

Оригинальная статья

Стандарты оказания медицинской помощи людям, больным муковисцидозом; обеспечение и поддержание здоровья

Кевин У. Саузерн^{a,*}, Шарлотта Эдди^b, Скотт Си. Белл^c, Аманда Беван^d, Урзула Боравска^e, Кэтрин Браун^f, Пьер-Режи Буржель^g, Бренда Баттон^h, Карло Кастелланиⁱ, Одри Чансард^j, Марк А. Чилверс^k, Гвинет Дэвис^l, Джейн Си. Дэвис^m, Крис Де Бекⁿ, Димитрий Деклерк^o, Михаэль Думит^p, Павел Древинек^q, Изабель Фажак^r, Сильвия Гартнер^s, Анна М. Георгиопулос^t, Сандра Гурсли^u, Андреа Граменья^v, Карина М. Е. Хансен^w, Мартин Дж. Хуг^x, Элиза Ламмертин^y, Эдвиана (Эдди) Си. Ландау^z, Росс Лэнгли^{aa}, Николь Майер-Хэмблетт^{bb}, Анна Миддлтон^{cc}, Питер Дж. Миддлтон^{dd}, Моника Миелус^{ee}, Лиза Моррисон^{ff}, Энн Мунк^{gg}, Барри Плант^{hh}, Маартен Плогерⁱⁱ, Доминик Пугон Бертран^{jj}, Татьяна Пресслер^{kk}, Брэдли С. Куон^{ll}, Томас Радтке^{mm}, Зои Л. Сэйнонⁿⁿ, Илан Шуфер^{oo}, Алан Р. Смит^{pp}, Крис Смит^{qq}, Силке ван Конингсбрюгген-Ритшель^{rr}

^a Отдел здоровья женщин и детей, Ливерпульский университет, Ливерпуль, Великобритания

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

^c Отделение торакальной медицины и медицинский факультет Университета Квинсленда, Больница принца Чарльза, Брисбен, Австралия

^d Университетская больница Саутгемптона, Доверительный фонд Национальной службы здравоохранения, Саутгемптон, Великобритания

^e Институт матери и ребенка в Варшаве, отделение муковисцидоза и больница Дзеканув-Лесны, Центр муковисцидоза, Дзеканув-Лесны, Польша

^f Центр МВ у взрослых Уэст-Мидлендс, больница Хартлендс, Бирмингем, Великобритания

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

^h Факультет медицины, сестринского дела и медицинских наук, Университет Монаша, Мельбурн, Австралия 3181, и факультет респираторной медицины, «Альфред Хелс», Мельбурн 3004, Австралия

ⁱ Научно-исследовательский клинический институт, Институт Джаннины Гаслини, Виа Джероламо Гаслини 5, 16147 Генуя, Италия

^j Центр эпигенетики и предопределения клеток, UMR7216 CNRS, Университет Париж-Сите, Париж, Франция, и Европейский центр муковисцидоза, Брюссель, Бельгия

^k Отдел детской респираторной медицины, Детская больница Британской Колумбии, Ванкувер, Канада

^l Отдел исследований и обучения в области народонаселения, политики и практики, Университетский колледж Лондона, Институт детского здоровья на Грейт-Ормонд-стрит, Лондон, Великобритания

^m Национальный институт сердца и легких, Имперский колледж Лондона; Императорский биомедицинский исследовательский центр; Королевская больница Бромптона, отделение Гай и Сент-Томас Национальной службы здравоохранения, Лондон, Великобритания

ⁿ Лёвенский университет, Лёвен, Бельгия

^o Справочный центр по муковисцидозу, педиатрическое отделение, университетская больница Гента, Гент, Бельгия; Отделение педиатрии, Центр помощи детям и подросткам с диабетом, Университетская больница Гента, Гент, Бельгия; Кафедра внутренней медицины и педиатрии, факультет медицины и медицинских наук, Гентский университет, Гент, Бельгия

^p Детская больница Сиднея, Австралия

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

- ^r Дирекция государственных больничных учреждений Парижа, Университет Париж-Сите, Париж, Франция
- ^s Университетская больница Валь д'Эброн, Барселона, Испания
- ^t Отделение психиатрии, Массачусетская больница общего профиля; Гарвардский медицинский институт; Бостон, США
- ^u Национальный ресурсный центр по муковисцидозу, Госпиталь Университета Осло, Осло, Норвегия
- ^v Отделение патофизиологии и трансплантологии, Миланский университет, Отделение респираторных заболеваний и центр муковисцидоза у взрослых, Фонд Научно-исследовательского клинического института Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Милан, Италия
- ^w Кафедра клинической фармации и фармакологии, Университетский медицинский центр Гронингена (UMCG), Гронингенский университет, Гронинген, Нидерланды
- ^x Медицинский центр — Фрайбургский университет, Департамент фармацевтики, Хугитеттер Штр. 55, Фрайбург, D-79106, Германия
- ^y Центр муковисцидоза Европы, Брюссель, Бельгия, и Бельгийская ассоциация МВ, Брюссель, Бельгия
- ^z Центр МВ Грауба, Институт легочных заболеваний, Детский медицинский центр Шнайдера, Петах-Тиква, Израиль
- ^{aa} Отделение педиатрической респираторной медицины и медицины сна, Королевская детская больница, Глазго, Великобритания
- ^{bb} Детский научно-исследовательский институт Сиэтла, Сиэтл, Вашингтон, и факультет педиатрии Вашингтонского университета, Сиэтл, Вашингтон, США
- ^{cc} Отделение респираторной медицины, Детская больница в Вестмиде, Сидней, Новый Южный Уэльс, Австралия
- ^{dd} Клинический факультет Вестмид, Сиднейский университет, и CITRICA, кафедра респираторной медицины и медицины сна, Вестмидская больница, Вестмид, Австралия
- ^{ee} Отделение муковисцидоза, Институт матери и ребенка, Варшава, Польша; Центр муковисцидоза, Детская больница, Дзеканув-Лесны, Польша
- ^{ff} Центр МВ для взрослых Западной Шотландии, Университетская больница Королевы Елизаветы, Глазго, Великобритания
- ^{gg} Госпитальный центр Неккер-Анфан-Маляд, AP-HP, Центр МВ, Парижский университет Декарта, Париж, Франция
- ^{hh} Коркский центр муковисцидоза (ЗСФ), Университетская больница Корка, Корк, Ирландия
- ⁱⁱ Учебная больница Хага, Департамент фармацевтики, Гаага, Нидерланды
- ^{jj} Лаборатория образования и укрепления здоровья, LEPS, UR 3412, Сорбонский университет Париж-Север, F-93430, Виллетанез, Франция
- ^{kk} Копенгагенский центр МВ, Ригсхоспиталет, Копенгаген, Дания
- ^{ll} Отделение респираторной медицины, медицинский факультет, Больница Святого Павла, и Университет Британской Колумбии, Ванкувер, Британская Колумбия, Канада
- ^{mm} Институт эпидемиологии, биостатистики и профилактики, Цюрихский университет, Цюрих, Швейцария
- ⁿⁿ Тематическая исследовательская группа по физической активности, здоровью и реабилитации, Департамент физкультуры, здоровья и физических упражнений, факультет науки и здравоохранения, Портсмутский университет, Отделение муковисцидоза Великобритании и Уэссекса, Университетские больницы Саутгемптона, Доверительный фонд Национальной службы здравоохранения, Великобритания
- ^{oo} Пациент с МВ, Руководитель отдела доступа, альтернативного применения и испытаний, компьютерной архитектуры, исследований и инноваций, Фонд муковисцидоза Израиля, Израиль
- ^{pp} Факультет медицины, стоматологии и биомедицинских наук, Королевский университет в Белфасте, и Ноттингемский центр биомедицинских исследований Национального института исследований в области здравоохранения, Ноттингем, Великобритания
- ^{qq} Отделение питания и диетологии, Королевская детская больница Александры, Брайтон, Великобритания
- ^{rr} Центр МВ в Кёльне, детская больница, медицинский факультет, Университетская больница Кёльна, Кёльн, Германия

* Автор для корреспонденции: Департамент здоровья женщин и детей, Ливерпульский университет, Институт в парке, Детская больница Олдер-Хей, Итон-Роуд, Ливерпуль L12 2AP, Великобритания.

