оценки функции печени должны проводиться у людей с МВ не реже одного раза в год и включать измерение уровня трансаминаз. Люди с МВ имеют естественные колебания уровня трансаминаз печени. Постоянно повышенные уровни трансаминаз (более чем в 3 раза превышающие верхнюю границу нормы) и аномальные клинические данные требуют проведения УЗИ брюшной полости. Раннее направление к гастроэнтерологу или гепатологу, специализирующемуся в МВ, целесообразно для выявления портальной гипертензии и ее осложнений, исключения заболеваний печени, не связанных с МВ, и рассмотрения дальнейшего лечения (утверждение 16). Клиническая роль неинвазивных маркеров (например, сывороточных биомаркеров [102], эластографии [103]) в ранней диагностике и последующем наблюдении CFLD проявляется, но еще не полностью установлена. Раннее выявление значительного поражения печени в дошкольном возрасте связано с тяжелой формой CFLD во взрослой жизни [104]. Людей с CFLD следует как можно раньше направлять в специализированные центры по лечению заболеваний печени. Выбор времени трансплантации печени является сложным, и следует учитывать негативное влияние тяжелого заболевания печени на легкие при МВ по сравнению с функцией печени, которая часто стабильна и не влияет на качество жизни.

До 25 % людей с МВ, получающих терапию модуляторами CFTR, имеют повышенный уровень трансаминаз печени. Повышение обычно нестойкое и не имеет клинического значения. Коррекция дозы модуляторов CFTR рекомендуется пациентам с персистирующим трансаминитом или выраженным заболеванием печени [2,105].

Желчнокаменная болезнь встречается часто и обычно протекает бессимптомно у людей с МВ. Боль при желчной колике или симптомы, связанные с камнями в желчном пузыре, должны стать причиной проведения УЗИ желчного пузыря и гепатобилиарного тракта и направления к специалисту [4]. Люди с МВ подвержены риску развития панкреатита, особенно при сохранной функции поджелудочной железы и определенных вариантах гена CFTR [106,107]. Этот диагноз следует учитывать у всех людей с МВ, у которых наблюдаются боли в животе.

3.3. МВ-обусловленное заболевание костей

Андреа Граменья, Пилар Азеведо

До начала применения модуляторов CFTR заболевания костей были распространены у людей с МВ, особенно у взрослых [108]. В систематическом обзоре молодых людей с МВ (медиана возраста 28 лет) сообщалось о распространенности остеопороза в 10–20 % и остеопении в 35–45 % [109]. Переломы позвонков (чаще всего в грудном отделе позвоночника) наблюдались у 5–31 % взрослых с МВ [109]. С учетом увеличения продолжительности жизни населения, страдающего МВ, связанные с костями осложнения, вероятно, станут более актуальными.

Низкая минеральная плотность костной ткани (МПКТ), вероятно, является результатом нескольких факторов, включая нарушение всасывания кальция и витамина D, недостаточное питание, отсутствие физической активности, хроническое воспаление низкой степени тяжести с увеличением активности остеокластов и воздействие препаратов, оказывающих токсическое влияние на кости [110]. Факторы риска низкой МПКТ включают низкий индекс массы тела (ИМТ), низкий ОФВ₁, стероидную терапию, гипогонадизм и переломы в анамнезе [108].

Выявление низкой МПКТ важно для профилактики остеопороза, и существующие рекомендации указывают на ранний скрининг состояния костей [108, 110]. Использование двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) является «золотым стандартом» для измерения минерального содержания костей и, как было показано, позволяет прогнозировать риск переломов в более старшем возрасте [111]. Шкала ДЭРА была создана для женщин в постменопаузе без МВ, и необходимы дальнейшие исследования для подтверждения ее использования у детей и молодых людей с МВ.

Исходную ДЭРА следует проводить всем людям с МВ в возрасте от 8 лет, особенно при воздействии перечисленных выше факторов риска (утверждение 17). Частота мониторинга ДЭРА определяется исходным показателем ДЭРА, как рекомендовано в предыдущих руководствах [108,110].

Профилактическое лечение основано на добавлении кальция и витамина D, а также оптимизации нутритивного статуса и здоровья легких [108,110]. Было показано, что бисфосфонаты увеличивают МПКТ как у взрослых, так и у детей с МВ [112]. Лечение бисфосфонатами следует рассмотреть, если оптимальное профилактическое лечение не привело к снижению МПКТ (утверждение 18). Когда вмешательство требует специального рассмотрения оценки ДЭРА, значительной потери костной массы при последующей ДЭРА и статуса трансплантата [110].