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

<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.12.002>

Поступило 6 октября 2023 г.; поступило в доработанном виде 4 декабря 2023 г.; принято в печать 5 декабря 2023 г.

Опубликовано в Интернете 21 декабря 2023 г.
1569-1993/© 2023 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/>).

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

АННОТАЦИЯ

Ключевые слова:

Муковисцидоз

Руководящие принципы

Стандарты

Здоровье

ECFS

Это вторая из четырех статей, обновляющих стандарты Европейского общества по кистозному фиброзу (ECFS) в отношении оказания медицинской помощи людям с МВ. Данная статья посвящена вопросам обеспечения и поддержания здоровья. Руководящие принципы составлены с использованием доказательной базы и с широким участием заинтересованных сторон, включая сообщество МВ. Авторы предоставили повествовательное описание темы и более директивные утверждения. Эти утверждения были проверены с помощью метода экспертных оценок, и по итогу был достигнут хороший уровень соглашения в рамках широкой группы по всем утверждениям.

Эти руководящие принципы подчеркивают важность многопрофильной команды по лечению МВ, а также описывают разработку моделей оказания помощи, включая виртуальные консультации. Подчеркиваются основы поддержания здоровья, включая необходимость физически активного образа жизни и строгого отказа от всех немедицинских средств для ингаляции, включая электронные сигареты. Рассматривается прогресс в терапии модулятором регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), включая возникающие нежелательные явления и рекомендации по снижению дозы и прерыванию лечения.

Этот документ содержит рекомендации, которые применимы ко всем людям с МВ, независимо от возраста, соответствия требованиям и доступа к терапии модуляторами.

Перечень используемых сокращений

МОДП	Методы очищения дыхательных путей
ИМТ	Индекс массы тела
МВ	Муковисцидоз
CFTR	Регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе
КПНТ	Кардиопульмональный нагрузочный тест
ХРС	Хронический риносинусит
ECFS	Европейское общество по кистозному фиброзу
ETI	Элексафтор–тезафтор–ивафтор
ETS	Табачный дым в окружающей среде
NBS	Неонатальный скрининг новорожденного
PERT	Заместительная терапия препаратами ферментов поджелудочной железы
ОЛС	Обострение(-я) легочных симптомов
PhysiSG	Специальная международная группа по физиотерапии
РКИ	Рандомизированное контролируемое исследование
VST	Вариант-специфическая терапия

1. Введение

Это вторая из серии из четырех статей, обновляющих стандарты в отношении оказания медицинской помощи людям с муковисцидозом (МВ), координируемые Европейским обществом по кистозному фиброзу (ECFS). Эти статьи были подготовлены академическими и медицинскими экспертами в области МВ в сотрудничестве с людьми, страдающими МВ, и сообществом МВ. Предыдущая редакционная статья описывает структуру, содержание и новые разработки в рамках этой серии из четырех статей [1]. Эта статья «Обеспечение и поддержание здоровья» иллюстрирует изменения в лечении МВ, основанные на значительных событиях, произошедших за последние два десятилетия.

Первая статья из серии под названием «Своевременная и точная диагностика» излагает основные направления развития скрининга новорожденных (NBS) [2], который в настоящее время распространился на большинство стран, в которых заболеваемость МВ значительна. В регионах с давно существующими программами NBS в настоящее время очевидны преимущества ранней диагностики.

NBS способствует раннему лечению патофизиологических последствий дисфункции регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), обеспечивая у людей с МВ отличный нутритивный статус, защиту дыхательных путей от хронической инфекции и здоровый и активный образ жизни. Эти «базовые» принципы, лежащие в основе лечения МВ, привели к устойчивому улучшению перспектив и благополучия людей с МВ.

За последнее десятилетие появились новые разработки, которые непосредственно направлены на устранение основного молекулярного дефекта при МВ. Терапия модуляторами CFTR, являющаяся на сегодняшний день единственной доступной вариант-специфической терапией (VST), изменила клинические исходы у людей с МВ, которые имеют право на такое лечение и имеют доступ к нему [3].

Рекомендации, содержащиеся в настоящем документе, отражают меняющуюся ситуацию в лечении МВ. Если не указано иное, описанные концепции и принципы лечения относятся ко всем людям с МВ, независимо от возраста или применения терапии модуляторами CFTR. При необходимости рекомендации также подходят для родителей или лиц, осуществляющих уход за детьми и молодыми людьми с МВ. Мы поддерживаем совместное принятие решений с участием всех людей с МВ и их семей.

Люди с МВ и медицинские работники должны учитывать, что среда, в которой они живут и работают, меняется. Важно быть непредвзятым к инновационным подходам, а также обеспечивать в любой ситуации оказание помощи на основании наилучших имеющихся фактических данных и сохранять качество оказываемой помощи.

Первые три раздела этой статьи охватывают основные компоненты поддержания здоровья: обеспечение отличного состояния питания (нутритивного статуса), поддержание здоровья дыхательных путей и занятия физическими упражнениями. Затем авторы рассматривают модели оказания медицинской помощи, опираясь на предыдущие рекомендации ECFS, и оценивают потенциал дистанционной помощи. Наконец,

описываются вопросы применения лекарственных средств, включая разработки в области VST.

Ранее была описана методология, использованная для создания и достижения консенсуса по этому обновлению и расширению стандартов ECFS в отношении оказания медицинской помощи [2]. Вкратце, междисциплинарный профильный комитет создал структуру, пригласил авторов и рассмотрел работы и утверждения авторов. Утверждения прошли проверку с помощью метода экспертных оценок, продемонстрировав порог $\geq 80\%$, указывающий на консенсус. Профильный комитет рассмотрел все комментарии и в соответствующих случаях скорректировал утверждения (таблица 1). Специалисты, проводившие экспертные оценки, перечислены в дополнительной таблице 1, а результаты экспертных оценок представлены в дополнительной таблице 2.

2. Достаточное питание

2.1. Питание младенцев

Крис Смит, Димитрий Деклерк

В последние десятилетия состояние питания (нутритивный статус) младенцев продолжало улучшаться, во многом благодаря раннему внедрению нутритивной поддержки, ставшей возможной благодаря NBS [4–7]. Данные реестра США показывают, что медиана веса относительно к росту младенцев превышает рекомендуемый 50-й перцентиль в первые два года жизни, однако медиана длины тела остается ниже ожидаемой [8,9]. Тщательный мониторинг, согласно предыдущим рекомендациям, связан с улучшением показателей роста. Оптимальный рост в раннем возрасте влияет на долгосрочные результаты, включая функцию дыхания [10–15].

Грудное молоко является лучшим питанием для всех детей грудного возраста, включая детей с МВ (утверждение 1) [5,16,17]. Частота случаев грудного вскармливания варьируется, но сообщается, что она ниже, чем у младенцев без МВ [16]. Команда помощи при МВ* должна поощрять и поддерживать грудное вскармливание и, если это возможно на местном уровне, обращаться за помощью к специалисту, например, к консультанту по грудному вскармливанию, на ранних стадиях диагностики [13,18].

- * 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.

После постановки диагноза необходима всесторонняя поддержка и регулярное наблюдение у специалиста по питанию (диетолога) при МВ. Потребность в заместительной терапии препаратами ферментов поджелудочной железы (PERT) должна быть определена без промедления посредством клинической оценки и измерения фекальной эластазы (FE-1) и, если возможно, микроскопии фекального жира. Ключевыми моментами, когда требуется поддержка в плане питания и рекомендаций по дозировке PERT в младенчестве, являются изменения методов кормления, например введение альтернативных молочных продуктов и твердой пищи.

При замедлении роста ребенку для оптимизации потенциала роста может потребоваться обогащение грудного молока или добавление соответствующих обогащенных смесей [16].

До 20 % детей с МВ имеют мекониевую непроходимость кишечника (мекониевый илеус) вскоре после рождения, и многим из них требуется хирургическое вмешательство [19]. Задержка роста может наблюдаться примерно у 40 % детей грудного возраста с мекониевым илеусом [20, 21]. Это подчеркивает необходимость заблаговременного планирования питания, включая парентеральное питание для младенцев, нуждающихся в хирургическом вмешательстве [21]. Раннее направление к соответствующим специалистам и привлечение команды помощи при МВ имеют важное значение для этих семей (утверждение 2).

Прием пищи в раннем возрасте определяет потенциальные долгосрочные пищевые привычки [21]. Цель состоит в сбалансированном подходе к важности детского питания, избегая при этом чрезмерного внимания к увеличению веса, которое может вызвать ненужное беспокойство у семьи и негативно повлиять на пищевое поведение ребенка.

2.2. Поддержка правильного питания; удовлетворение и поведение

Эдди Ландау, Моника Миелус, Татьяна Пресслер

Достижение оптимального статуса питания для людей с МВ направлено на решение проблемы недостаточности питания с одновременным признанием растущей распространенности избыточного веса у людей всех возрастов [22–25]. Привлечение диетолога, специализирующегося по питанию при МВ, необходимо для помощи людям с МВ в развитии и поддержании здоровых привычек питания на протяжении всей жизни (утверждение 3), при постоянной поддержке и информировании всех членов команды по уходу при МВ. Команда помощи при МВ должна играть активную роль в надзоре за питанием, а также в сборе данных для понимания изменений потребностей в питании у людей с МВ [3].

Детям и подросткам с МВ может понадобиться повышенное потребление белка и калорий [13–15,26]. Чтобы повысить потребление калорий, люди с МВ часто употребляют низкокачественные продукты с высокой степенью переработки [27–29]. Разумно включать в рацион продукты, богатые питательными веществами, но людям с МВ не следует полагаться на диету с высоким содержанием жиров для получения энергии, поскольку имеющиеся данные не связывают это с пользой для здоровья при МВ [30]. Эти продукты должны обеспечивать поступление в организм необходимых питательных веществ, таких как белок, полезные жиры, витамины, минералы, клетчатка и сложные углеводы [14,15,30]. Людям с МВ, начинающим терапию модуляторами CFTR, следует рекомендовать продолжать придерживаться высококачественной сбалансированной диеты [3].

Таблица 1

Утверждения

№	Утверждение
---	-------------

1	Всякий раз, когда грудное вскармливание возможно, его следует поощрять и поддерживать для младенцев с МВ.
---	---

-
- 2 Младенцы с МВ, у которых наблюдается мекониевый илеус, подвергаются риску как краткосрочного, так и долгосрочного дефицита питательных веществ и нуждаются в ранней поддержке со стороны команды по уходу при МВ.
 - 3 Обязательна поддержка специалиста по питанию при МВ.
 - 4 Команда помощи при МВ должна поощрять здоровое пищевое поведение на раннем этапе жизни, чтобы способствовать хорошему отношению к еде и позитивному образу тела.
 - 5 Заместительную терапию препаратами ферментов поджелудочной железы следует начинать при наличии клинических признаков недостаточности поджелудочной железы.
 - 6 Нутритивный статус следует контролировать при каждом посещении клиники.
 - 7 Людям, получающим терапию модуляторами CFTR, особое внимание следует уделять необходимости приема добавок с солью и витаминами.
 - 8 Рекомендации по физиотерапии для очистки дыхательных путей, включая физическую активность и физические упражнения, следует дать с момента постановки диагноза.
 - 9 Физиотерапия для очистки дыхательных путей должна быть индивидуальной и обеспечивать основу для самостоятельного лечения людей с МВ.
 - 10 Подросткам следует оказывать поддержку, чтобы они с большей ответственностью подходили к техникам очистки дыхательных путей, в целях подготовки к самостоятельной взрослой жизни.
 - 11 Команда помощи при МВ должна регулярно обследовать людей с МВ на наличие риносинуситов.
 - 12 Людям с МВ следует избегать курения (активного и пассивного).
 - 13 Людям с МВ следует избегать использования электронных сигарет (вейпинга).
 - 14 Регулярные стандартизированные тесты с физической нагрузкой (в соответствии с указаниями Рабочей группы по упражнениям ECFS и PhySIIIG) должны использоваться для определения рекомендаций и поддержки, предоставляемых командой по уходу при МВ.
 - 15 Команда помощи при МВ должна поддерживать людей с муковисцидозом в том, чтобы они были физически активными и регулярно занимались спортом.
 - 16 Доступ к многопрофильной команде помощи при МВ и тесно связанным специальностям остается ключевым требованием для всех людей с МВ.
 - 17 Центр МВ должен адаптироваться к увеличению продолжительности жизни людей с МВ.
 - 18 Люди с МВ должны обучаться многопрофильной командой помощи при МВ и получать поддержку (в том числе услуги телемедицины), чтобы лучше контролировать свое здоровье.
 - 19 Дистанционная помощь предоставляет возможность мониторинга и вмешательства без посещения больницы, но необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальных стратегий.
 - 20 Виртуальные клиники и уход на дому предлагают альтернативу традиционным учреждениям, но не должны заменять все очные осмотры врача.
 - 21 По мере появления новых методов лечения роль фармацевта при МВ становится все более важной в оптимизации доставки и планирования медикаментозной помощи.
 - 22 Доступны различные подходы для мониторинга соблюдения режима лечения, и их следует использовать открыто для поддержки людей с МВ и их семей.
 - 23 Команды помощи при МВ должны работать совместно с людьми, страдающими МВ, и их родителями/опекунами, чтобы поддерживать соблюдение рекомендаций по лечению.
 - 24 Начало и прекращение терапии должно основываться на наилучших имеющихся данных, и решение должно приниматься совместно с человеком, страдающим МВ.
-

-
- 25 Людям с МВ, имеющим подходящие варианты гена CFTR, следует предложить терапию модуляторами CFTR.
 - 26 Для детей раннего возраста и младенцев некоторые методы лечения модуляторами CFTR могут еще не быть лицензированы, и варианты следует рассматривать на индивидуальной основе.
 - 27 При начале терапии модулятором CFTR людям с МВ и их семьям следует рекомендовать незамедлительно сообщать команде помощи при МВ о любых значительных изменениях в физическом или психическом здоровье.
 - 28 Обо всех нежелательных явлениях, возникших в ходе терапии модулятором CFTR, следует сообщать в систему пострегистрационного надзора и в фармацевтическую компанию.
-

Сокращения: МВ — муковисцидоз, CFTR — регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе, PhySIIIG — Специальная международная группа по физиотерапии.

Поощрение здорового пищевого поведения на раннем этапе жизни способствует хорошему отношению к еде и позитивному образу тела (утверждение 4). Принципы кормления младенцев/детей раннего возраста с МВ и без него схожи, включая реагирование на сигналы голода и поощрение приема пищи без уговоров и подкупа [31]. Важно помогать маленьким детям с МВ прислушиваться к сигналам своего тела и избегать конфронтации во время еды, поскольку это может увеличить вероятность проблемного пищевого поведения в будущем [13,32]. Для детей старшего возраста с МВ поведенческие стратегии могут уменьшить конфликты и заложить основу для здорового питания во взрослой жизни. Стратегии включают в себя рассмотрение приема пищи как возможность для рутины и общения [33] и вовлечение человека с МВ в планирование питания [34,35].

Рекомендации для людей с МВ, у которых есть доступ к терапии модуляторами CFTR, должны быть сосредоточены на обеспечении отличного питания с учетом долгосрочных рисков возникновения ожирения (например, сердечно-сосудистых заболеваний), которое может быть потенциальной проблемой для некоторых людей.