3.4. Камни в почках и другие проблемы

Эндрю Прейл, Барри Плант

Распространенность образования камней в почках составляет 4,6 % у людей с МВ [113]. Ультразвуковое исследование использовалось наиболее часто для диагностики. Очевидных различий в зависимости от пола нет, хирургическое вмешательство потребовалось в 38 % случаев. Рецидивы были зарегистрированы в 43 % случаев [113]. Камни в почках обычно появляются в позднем детстве и раннем взрослом возрасте [114]. Люди с МВ подвержены риску в 2–4 раза выше, чем люди без МВ по возрастам [115]. Как и в общей популяции,

почечные камни при МВ обычно состоят из оксалата кальция [116], чему способствует гипероксалурия как следствие воздействия системных антибиотиков и хронической мальабсорбции [116]. Меры по предотвращению образования камней в почках включают адекватную гидратацию. Команды помощи при МВ должны принимать активные меры для минимизации риска поражения почек или образования камней у людей с МВ, включая регулярную оценку острой почечной недостаточности (ОПН) и хронической болезни почек (ХБП), модификацию потенциально нефротоксичного лечения и обеспечение достаточной гидратации и достаточной заместительной терапии препаратами ферментов поджелудочной железы (PERT) (утверждение 19).

Почечная недостаточность при МВ возникает в результате снижения скорости клубочковой фильтрации и (или) тубулопатии [117]. ОПН у людей с МВ обычно носит временный характер и в первую очередь вызвана гиповолемией, вторичной по отношению к сепсису и токсичности лекарств, что встречается в 110 раз чаще у людей с МВ, чем в общей популяции [118,119]. С возрастом у людей с МВ ХБП становится более распространенной. Распространенность ХБП 3 стадии (расчетная скорость клубочковой фильтрации [СКФ] < 60 мл/мин/1,73 м²) удваивается с каждым десятилетием жизни у людей с МВ, при этом распространенность в течение года составляет 2,3 % [120]. Факторы риска включают пожилой возраст, диабет, продолжительность хронической инфекции, длительное применение ибупрофена, трансплантацию и продолжительность применения аминогликозидов [121,122]. Распространенность посттрансплантационной ХБП превышает 50 % через 5 лет после трансплантации [123], и у некоторых пациентов может потребоваться трансплантация почки.

Простые анализы сывороточного креатинина могут быть неточными при мониторинге заболеваний почек при МВ. При подозрении на ХБП формальный тест на СКФ (например, радиоизотопный метод на основе ЭДТК или ДТПК) является более точным и может быть проведен для определения терапии [124]. Ежегодный скрининг должен включать анализ мочи на белок, оценку СКФ и измерение артериального давления. При каждом посещении клиники пациенту следует измерять артериальное давление, а у людей с нарушением функции почек в текущий момент или в анамнезе следует сдавать мочу для анализа на белок. CFRD может усугубить нарушение функции почек, поэтому его следует выявлять и лечить соответствующим образом [124].

Меры по защите функции почек сосредоточены на обеспечении адекватной гидратации и продуманном назначении препаратов. К ним относятся: терапевтический лекарственный мониторинг, режимы дозирования аминогликозидов один раз в день [46] (тобрамицин, а не гентамицин) [118] и отказ от комбинации внутривенного аминогликозида и колистина [125].

3.5. Кишечная непроходимость

Энн Мунк, Микаэль Вильшански

Запор и синдром дистальной интестинальной обструкции (СДИО) являются распространенными сопутствующими заболеваниями, и врачи, специализирующиеся на МВ, должны регулярно проверять, испытывают ли люди с МВ симптомы, указывающие на эти состояния (утверждение 20). Определения СДИО и запора при МВ специфичны и позволяют провести четкое различие между этими двумя явлениями. Запор у людей с МВ

определяют по конкретным критериям [126]: постепенное начало снижения частоты стула и (или) увеличение консистенции стула в сочетании с болью и (или) вздутием живота и симптомами, облегчаемыми слабительными средствами. Часто каловая пробка распространяется по всей толстой кишке, при этом прямая кишка заполнена калом.