Достижение оптимального физического развития (нутритивного статуса) зависит от скоординированной поддержки со стороны всей команды помощи при МВ, а рекомендации должны основываться на текущих исследованиях, клинических рекомендациях и согласованных точках зрения [13,36]. Команда помощи при МВ должна обеспечить всестороннюю поддержку по вопросам питания, физиотерапевтических и психологических аспектов ухода. Это включает в себя предоставление рекомендаций по питанию и физической активности с учетом индивидуальных способностей и устранение психологических факторов, которые могут повлиять на пищевые привычки [37].

2.3. Заместительная терапия ферментами поджелудочной железы

Крис Смит, Димитрий Деклерк

Более 80 % людей с МВ имеют экзокринную недостаточность поджелудочной железы и нуждаются в заместительной терапии ферментами поджелудочной железы (PERT) [38]. Заболевание поджелудочной железы при МВ препятствует доставке экзокринных ферментов, вызывает снижение секреции бикарбонатов и продолжительное закисление в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки [14]. Клинические признаки,

указывающие на недостаточность поджелудочной железы, включают плохую прибавку в весе и частый жидкий стул, несмотря на хороший аппетит (утверждение 5). Низкие уровни фекальной эластазы-1 (FE-1) в кале указывают на недостаточность поджелудочной железы (≤ 100 мкг/г кала) и подтверждают необходимость использования PERT [39]. У людей с МВ с промежуточным показателем FE-1 (100–200 мкг/г кала) вполне вероятно панкреатическая недостаточность, и при наличии клинических проявлений назначение PERT также целесообразно.

Соответствующая дозировка и доставка PERT необходимы для коррекции нарушений пищеварения и всасывания питательных веществ. PERT следует принимать со всей пищей, содержащей жиры, белки и сложные углеводы. Рекомендации варьируются в зависимости от дозировки и времени приема PERT, особенно это касается рекомендуемой дозы во время перекусов [14,40,41]. Факторы, влияющие на дозировку, включают количество пищевых жиров, используемую форму PERT, увеличение веса и клинический эффект [14,42]. Проекты, в том числе MyCyFAPP (mucyfapp.eu) и CF Tummy Tracker (cftummytracker.org), оценивают абдоминальные симптомы у людей с МВ, чтобы лучше изучить и определить дозировку PERT.

PERT состоят из липазы, протеазы и амилазы. Составы различаются по дозировке, содержанию и форме, включая микросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, таблетки, таблетки без кишечнорастворимой оболочки, картриджи с липазой или порошок [14,43]. Людей с МВ и лиц, осуществляющих за ними уход, следует информировать о том, что смена препаратов PERT может первоначально привести к нарушениям работы желудочно-кишечного тракта, которые можно преодолеть путем корректировки дозировки. Ферменты высвобождаются из кислотоустойчивых гранул, когда pH в двенадцатиперстной кишке достигает примерно 5,5 [44].

Соблюдение требований по применению PERT является сложной задачей, и здесь необходим индивидуальный подход. Новые данные свидетельствуют о том, что терапия модуляторами CFTR может влиять на выраженность поражения экзокринной части поджелудочной железы у некоторых людей [45,46]. Для применения PERT в этом контексте необходимы дополнительные сведения.

2.4. Мониторинг прогресса физического (нутритивного) статуса

Эдди Ландау, Моника Миелус, Татьяна Пресслер, Энн Мунк, Кевин Саузерн

Нутритивный статус следует контролировать при каждом посещении клиники (утверждение 6). Мониторинг веса и роста (длины тела в возрасте до 2 лет) является ключевым компонентом лечения МВ для поддержания оптимального роста организма в детстве, а также маркером благополучия во взрослой жизни. Для детей старшего возраста и взрослых следует рассчитывать индекс массы тела (ИМТ) [14]. ИМТ и перцентили ИМТ (или z-показатели) в ограниченной степени обеспечивают определение связи дефицитов, избытка или изменения веса с жировыми или нежировыми отложениями. Оценка состава тела как часть оценки нутритивного статуса может предоставить более четкую информацию для помощи людям с МВ [47], особенно в контексте терапии модуляторами CFTR [3].

Непредвзятый мониторинг веса необходимо проводить совместно с семьей человека с МВ, а затем и с ним самим, для поддержки описанного правильного пищевого поведения.

Это сложная задача, и она требует квалифицированного сотрудничества всей команды помощи при МВ [36]. Очень важно сравнивать темпы роста со стандартными графиками. Цели должны быть масштабными, но в то же время отражать генетический потенциал роста.

У детей и взрослых, получающих терапию модуляторами CFTR, улучшение состояния, усвоения питательных веществ и аппетита может привести к ускорению увеличения веса [48]. Это следует предвидеть и решать вопрос деликатно, понимая, что изменить устоявшиеся привычки питания сложно.

Важно контролировать уровень жирорастворимых витаминов А, D и E в сыворотке крови не реже одного раза в год, чтобы оценить необходимость их дополнительного приема [3]. Мультивитаминные препараты, специально разработанные для МВ, стали более доступными и могут улучшить соблюдение рекомендаций по лечению. Прием этих препаратов и влияние терапии модуляторами CFTR подразумевают, что уровни витаминов (особенно витамина А) иногда могут превышать нормальный референтный диапазон, что требует корректировки их дополнительного приема [49]. Следует подчеркнуть необходимость информировать людей с МВ о последствиях чрезмерного потребления витаминов [50–52].

Имеется низкий уровень доказательств в необходимости добавления соли и ее количества [53]. Однако для младенцев и маленьких детей обоснование является убедительным, особенно при субоптимальных прибавках веса [53]. Кроме того, некоторые дети старшего возраста и взрослые, ведущие очень активную жизнь, могут получить пользу от добавок соли, хотя подтверждающие данные все же ограничены. Потребность в соли у людей с МВ увеличивается в жаркую погоду и в периоды лихорадки. Большинство «западных» диет характеризуются высоким содержанием соли, и это следует контролировать и учитывать при консультировании семей по поводу добавок соли. Влияние терапии модуляторами CFTR на снижение потери соли при потоотделении необходимо учитывать при определении потребности в соли и рекомендаций относительно питания [3] (утверждение 7). Артериальное давление также следует записывать при каждом посещении клиники людям, получающим терапию модуляторами CFTR [36], учитывая влияние на водно-солевой гомеостаз и имеющиеся данные о гипертензии у участников клинических исследований (см. раздел 7.2).

Диетические рекомендации (потребление кальция и витамина D) должны быть направлены на обеспечение и поддержку роста и прочности костей. Оценка минеральной плотности костной ткани (методом ДЭРА, двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии) должна быть проведена до полового созревания для установления исходных данных, а затем повторяться с частотой, определяемой исходными результатами [54]. Результаты ДЭРА также предоставляют полезную информацию о составе тканей организма. Витамин К необходим для формирования костей; однако требуются дополнительные исследования, чтобы определить достоверный биомаркер для мониторинга потребностей в дополнительном его введении [50].

3. На пути к оптимальному здоровью легких; оставаться на шаг впереди

3.1. Физиотерапия для очистки дыхательных путей

Лиза Моррисон, Бренда Баттон, Сандра Гурсли, Кэтрин Браун

3.1.1. Работа с семьей от диагноза до перехода во взрослую жизнь

После постановки диагноза специалист по физической реабилитации при МВ и члены семьи должны разработать план физиотерапии и методов очистки дыхательных путей (МОДП) [55,56] (утверждение 8). Для очистки дыхательных путей следует использовать физиологические принципы и соответствующую возрасту МОДП [57–60]. Существует ряд физиотерапевтических вмешательств, типов и комбинаций МОДП [57], при этом фактические данные для практического руководства ограничены [61–64].

Физиотерапевты (специалисты по физической реабилитации/ кинезитерапевты) должны направлять и поддерживать родителей в обеспечении меняющихся потребностей в МОДП и проводимой терапии в их семье [65–67]. Родители детей с МВ приобретают опыт и адаптируются к изменениям по мере роста и развития их ребенка [68]. С раннего возраста физиотерапевтическое лечение помогает детям проводить лечение с помощью взрослых, под их наблюдением и с постепенным увеличением независимости, позволяющим достичь самоорганизации и повысить уверенность в себе [57,59,69]. Детей следует учить понимать состояние своих органов дыхания, следить за симптомами, осознавать характер выделений из дыхательных путей и соответствующим образом корректировать МОДП [59,70].

Устремления родителей и детей могут значительно различаться, особенно в возрасте от 8 до 18 лет. Физиотерапевты должны понимать обе точки зрения и помогать формированию общих целей [71]. Право молодых людей на участие в совместном принятии решений, признанное на международном уровне, расширяет возможности человека с МВ [72] и может способствовать соблюдению режима лечения.

Регулярный пересмотр физиотерапевтических (кинезитерапевтических) процедур и корректировка лечения позволяют семьям развивать хорошие привычки, процедуры лечения и мотивацию поддерживать соблюдение рекомендаций врача [57,59,69,73]. Необходимо регулярное наблюдение для постоянной оптимизации лечебных процедур, чтобы адаптироваться к меняющимся потребностям и минимизировать сложность лечения [59,74]. Снижение интенсивности МОДП способствует соблюдению режима лечения [75,76].

Индивидуализация лечения с учетом личного опыта человека, его предполагаемой полезности и предпочтений может помочь человеку придерживаться режима [55,74] (утверждение 9). Индивидуальный план лечения должен соответствовать новой концепции, то есть быть «мягким, эффективным, мотивирующим и самостоятельным» (GEMS, от англ. Gentle, Efficient, Motivating, Self-supporting) [74], и должен включать соответствующую возрасту физическую активность и физические упражнения.

3.1.2. Адаптация методов очистки дыхательных путей у детей старшего возраста и взрослых

По мере взросления детей старшего возраста с МВ их следует поощрять и поддерживать в самостоятельном применении МОДП посредством совместного принятия решений [62,77], повышения уверенности в себе и готовности к переходу к процедурам для взрослых

с МВ [78] (утверждение 10). Переход должен включать раннее подключение команды для взрослых, сотрудничество между командами и взаимодействие с молодыми людьми [79–81]. Четкая, высококачественная информация о методах физической реабилитации, адекватная поддержка и упреждающее руководство для лиц, осуществляющих уход, и молодых людей будут способствовать успешному переходу к процедурам для взрослых с МВ и могут улучшить процесс перехода [82]. Мотивационные беседы могут помочь этому процессу [83,84].

3.1.3. Подходы к очистке дыхательных путей для продуктивных пациентов

Очистка дыхательных путей оказывает положительное краткосрочное влияние на транспорт слизи и реологические свойства мокроты [64,85,86]. Существует мало доказательств в пользу какого-либо одного метода в отношении краткосрочных клинических эффектов, хотя более активные методы, такие как положительное давление на выдохе (PEP, от англ. Positive Expiratory Pressure), снижают частоту обострений легочных симптомов (ОЛС) по сравнению с более пассивными методами, такими как высокочастотная осцилляция грудной клетки (жилет) [87]. Индивидуализация и комбинирование МОДП для людей с МВ [88] может повысить эффективность и улучшить соблюдение рекомендаций по лечению [89].

Приоритетным вопросом исследования для людей с МВ было то, могут ли регулярные физические упражнения заменить МОДП [90], но необходимы дополнительные доказательства [91]. Во время обострения важно, чтобы люди с МВ могли грамотно очищать дыхательные пути, поскольку у человека может быть повышенное образование мокроты на фоне снижения энергетических возможностей для физических упражнений.

Для тех, кто имеет на это право и имеет доступ, терапия модуляторами CFTR оказала значительное влияние на людей с выраженными заболеваниями дыхательных путей, причем многие из них перестали продуцировать мокроту. Долгосрочные эффекты VST на хроническую инфекцию дыхательных путей и ОЛС малоизвестны, и людям с МВ следует продолжать использовать МОДП [92–94].

3.1.4. Верхние дыхательные пути; проблемы и решения

Наиболее частым заболеванием верхних дыхательных путей у людей с МВ является хронический риносинусит (ХРС), при этом полипоз носа считается частым осложнением [95]. Команда помощи при МВ должна регулярно обследовать людей с МВ на наличие риносинуситов (утверждение 11). Практически все взрослые и дети старшего возраста с МВ имеют рентгенологические признаки ХРС, однако лишь у трети отмечаются симптомы [8, 95–97]. ХРС может привести к повышенной реактивности бронхов, хронической инфекции нижних дыхательных путей и увеличению частоты ОЛС вследствие постназального затека, что отрицательно влияет на качество жизни [97]. Физиотерапевты (кинезитерапевты) при МВ играют важную роль в оценке и лечении ХРС [88].

Валидированный опросник SNOT-20/22 является общим инструментом для распознавания ХРС и заболеваний верхних дыхательных путей, определения степени тяжести, быстрого направления на обследование к ЛОР-врачу и оценки ответа на лечение [88,95].

Имеются доказательства в пользу промывания носа (орошения) и местных стероидов для облегчения симптомов [88, 95]. Предпочтительны изотонические ирригационные растворы, в частности эффективность доказана для 0,9 % раствора хлорида натрия [95]. Некоторым людям с МВ может быть целесообразно применение топических стероидов, но доказательная база недостаточна [98,99]. Эффективность повышается, если во время применения используется сила тяжести, когда человек с МВ располагает голову за краем кровати [95].

Имеющиеся данные подтверждают эффективность доставки растворов для местного распыления в пазухи с использованием специального небулайзера для пазух по сравнению со стандартным небулайзером [96]. Тобрамицин или колистин местного применения, введенные в пазухи, могут уменьшить инфекцию, вызванную *Pseudomonas aeruginosa* [100,101]. Назальное распыление дорназы альфа может уменьшить симптомы ХРС и улучшить качество жизни [102]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить все преимущества этих методов лечения.

Хирургическое вмешательство, такое как функциональная эндоскопическая хирургия носа и носовых пазух (FESS, от англ. Functional Endoscopic Sinus Surgery), может быть эффективным для людей с МВ, у которых медикаментозное лечение ХРС неэффективно. Полипы носовой полости рецидивируют примерно у 80 % людей после полипэктомии [95]. Терапия модуляторами CFTR, по-видимому, значительно улучшает симптомы ХРС и рентгенологические показатели [95,97,103].

3.2. Чистый воздух

Росс Лэнгли, Кевин Саузерн, Лиза Моррисон

3.2.1. Курение сигарет и вейпинг

Доказательства того, что людям с МВ не следует курить, однозначны (утверждение 12), и мы рекомендуем людям с МВ также избегать электронных сигарет (также известных как электронные сигареты, вейпы или электронные системы доставки никотина [ЭСДН]) (утверждение 13). В прошлом рекомендации были менее четкими и иногда поддерживали электронные сигареты. Дети все чаще подвергаются воздействию сигарет, причем среди молодых людей наблюдается быстрый рост их использования и регулярного употребления [104]. Электронные сигареты генерируют пар за счет нагрева жидкости, в которой может быть очень высокая концентрация никотина, что вызывает сильную зависимость. Пар также может содержать растительный глицерин, полиэтиленгликоль и множество химических ароматизаторов. Пользователь может подвергнуться воздействию токсичных доз тяжелых металлов, включая никель, свинец и кадмий. В настоящее время существует множество устройств для такого типа курения, некоторые из них одноразовые, а некоторые можно легко модифицировать для испарения других вредных веществ, вызывающих привыкание, таких как каннабис.