Запор — распространенная проблема, с которой сталкивается почти половина людей с МВ [126,127]. Патогенез, вероятно, связан с основным дефектом транспорта солей МВ с нарушением транспорта воды и электролитов, что приводит к снижению перистальтики кишечника [128] и липкой слизи в сочетании с воспалением кишечника легкой степени и аномальной микробиотой кишечника [129]. В отсутствие научно обоснованных вмешательств лечение отражает передовую практику. Запор лечится пероральными слабительными средствами (например, полиэтиленгликолем) [126] в сочетании с изменениями образа жизни, индивидуально подобранными для правильной гидратации, правильного стула, соответствующего потребления соли, правильной дозировки PERT и физической активности.

СДИО уникален для людей с МВ и варьируется от неполной до полной кишечной непроходимости. Неполный СДИО имеет короткий анамнез, в течение нескольких дней сопровождается болью и (или) вздутием живота, часто с фекальными массами, пальпируемыми в области илеоцекального отдела без признаков полной непроходимости. Полностью обструктивный СДИО может быстро проявляться желчной рвотой и (или) уровнями радиологической жидкости на рентгенограмме брюшной полости [126]. Опять же, патогенез отражает нарушение транспорта воды и электролитов, связанное с МВ, потерю секреции солей желчных кислот в терминальном отделе подвздошной кишки и нарушение моторики из-за мальабсорбции жира [130]. Факторы риска эпизодов СДИО включают тяжелый генотип CFTR, недостаточность поджелудочной железы, мекониевую непроходимость в анамнезе, плохо контролируемую мальабсорбцию жиров, предыдущий эпизод СДИО, трансплантацию органов, CFRD и обезвоживание [130]. Распространенность колеблется от 5 до 12 эпизодов на 1000 пациентов в год [126,131] и одинакова у детей и взрослых [132]. В некоторых случаях могут наблюдаться менее характерные симптомы или атипичная рентгенография, и для установления диагноза СДИО требуется тщательное обследование. Другие хирургические состояния с аналогичной картиной включают абсцесс аппендикса или мукоцеле, инвагинацию, спайки или заворот кишечника, болезнь Крона, тяжелый запор и рак желудочно-кишечного тракта.

Хотя данные клинических исследований отсутствуют, существуют рекомендации по лечению СДИО [130,133–135]. Неполный необструктивный СДИО разрешается с помощью соответствующей пероральной гидратации и применения слабительных средств (например, полиэтиленгликоля) с использованием препарата с изоосмотической водой и электролитами или, альтернативно, перорально разведенного слабительного диатризоата меглюмина натрия (Гастрографин®). При полном СДИО рекомендуется госпитализация с отдыхом кишечника, назогастральной аспирацией, внутривенной регидратацией, обезболиванием и промыванием разбавленным Гастрографином®. Это можно повторить под медицинским наблюдением, поскольку это может вызвать значительный эффект перемещения жидкостей. В 11 % случаев полного обструктивного СДИО медикаментозное лечение оказывается безуспешным, а несвоевременное оказание медицинской помощи является фактором, предрасполагающим к хирургическому вмешательству [132]. В отдельных случаях, не

поддающихся медикаментозному лечению, потенциальным подходом является колоноскопия с доставкой Гастрографина® в слепую кишку или ирригация толстой кишки. Хирургическое вмешательство требуется при стойкой непроходимости или признаках перфорации кишечника, несмотря на соответствующее медицинское лечение. Лица, склонные к СДИО, как правило, подвергаются риску повторных эпизодов. Этим людям требуется поддерживающая терапия с адекватным PERT, гидратацией и слабительными средствами (предпочтительно осмотическими слабительными, такими как полиэтиленгликоль) [133].

3.6. Раннее выявление рака

Шарлотта Эдди, Андреа Граменья

Повышенная частота злокачественных новообразований у людей с МВ по сравнению со здоровым населением [136–138] предполагает, что основной дефект МВ может вызывать повышенный риск рака, хотя воспаление, диетические факторы или другие сопутствующие заболевания также могут быть факторами [137]. Риск рака еще больше увеличивается при использовании иммуносупрессивной терапии после трансплантации паренхиматозных органов [136]. Данные регистра подтверждают повышенный уровень злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, почек, щитовидной железы, яичек, кожи и крови у людей с МВ [136–139]. Рак женских репродуктивных органов и рак молочной железы также могут быть более распространенными, но необходимы дальнейшие исследования [140]. Заболеваемость раком выше у женщин [137,140].