Долгосрочные последствия употребления этих относительно новых продуктов до сих пор неясны. Электронные сигареты могут вызывать воспаление легких, окислительный стресс, приводящий к повреждению и некрозу эпителия, гиперреактивности дыхательных путей и изменению защитных сил человека [105]. Согласно данным лабораторных исследований, жидкости для электронных сигарет могут нарушать функцию ионных

каналов, включая эпителиальный натриевый канал (ENaC) и CFTR, а также содержать высокие уровни акролеина, что связано с хроническим бронхитом [106].

3.2.2. Курение кальяна

Кальян также известен как шиша или наргиле. Человек вдыхает дым, проходящий через воду в чаше, с помощью курительной трубки с длинным гибким шлангом. Эта форма курения является традиционной в арабских странах и становится популярной в США и Европе [107]. Различные устройства и материалы шланга для кальяна (пористые и непористые) могут влиять на воздействие дыма и химических веществ, особенно никотина и угарного газа. По этим причинам побочные эффекты могут быть переоценены или недооценены. Кроме того, влажность, связанная с курением кальяна, способствует более глубокому вдыханию веществ, потенциально увеличивая побочные эффекты [107]. Сеанс курения кальяна обычно проходит в компании и занимает 45 минут, включая долгие глубокие «затяжки» и использование оборудования совместно с другими людьми [107]. Считается, что концентрация смол, вдыхаемых во время этих сеансов, более чем в 35 раз выше, чем при выкуривании одной сигареты [108]. Совместное использование мундштуков во время курения кальяна может способствовать передаче патогенов, опасных при МВ [109].

Людям с МВ следует избегать всех форм курения/вдыхания паров, включая электронные сигареты и кальяны.

3.2.3. Пассивное курение

Табачный дым в окружающей среде (ETS) также известен как пассивное или вторичное курение (дословно от англ. second-hand smoke). ETS представляет собой комбинацию «основного дыма», выдыхаемого курильщиком, или «побочного дыма» от тлеющего конца сигареты, трубки или сигары, или табака в кальяне. Побочный дым содержит более высокие концентрации никотина и канцерогенов, чем основной дым [110]. Повторное воздействие ETS увеличивает риск рака легких у никогда не куривших взрослых на 20–30 % [106]. Не существует безопасных уровней воздействия ETS для людей с МВ всех возрастов (утверждение 12).

4. Повседневная активность

Томас Радтке, Зои Сэйноу, Анна Миддлтон

4.1. Обоснование необходимости физической активности и физических упражнений

Физическая активность включает в себя повседневную жизнь и отдых, а упражнения целенаправленны и структурированы для улучшения физической формы и очистки дыхательных путей. Тип, продолжительность и интенсивность упражнений зависят от личных целей. Физические упражнения облегчают мукоцилиарный клиренс, замедляют прогрессирование снижения функции легких и повышают способность к физической нагрузке, снижение которой является прогностическим фактором трансплантации легких и смерти у людей с МВ [111–114].

Всемирная организация здравоохранения рекомендует уделять не менее 60 минут умеренной и высокой физической активности в день для детей школьного возраста и 150

минут в неделю для взрослых, включая проведение занятий по укреплению мышц 2–3 раза в неделю. Дошкольникам следует уделять не менее 180 минут в день на различные виды деятельности и сокращать экранное время (телевизор, компьютер) максимум до одного часа в день [66]. Эти фундаментальные рекомендации по физической активности и избеганию малоподвижного образа жизни актуальны и важны для людей с МВ. При рекомендации физической активности необходимо учитывать сопутствующие заболевания, связанные с МВ, но люди с МВ должны стремиться максимизировать свою физическую активность за счет увеличения повседневной активности (особенно от умеренной до высокой интенсивности), избегания сидячего образа жизни, участия в структурированных тренировках и введения в привычку позитивных долгосрочных стратегий физической активности [115, 116]. Следует рассматривать и поощрять другие подходы к упражнениям, например тренировки с сопротивлением (с отягощениями или даже поднятием веса), которые могут способствовать наращиванию мышечной массы и изменению состава тела, если это целесообразно.

Доступность терапии модуляторами CFTR открывает перед людьми с МВ новые возможности вести активный образ жизни, но также и создает проблемы. Например, некоторые реагируют на терапию модуляторами CFTR чрезмерным увеличением веса [117], который, по-видимому, представляет собой жировую, а не мышечную массу, что является важной проблемой, поскольку распространенность ожирения неуклонно растет среди людей с МВ [8,24,118,119].

Для людей с избыточным весом регулярная физическая активность и физические упражнения являются ключом к минимизации риска сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [120–122], сопутствующих заболеваний, которые становятся все более актуальными для людей с МВ более старшего возраста. Некоторые люди с МВ решили изменить свои схемы лечения и использовать физические упражнения в качестве замены традиционной терапии очистки дыхательных путей. Долгосрочная эффективность физических упражнений в качестве терапии очистки дыхательных путей требует дальнейших исследований, а краткосрочные эффекты в настоящее время изучаются в клиническом исследовании ExACT (NCT05482048) [123,124].

4.2. Подходы к оценке и мониторингу эффективности упражнений

Доступны обобщенные рекомендации по стандартизированным функциональным и лабораторным тестам с физической нагрузкой, специфичным для МВ [125,126]. Показания к тестированию с физической нагрузкой включают определение аэробной подготовленности и (или) мышечной силы, оценку потенциальных рисков, связанных с физическими упражнениями, мониторинг прогрессирования заболевания, назначение индивидуальных упражнений и оценку реакции на программы упражнений [125,126]. Тестирование с физической нагрузкой также может служить инструментом мотивации. Динамические показатели, такие как способность к физической нагрузке, могут предоставить ценную информацию о взаимосвязях в функционировании многих систем органов (серечно-сосудистой, опорно-двигательной, дыхательной). Эти методы обеспечивают более полное понимание состояния здоровья человека.

Рабочая группа по упражнениям ECFS (EWG) и Специальная международная группа по физиотерапии (PhySIG) предлагают небольшой ряд тестов с физической нагрузкой,

выполняемых последовательно и в соответствии с высокими стандартами [126] (утверждение 14). Кардиопульмональный нагрузочный тест (КПНТ) позволяет определить аэробную подготовленность и помогает оценить симптомы, связанные с физической нагрузкой [125]. Если КПНТ провести невозможно, доступны стандартизированные рекомендации для других менее сложных тестов [125,126].

4.3. Стратегии поддержки и ведения активного образа жизни

Команда помощи при МВ должна пропагандировать активный образ жизни людей с МВ с самого раннего возраста [115]. Физическая активность семьи влияет на долгосрочные стратегии поведения, способствуя позитивному восприятию и приверженности здоровому образу жизни [127]. Детей с МВ поощряют участвовать в клубных мероприятиях, интегрируя физические упражнения в повседневную жизнь (утверждение 15).

Команда помощи при МВ должна проверять способность к физической нагрузке и прогресс в каждой клинике, в идеале совместно с психологом, который поможет в постановке целей, саморегуляции и преодолении препятствий и неудач [127]. Еще не определен наиболее эффективный тип, продолжительность и интенсивность упражнений для людей с МВ [113,115]. Программы должны составляться индивидуально и находиться под целенаправленным руководством для определенных подгрупп с учетом возраста, пола, тяжести заболевания, внелегочных осложнений, доступности и психологических факторов, обуславливающих стратегии физической активности [115,128]. Планы физической активности и упражнений должны разрабатываться после консультации с человеком с МВ и его семьей [127], учитывая индивидуальные предпочтения в отношении окружения, методики, продолжительности, интенсивности и частоты. Наличие выбора, разнообразие и универсальность может повысить вовлеченность, удовольствие и долгосрочную приверженность физической активности, а также может способствовать уверенности в себе и адаптивности в преодолении внезапных неудач [115,127].

Для людей с более поздними или тяжелыми заболеваниями легких, обусловленными МВ, физические упражнения по-прежнему важны, хотя рекомендации должны быть более прагматичными и должны рассматриваться альтернативные вмешательства, такие как езда на велотренажере и силовые тренировки [115]. Последовательное информирование командой по уходу при МВ способствует благоприятным изменениям в составе тканей организма и увеличению мышечной массы (скелетных мышц) у людей с МВ, которые интенсивно занимаются физическими упражнениями [20]. Людей с МВ можно убедить в том, что физическая активность безопасна [129,130], определив индивидуальные соображения безопасности с помощью тестов с физической нагрузкой и оценки опорно-двигательного аппарата с последующим соответствующим обучением. Первоначальное наблюдение за выполнением предписанных программ (лично или посредством телемедицины [20]) позволит отслеживать воздействие, удовольствие и предотвращение нежелательных физиологических реакций, которые могут негативно повлиять на долгосрочные стратегии физической активности [115]. Рекомендуется регулярно проверять прогресс с использованием рекомендованных тестов, чтобы корректировать программу и максимизировать пользу [91,115].

Программы физических упражнений часто саботируются, и по мере взросления человека стратегии необходимо развивать и адаптировать [131]. Команда помощи при МВ должна

работать с пациентом, выявляя факторы, влияющие на соблюдение рекомендаций по лечению, в том числе факторы, способствующие лечению, стимулирующие и усиливающие факторы, а также физические и психосоциальные барьеры. Поддержка должна быть сосредоточена на стратегиях преодоления трудностей и поведенческих стратегиях для повышения мотивации. Эти стратегии могут включать постановку целей и самоконтроль, интеграцию структурированных упражнений в повседневную жизнь и влияние на стратегии физической активности в долгосрочной перспективе [127, 128, 132–134]. Цифровые средства и носимые устройства являются ценными инструментами самоконтроля и мотивации [132], однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить лучший инструмент оценки физической активности и его эффективность в стимулировании вовлеченности [135].

5. Работа с командой помощи при МВ и другими медицинскими специалистами

5.1. Ожидания и модели оказания помощи

Изабель Фажак, Крис Де Бек, Одри Чансард, Доминик Пугон Бертран, Скотт Белл

Модель оказания помощи людям с МВ основана на центре МВ и структуре, впервые описанной в Стандартах ECFS 2014 года в отношении оказания медицинской помощи [136]. Успех оказания помощи на базе центров в отношении улучшения выживаемости и других ключевых клинических показателей очевиден, и принципы, лежащие в основе этой модели, остаются актуальными и сегодня [137]. Однако уместно задуматься об изменениях в традиционной модели оказания помощи, учитывая постоянное увеличение продолжительности жизни [137] (утверждение 17), пользу для здоровья после начала применения модуляторов CFTR [138] и новые подходы к оказанию помощи, возникшие на фоне пандемии Covid-19 [139]. Изменения, благодаря которым легче становится осуществлять уход на дому и реже посещать лечебные учреждения, могут быть актуальными и приветствоваться людьми с МВ и их семьями, но не должны ставить под угрозу качество медицинской помощи. Стратегии, которые следует рассмотреть, включают формирование сетей с центральным специализированным узлом (хабом), региональными клиниками и дистанционной помощью, как описано в следующих разделах.

Какая бы модель оказания помощи ни была принята, многопрофильная команда помощи при МВ остается ключевой. Речь идет о мультидисциплинарной команде медицинских специалистов и вспомогательного персонала, работающих в центре муковисцидоза), и доступ к этой команде является обязательным требованием для людей с МВ (утверждение 16). Команда помощи при МВ обеспечивает поддержку, необходимую людям с МВ и их семьям в повседневной жизни (утверждение 18), и в ее состав должны входить педиатры-пульмонологи или пульмонологи, обладающие специальными знаниями по МВ. Помимо этого, в команду помощи при МВ должны входить клинические медсестры, специалисты по физической реабилитации при заболеваниях органов дыхания (физиотерапевты), тренеры по физической активности/физиологи ЛФК, диетологи, клинические психологи, социальные работники (и специалисты по работе с молодежью), микробиологи и фармацевты, каждый из которых должен иметь опыт оказания помощи при МВ [136]. Хотя функции этих специалистов хорошо известны, они продолжают меняться вместе с

изменением ситуации с МВ (см. раздел 6.1 о возрастающей роли фармацевтов, специализирующихся на МВ). Специалистов по работе с молодежью все чаще привлекают к работе в медицинских учреждениях для поддержки молодых людей с хроническими заболеваниями на их пути во взрослую жизнь [140].

С развитием модуляторов CFTR крайне важно, чтобы все люди с МВ имели доступ к тестированию гена *CFTR* для диагностики и получения информации о том, подходят ли они для применения модуляторов CFTR [3]. Кроме того, команда помощи при МВ должна быть осведомлена о возможности использования модуляторов CFTR, способах назначения, возможных осложнениях, взаимодействии лекарств и последующем наблюдении [3]. Как только будет подтверждено соответствие человека с МВ критериям использования модуляторов CFTR, команда помощи при МВ должна обсудить с ним потенциальное воздействие и назначение модуляторов.

Очень важно, чтобы команда помощи при МВ имела возможность связаться со специалистами из тесно связанных областей, включая клиническую генетику и радиологию. Прочные связи также должны быть установлены с широким спектром других медицинских и хирургических специальностей, включая гастроэнтерологию и гепатологию, эндокринологию с опытом лечения диабета, связанного с МВ, оториноларингологию, кардиоторакальную и общую хирургию, интервенционную радиологию, специализированную анестезию и обезболивание, ревматологию, психиатрию, интенсивную терапию, урологию/нефрологию, услуги по поддержке рождаемости и гинекологические/акушерские услуги [136]. Из-за растущего числа беременностей с момента появления тройной комбинированной терапии препаратами элексакафтор–тезакафтор–ивакафтор (ЕТИ) [141] необходимо укреплять связи с акушерскими бригадами, оказывающими помощь при беременности с высокой степенью риска.

Услуги по трансплантации легких и печени должны быть легко доступны и обсуждаться в отношении конкретных случаев с упором на специфичные для МВ осложнения, просвещение и рассмотрение надлежащего использования модуляторов CFTR у пациентов после трансплантации [142,143]. Учитывая рост выживаемости людей с МВ, опыт первичной медицинской помощи должен быть интегрирован в схему оказания помощи при МВ, особенно в отношении заболеваний, не связанных с МВ, и скрининга для профилактики заболеваний. Также следует установить связи со специалистами, имеющими опыт работы с возрастными сопутствующими заболеваниями.

Регулярные посещения и оценки, составляющие качественную помощь при МВ на протяжении всей жизни, как указано в нескольких руководящих документах [136, 144], были связаны с повышением выживаемости [137]. Пандемия Covid-19 привела к интеграции виртуальной помощи с консультациями по голосовой и видеосвязи [139]; мы рассмотрим это далее в разделе 5.2. Следует предложить виртуальные мультидисциплинарные консультации с возможным использованием подключенных медицинских устройств и оценить их с точки зрения рисков и преимуществ для человека с МВ. Это даст информацию об оптимальном использовании дистанционного мониторинга и медицинской помощи, что все еще требует дальнейшего изучения [145,146] (утверждение 19). Организация помощи должна осуществляться индивидуально для каждого человека с МВ, исходя из его потребностей и предпочтений [147,148]. Команда помощи при МВ

должна регулярно связываться с пациентами до и после посещения клиники, а также проводить регулярные встречи по оценке качества для обсуждения и обновления общих стратегий, таких как контроль инфекций, протоколы лечения и последующего наблюдения [136].