Колоректальный рак — это рак, для которого имеются наиболее убедительные доказательства в отношении людей с МВ. Риск колоректального рака увеличен в 5–10 раз (в 25–30 раз после трансплантации) [136–138] с более ранним началом у людей с МВ по сравнению со здоровым населением [136]. Консенсусные рекомендации США рекомендуют начинать проведение скрининговой колоноскопии в возрасте 40 лет у лиц с МВ, не перенесших трансплантацию, и в возрасте 30 лет у лиц, перенесших трансплантацию (утверждение 21). Повторный скрининг следует проводить через 5 лет, а если при первичном осмотре были обнаружены полипы, то этот срок сокращается до 3 лет [136]. Для эффективной визуализации полипов при колоноскопии необходима качественная подготовка кишечника [136]. Для достижения адекватных результатов может потребоваться подготовка кишечника, специфичная для МВ [136]. Менее инвазивные методы скрининга, включая иммунохимический анализ кала (FIT, от англ. Faecal Immunochemical Testing) или КТ-колоноскопию, могут быть более приемлемыми для людей с МВ, но требуют дальнейшей оценки в этой группе населения [136] (утверждение 22). Анализ FIT является наиболее экономически эффективным инструментом скрининга, но необходимы дополнительные доказательства для определения его роли в будущих стратегиях скрининга [136,141].

На сегодняшний день не существует руководства по скринингу других злокачественных новообразований, специфичного для МВ, но людям с МВ рекомендуется активно участвовать в местных, возрастных и специфических для заболевания скринингах [136].

4. Поддержка психического и эмоционального благополучия

Эдди Ландау, Джоанна Гардеки, Павла Ходкова

4.1. Уникальные риски, с которыми сталкиваются люди с МВ и их семьи

Жизненный путь при МВ требует умственной и эмоциональной адаптации к психосоциальным и физическим трудностям. К ним относятся серьезные проблемы психического здоровья, связанные с диагностикой, особенно когда она неожиданна, как это часто бывает после неонатального скрининга новорожденных [142–144]. Другие факторы, влияющие на благополучие, включают более высокую распространенность тревоги и депрессии [145,146], обеспокоенность по поводу качества жизни [147,148], постоянные трудности с соблюдением тяжелой нагрузки лечения [149,150] и адаптацией к новым лекарствам (таким как терапия модуляторами CFTR) [105,151], а также адаптацию к изменениям в жизни, связанными с болезнью [152]. Люди с МВ и их семьи могут испытывать трудности с выполнением повседневных задач на фоне МВ [153]. Поддержка потребностей людей с МВ в области психического здоровья требует специального внимания и навыков всей команды помощи при МВ [154].

4.2. Использование инструментов скрининга проблем психического здоровья

Выявление проблем психического здоровья посредством регулярного скрининга дает возможность раннего вмешательства и улучшения исходов на протяжении всей жизни [142,155]. Дополнительный скрининг психического здоровья до и во время терапии модулятором CFTR может выявить людей, которые подвержены риску депрессии или тревоги или уже страдают от них [105]. Инструменты скрининга могут выявить ряд проблем психического здоровья и психосоциальных факторов риска. Скрининг может включать инструменты самоотчета и информацию родителей/учителей, а также может использоваться в качестве вмешательства для признания, выявления и устранения проблем с психическим здоровьем [143,156,157]. Однако скрининг не является окончательным диагнозом и не является стратегией, заменяющей ключевую роль психолога в команде помощи при МВ.

Существует множество бесплатных инструментов скрининга, доступных на разных языках (дополнительная таблица 3) [158]. Эти инструменты оценки психического здоровья используются для скрининга, чтобы выявить среди людей с МВ тех, кто нуждается в усиленной психологической поддержке. Они оценивают различные свойства и чувства, но все они обладают превосходными психометрическими свойствами, а также их легко применять и оценивать.

4.3. Роль психолога

Психолог комплексно работает со всеми членами семьи для поддержания психического здоровья и качества жизни посредством просвещения, профилактики, скрининга и вмешательства [155] (утверждение 23). Ключевые задачи включают поддержку процессов адаптации [105,151] и помощь в достижении баланса между лечением МВ и «нормальными» жизненными потребностями [154,159,160]. Психосоциальная помощь необходима на решающих этапах (например, постановка диагноза, переходный период) [144] и при общих проблемах на протяжении всей жизни (например, соблюдение режима

лечения, тревога в связи с процедурами и борьба с неопределенностью). Проблемы психического здоровья могут стать серьезными для некоторых людей с МВ, и сотрудничество со службой психиатрической помощи должно стать опорой для терапевтических вмешательств.

Психолог тесно сотрудничает со всей командой помощи при МВ и укрепляет понимание психологических аспектов заболевания [105], чтобы развивать навыки ориентированного на пациента общения, расширять возможности пациента и формировать отношения сотрудничества в команде [151,160].

5. Когда жизнь становится сложной

5.1. Поддержка возросших потребностей в лечении

Клеманс Мартин, Шарли Эдди, Жаклин Лоудон

5.1.1. Поддержка сложных потребностей в уходе и бремени лечения

По мере прогрессирования заболевания люди с МВ часто сталкиваются со все более сложными и обременительными схемами лечения [161]. Баланс между оптимизацией клинических результатов, качеством жизни, симптомами и воспринимаемым бременем должен способствовать совместному принятию решений людьми с МВ и командой помощи при МВ [150]. Единый подход, выявляющий неудовлетворенные потребности, физиологические и психологические проблемы, способствует совместному принятию решений и облегчает предварительное планирование медицинской помощи [162] (утверждение 24). Может потребоваться усиленная поддержка пациенту дома и в больнице.

Стратегии преодоления трудностей влияют на соблюдение режима лечения, выживаемость и способность проходить сложные схемы лечения [163]. Психосоциальная поддержка может помочь людям справиться со сложными потребностями в уходе, но необходимы дальнейшие исследования для оптимизации вмешательств [164]. Интеграция специалистов паллиативной медицины и обучение команд помощи при МВ помогает улучшить поддержку людей со сложными потребностями при МВ [165,166].

5.1.2. Поддержание нутритивного статуса и оптимизация нутритивной поддержки

Помощь в питании требует частой оценки и модификации по мере прогрессирования заболевания [167,168]. Оптимальный нутритивный статус связан с улучшением качества жизни, функции легких и более продолжительной выживаемостью [168]. Нутритивная поддержка может потребоваться в течение длительных периодов времени, учитывая более длительную продолжительность жизни при МВ и старение населения [169]. Более интенсивная поддержка может потребоваться для оптимизации нутритивного статуса у людей на поздних стадиях заболевания, с хронически сниженным пероральным приемом пищи, CFRD, частыми респираторными инфекциями и ограниченным питанием из-за неинвазивной вспомогательной искусственной вентиляции легких [168,170].

Биологически активные добавки (БАД) могут принести пользу людям с МВ и низким нутритивным статусом, в дополнение к усилиям по поощрению здорового питания, устранению поведенческих факторов и оптимизации PERT [168,171]. Несмотря на то, что

это является практическим решением по увеличению потребления калорий, доказательная база в поддержку БАД для людей с МВ недостаточна [171]. Для оценки долгосрочного воздействия БАД необходимы дальнейшие исследования [167].

Энтеральное зондовое питание рекомендуется людям с МВ, страдающим от хронической недостаточности питания, после оптимизации менее инвазивных диетических вмешательств и соответствующей оценки [168,172-174]. Положительное влияние энтерального питания, обычно проводимого ночью через насос, должно быть сбалансировано с нагрузкой лечения [168,174]. Подходы к ночному питанию различаются в зависимости от клинического сценария развития болезни и индивидуальных предпочтений [174].

Нутритивный статус до и после трансплантации следует тщательно контролировать и корректировать в соответствии с изменениями в нутритивном и клиническом статусе, при этом риск CFRD увеличивается при использовании стероидов и иммуносупрессивных препаратов [171,175].



Рисунок 1. Клиническая оценка, ведение и текущие пути эскалации у людей с МВ при гипоксемической и гиперкапнической дыхательной недостаточности. Хотя представлены две стратегии, гипоксемическая и гиперкапническая дыхательная недостаточность тесно взаимосвязаны и часто проявляются одновременно. * Если доступно; может рассматриваться для использования при транзиторной или легкой гиперкапнии. Сокращения: ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация, O₂ — кислород, SpO₂ — насыщение кислородом.

5.2. Поддержка функции дыхания

Уитни Браун, Аманда Пайпер, Шарлотта Эдди

5.2.1. Дистанционный мониторинг

Люди с прогрессирующим заболеванием легких МВ подвергаются риску гипоксемической и (или) гиперкапнической дыхательной недостаточности [176]. Дыхательная недостаточность также может возникнуть у людей с менее тяжелым заболеванием из-за серьезных осложнений, включая ОЛС. Пневмоторакс и кровохаркание являются серьезными осложнениями, которые необходимо незамедлительно устранять в соответствии с предыдущими рекомендациями [177,178].

Симптомы дыхательной недостаточности варьируются в зависимости от возраста пациента, продолжительности и наличия гиперкапнии. Даже при запущенном заболевании легких симптомы могут быть едва заметными, при этом физиологическая компенсация и корректировка образа жизни влияют на клиническую картину [176]. Оценка включает регулярный скрининг на наличие симптомов, гипоксемию, гиперкапнию и легочную гипертензию, включая показатели в ночное время и амбулаторные [176] (утверждение 25). Пульсоксиметрия используется для оценки гипоксемии. По газам артериальной крови выявляют гиперкапнию, измеряют уровень бикарбоната и базового избытка оснований, что позволяет оценить компенсацию и хроническое течение [176].

5.2.2. Осуществление кислородной и неинвазивной вспомогательной искусственной вентиляции легких (НИВ)

При наличии гипоксемии рекомендуется дополнительная оксигенотерапия (рис. 1). Оксигенотерапия может улучшить способность к физической нагрузке и качество жизни, но минимально влияет на частоту обострений или выживаемость [176,179,180].

Для людей с МВ и хронической дыхательной недостаточностью, особенно с гиперкапнией, домашняя ночная НИВ может замедлить прогрессирование заболевания легких [176,181–185], улучшить симптомы и толерантность к физической нагрузке [186], но не снижает частоту госпитализаций и не улучшает выживаемость [176,181,182,187] (утверждение 26). Гиперкапния является показанием для направления на трансплантацию, при этом НИВ используется в качестве подготовки к трансплантации [176, 186,188].

При острой дыхательной недостаточности, в том числе у лиц с запущенной стадией заболевания, возможности респираторной поддержки шире [176]. Высокопоточная назальная оксигенотерапия (HFNO) предлагает альтернативный метод неинвазивной респираторной поддержки, который хорошо переносится, может обеспечить больший комфорт и снизить частоту дыхания по сравнению со стандартной оксигенотерапией [176,189,190] (утверждение 27). Синоназальные симптомы также могут быть улучшены [176,191]. Фонд МВ рекомендует провести исследование HFNO и (или) НИВ при прогрессировании заболевания с острой дыхательной недостаточностью [176]. Тщательный мониторинг необходим для усиленной помощи или изменения плана ухода, если варианты неинвазивной вентиляции окажутся неэффективными [176, 188, 192].

5.3. Трансплантация солидных органов

Уитни Браун, Пьер-Режи Буржель

Трансплантация солидных органов является признанным терапевтическим вмешательством при МВ-обусловленных заболеваниях органов-мишеней, чаще всего легких и печени [4]. Кроме того, у некоторых людей с МВ из-за осложнений МВ (включая CFRD и посттрансплантационные осложнения) может развиваться хроническая болезнь почек, и им потребуется трансплантация почки [120]. Команды помощи при МВ и трансплантологи должны тесно сотрудничать для определения оптимальных путей направления и оценки пациентов. Раннее обсуждение трансплантации легких рекомендовано людям с МВ и сниженной функцией легких (ОФВ₁ <50 % от должного) [188], а направление на операцию рекомендовано тем, у кого быстро снижается ОФВ₁ <50 % и (или) ОФВ₁ <40 % от должного, и есть маркеры снижения выживаемости [188].

Оценка кандидатов на трансплантацию легких бригадами трансплантологов была предметом консенсусных документов [193] и практических руководств [194], признающих особые потребности людей с МВ. Определение оптимальных сроков трансплантации легких остается трудным и может различаться в разных странах в зависимости от системы здравоохранения и разницы в распределении органов [195,196]. Предыдущие рекомендации по трансплантации легких при МВ предшествовали недавнему прогрессу в вариант-специфической терапии. Поскольку лечение модуляторами CFTR может вызвать быстрое [197] и устойчивое [198] улучшение состояния бронхолегочной системы у кандидатов на трансплантацию легких, предполагается, что все люди с МВ с подходящими вариантами должны пройти терапию модуляторами CFTR перед трансплантацией легких. Недавние данные из многих стран демонстрируют снижение числа людей с МВ, которым проводится трансплантация легких в эпоху модуляторов CFTR [199-201]. Тем не менее, некоторым людям с прогрессирующим заболеванием легких при МВ, получающим терапию модуляторами CFTR, все же может потребоваться трансплантация легких. Кроме того, повторная трансплантация является приемлемым вариантом при отторжении аллотрансплантата [202]. Поэтому сохранение доступа к трансплантации легких для людей с МВ представляется важным (утверждение 28).

Посттрансплантационный уход за людьми с МВ должен быть направлен на максимизацию выживаемости и качества жизни, а также учитывать конкретные аспекты ухода за людьми с МВ по мере увеличения возраста [203]. Не существует универсальной модели оказания помощи людям с МВ после трансплантации легких [204], однако между бригадой трансплантологов и командой помощи при МВ должна быть установлена тесная координация для оказания помощи, особенно если эти команды разные и размещены в разных учреждениях (утверждение 29).

5.4. Планирование конца жизни

Су Мэдж, Фелисити Финлейсон

Прогнозируемая выживаемость людей с МВ неуклонно растет. Однако будет продолжаться прогрессирование заболевания на поздних его стадиях, остается возможность в трансплантации и преждевременной смерти [205,206]. Этот процесс может быть непредсказуемым и занять время. Таким образом, планирование конца жизни остается необходимым аспектом ухода за людьми с МВ [207, 208] (утверждение 30).

Команда помощи при МВ может пытаться сделать все возможное, чтобы решать эти проблемы с людьми, больными МВ, которых они часто знали и с которыми работали в течение многих лет [209–211]. Направление на трансплантацию и оптимизация схем лечения требуют активного и позитивного партнерства. Может помочь индивидуальное или групповое обучение команды помощи при МВ навыкам помощи пациентам в конце жизни и правильной коммуникации [212]. Когда качество жизни ухудшается и исход заболевания необратим, люди с МВ и лица, осуществляющие уход за ними, благодарны за открытое и честное изучение имеющихся вариантов. Начинать обсуждение следует деликатно и с состраданием. Предпочтительно обсуждение как можно раньше, а предпочтения в отношении информации должны определяться человеком с МВ [210, 213] (рис. 2).

Работа в партнерстве с командой паллиативной помощи поддерживает команду помощи при МВ, человека с МВ и лиц, осуществляющих за ним уход [213,214]. Такое сотрудничество позволяет одновременно применять методы лечения МВ (например, внутривенные антибиотики, очистку дыхательных путей, аналгезию, кислород) и паллиативное облегчение симптомов. При принятии решения должны учитываться пожелания пациента относительно предпочтительного места смерти и предварительного медицинского распоряжения. Поддерживающее лечение, которое облегчает дискомфорт и сводит к минимуму страдания, обеспечивает спокойную смерть.

В конце жизни человек часто оказывается в больнице, где знакомство с отделением МВ и отношения с командой помощи при МВ успокаивают человека и лиц, осуществляющих за ним уход [214]. Однако дом или хоспис могут быть предпочтительным местом смерти, особенно для людей с внелегочными тяжелыми поражениями органов или раком. В партнерстве с хосписами или бригадами для посещений на дому человек с МВ и лица, осуществляющие за ним уход, могут рассчитывать на непрерывность медицинской помощи. Необходимо приложить все усилия для создания безопасной среды, которая предоставит возможность человеку с МВ, лицам, осуществляющим уход, и друзьям смириться с приближающимся концом жизни.

Для обеспечения успешной совместной работы первостепенное значение имеет четкая коммуникация. Регулярное общение между различными клиническими бригадами, а также открытое и честное обсуждение с людьми с МВ и лицами, осуществляющими уход, уменьшают ненужную тревогу и стресс (утверждение 31). Может быть полезно, чтобы лица, осуществляющие уход за человеком с МВ, назначили контактное лицо, которое будет поддерживать связь с более широким кругом членов семьи и друзей и предоставлять обновленную информацию о прогрессе в лечении, чтобы оптимизировать общение и обмен информацией.

Аспекты обсуждения медицинской помощи в конце жизни должны включать:

- Признание непредсказуемости прогрессирования заболевания и (не-) доступности трансплантации органов.
- Заверение в том, что болезнь-модифицирующая терапия и лечение симптомов будут доступны столько времени, сколько пожелает человек с МВ.
- Предпочтения по оказанию духовной или пастырской помощи будут поддерживаться.

- Документирование предварительного медицинского плана/распоряжения (с указанием пределов лечения и предпочтительного места смерти).
- В случае отсутствия дееспособности, назначение предпочтительного лица, принимающего решения, или выдача доверенности на право представлять интересы пациента.

Рисунок 2. Аспекты обсуждения медицинской помощи в конце жизни.

Забота и поддержка в период после смерти важны для семьи пациента. Время, проведенное с умершим любимым человеком, важно для его близких. Следует предложить последующий контакт со стороны команды помощи при МВ, а также направление в официальную службу помощи при тяжелой утрате и предоставление практической информации по организации похорон. Команде помощи при МВ и персоналу отделения также должна быть предоставлена возможность подвести итоги и получить психологическую поддержку, если это необходимо.

6. Заключение

Люди с муковисцидозом продолжают сталкиваться с проблемами такого масштаба, который многие другие не могут себе представить. То, что они продолжают жить такой полноценной и полезной жизнью, хорошо отражается на их стойкости и поддержке со стороны семьи и команды помощи при МВ. Большая часть советов в этой статье относится к активному выявлению и решению проблем. Постоянной темой этой статьи является партнерство для достижения общих целей и поддержки людей с МВ и их семей.

Большая часть рекомендаций, представленных в этом документе, основана на предыдущих руководствах на базе стандартов ECFS в отношении оказания медицинской помощи. В быстро меняющейся сфере наблюдается значительный рост количества фактических данных, к которым могут получить доступ люди с МВ и лица, осуществляющие за ними уход, для решения проблем с осложнениями. Хорошей иллюстрацией этого является серия исследований STOP по оценке лечения обострений легочных симптомов. Несмотря на это и отражая темпы изменений, многие методы лечения пока что имеют плохую доказательную базу, особенно в эпоху терапии модуляторами CFTR. Методология экспертных оценок позволила авторам составить прагматичное и эффективное руководство, которое является инклюзивным и прозрачным.

В дальнейшем успех вмешательств и стратегий, рассмотренных в первых трех статьях этой серии, будет закреплен в последней статье («Планирование увеличения продолжительности жизни»). В этой статье авторы дают практические советы о том, как ориентироваться в жизни с этим заболеванием, а также описывают ситуацию людей с МВ в контексте сложностей существования современного человека, учитывая такие темы, как неравенство и уважение ценностей. Проблемы увеличения возраста, которые отражают проблемы населения в целом, имеют дополнительный уровень сложности для людей с МВ, и авторы описывают их, а также потенциал и энтузиазм, которые многие люди с МВ испытывают к участию в исследованиях.

Вклад авторов

Профильный комитет установил основу для выполнения и определил экспертов для подготовки каждого раздела (выделено в документе). Все приглашенные эксперты внесли свой вклад в процесс экспертных оценок и контролировали окончательную версию документа. Фиона Данлеви обеспечила общую административную поддержку и применила навыки составления медицинских текстов для подготовки согласованного документа. Заявления о конфликте интересов полностью отражены в дополнительных материалах.

Уведомление об отсутствии конфликта интересов

У авторов не было заявлений о наличии заинтересованности в отношении настоящей работы. Заявления о наличии заинтересованности каждого автора за пределами текущей работы обобщены в дополнительной таблице 4.

Благодарности

Авторы благодарят Фиону Данлеви, которая оказала редакционную поддержку и координировала консультации в рамках проведения экспертных оценок. Мы благодарим команду группы Кокрейновских обзоров по МВ за поддержку на протяжении всего проекта. Мы также благодарим правление ECFS и центр МВ Европы за их поддержку и вклад в нашу работу.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы, связанные с этой статьей, можно найти в онлайн-версии по индексу doi:10.1016/j.jcf.2024.01.005.

Список литературы

Представлен в оригинальной статье