Здания, помещения и компьютерная инфраструктура должны позволять команде помощи при МВ обеспечивать эффективную диагностику, комплексную помощь, лечение и исследования [136]. Центры МВ должны привлекать людей с МВ к участию в регистрах МВ, чтобы лучше понять болезнь и усовершенствовать клиническую помощь посредством ключевых показателей и сравнительного анализа [149]. Члены команды помощи при МВ должны быть в курсе событий по теме МВ посредством постоянного профессионального развития, посещения конференций, участия в аудитах и клинических исследованиях, включая клинические испытания [136]. Центры МВ должны сотрудничать с другими центрами, как на национальном, так и на международном уровне, а также связываться с местными или национальными организациями, представляющими пациентов, чтобы предлагать дополнительные ресурсы для поддержки людей с МВ и их семей. Менее экономически благополучные регионы должны стремиться внедрять передовой опыт для обеспечения равенства и высоких стандартов медицинской помощи. Организации пациентов и ЕСФС помогают передавать стандарты экономически благополучных регионов для улучшения развивающейся медицинской помощи людям с МВ, поддерживая развитие навыков и распределение ресурсов [136]. Все шире признается необходимость улучшения диагностики и лечения в странах с низкой заболеваемостью МВ [150] и в регионах с ограниченными ресурсами. В этих странах даже при постановке диагноза доступ к базовым методам лечения затруднен.

Наступил период значительных перемен в сообществе МВ. Несмотря на это, базовая схема лечения МВ остается ключевым фактором к достижению хороших результатов для людей с МВ (рисунок 1). Крайне важно, чтобы команды помощи при МВ работали совместно с людьми, за которым они наблюдают, чтобы оказывать помощь наиболее подходящим образом без ущерба для качества.

5.2. Потенциал дистанционной помощи

Шарлотта Эдди, Михаэль Думит и Илан Шуфер

5.2.1. Дистанционный мониторинг

Дистанционный мониторинг может дополнять очную помощь в центрах МВ, помогая раннему выявлению клинических признаков ухудшения состояния [151] и поддерживая соблюдение режима лечения [152]. Доступны различные методы для дистанционного мониторинга клинического прогресса, включая функции легких, жизненно важные показатели, качество сна, физическую активность, рост/вес и результаты, сообщаемые пациентами. Валидность и надежность различаются в зависимости от метода и устройства, а интерпретация и последующее наблюдение зависят от цели мониторинга (см. таблицу 2).

Хотя дистанционный мониторинг возможен, при его применении необходима осторожность. Вызывает беспокойство низкая вовлеченность, особенно среди подростков, и отсутствие улучшения клинических результатов после вмешательств,

основанных на мониторинге [152–154]. Усиление наблюдения может привести к беспокойству о здоровье, что может обуславливать избегание регулярной оценки [155].

Доступен ряд точных спирометров для применения в домашних условиях. Существует несоответствие между измерениями на дому и в клинических условиях, поэтому при сравнении результатов необходимо соблюдать осторожность [156]. Суточная вариабельность показателей также влияет на надежность, и ее следует учитывать при интерпретации результатов [157–159]. Необходимы дополнительные данные об индивидуальной вариабельности с использованием дистанционного мониторинга, как с помощью техники, так и с помощью устройства. Может оказаться полезным проведение тестов, например спирометрии, во время видеосвязи. Необходимы исследования для определения оптимальных стратегий мониторинга и последующих вмешательств для улучшения клинических результатов, содействия вовлеченности и баланса дополнительной нагрузки от дистанционного мониторинга и пользы для людей с МВ.

Создать и (или) поддерживать центр МВ со специалистами, обладающими всеми необходимыми знаниями, в команде помощи при МВ, уделяя особое внимание:

- актуальным знаниям о приемлемости терапии модуляторами CFTR, назначении, возмещении, контроле над соблюдением режима лечения, переносимости;
- постоянной поддержке людей с МВ, не имеющих доступа к терапии модуляторами CFTR или права на использование терапии;
- консультациям, адаптированным к потребностям и тяжести заболевания человека с МВ;
- комбинированию очных и виртуальных консультаций;
- адаптации услуг к растущим потребностям людей с МВ (например, образование, работа, семья, путешествия и долгосрочные планы);
- управлению экспертными знаниями команды и оценкой качества;
- развитию активной исследовательской среды.

Развивать или поддерживать прочные связи со всеми необходимыми медицинскими специалистами, уделяя особое внимание:

- связи с первичной медицинской помощью и расширенному скринингу сопутствующих заболеваний;
- акушерству;
- возрастным изменениям и осложнениям, связанным с МВ;
- доступу к услугам по трансплантации.

Рисунок 1. Ключевые принципы медицинской помощи при МВ

5.2.2. Виртуальные клиники

Использование виртуальных клиник для лечения МВ ускорило из-за пандемии Covid-19, при этом интерес был поддержан осуществимостью и преимуществами для людей с МВ и команд медицинских специалистов [159,160]. Преимущества включают снижение финансовой/транспортной нагрузки, снижение влияния на домашнюю жизнь и снижение риска перекрестного заражения. Виртуальные клиники способствуют устойчивости и гибкости и являются экономически эффективными, хотя доступ к финансированию оборудования может быть затруднен [161]. Доступность и участие в виртуальных клиниках различаются в зависимости от расовой, этнической и социально-экономической группы [162], поэтому модели оказания медицинской помощи должны учитывать это, обеспечивая при необходимости дополнительную поддержку. Виртуальные клиники и уход на дому предлагают альтернативу традиционным учреждениям, но не должны заменять все очные осмотры врача (утверждение 20). Введение новых методов лечения должно контролироваться непосредственно в клинике.

Чтобы решить проблемы безопасности и обеспечить эффективный мониторинг, виртуальные клиники должны копировать «традиционные» очные клиники, включая обеспечение междисциплинарных оценок, проверку функции легких, скрининг психического здоровья, мониторинг анализов крови, нутритивного статуса и микробиологических показателей. Медицинские работники, специализирующиеся на МВ, должны быть обучены принципам дистанционного консультирования, безопасной и содержательной консультации и распознавания сигналов, которые указывают на

необходимость вмешательства или очной консультации (рис. 2). После пандемии Covid-19 большинство центров ввели гибридный подход, при котором баланс между личными и виртуальными консультациями определяется человеком с МВ и командой помощи при МВ, требованиями ежегодного скрининга и индивидуальными клиническими потребностями. Необходимы дальнейшие крупномасштабные доказательства, отражающие опыт людей с МВ, благодаря чему будет возможна оптимизация гибридных моделей, которые минимизируют нагрузку при сохранении качества.

5.2.3. Амбулаторная помощь

По мере улучшения результатов лечения людей с МВ наблюдается тенденция в сторону применения профилактических амбулаторных или поликлинических вмешательств для улучшения здоровья и качества жизни. К ним относятся программы упражнений [163], психологическая поддержка [164], меры по обеспечению соблюдения режима лечения [152], просвещение по поводу диабета [165] и контроль веса. Виртуальные форматы устраняют необходимость сегрегации на основе проблем инфекционного контроля и позволяют оказывать групповую поддержку, ранее недоступную для людей с МВ. У практикующих врачей, входящих в состав команды помощи при МВ, также есть возможность для проведения оценки, поддержки и вмешательства на дому у человека с МВ.

Таблица 2

Краткое описание методов дистанционного мониторинга

Метод дистанционного мониторинга	Преимущества	Ограничения	Текущий уровень доказательности
Спирометрия в домашних условиях	<ul style="list-style-type: none"> • Удобство в использовании • Снижение инфекционного риска • Маленький и портативный прибор • Позволяет проводить измерения чаще 	<ul style="list-style-type: none"> • Нестабильная надежность и воспроизводимость • Доступно несколько приборов • В разных приборах используются разные техники • Стоимость прибора и устройств на замену • Не может использоваться взаимозаменяемо с клинической спирометрией • Вероятность неточного расчета прогнозируемых значений при использовании исторических показателей роста (особенно для детей) 	Одноцентровые и многоцентровые исследования
Мониторинг домашней физической активности	<ul style="list-style-type: none"> • Удобство в использовании • Маленький и портативный прибор • Несколько вариантов в зависимости от возраста и уровня необходимой информации 	<ul style="list-style-type: none"> • Нестабильная надежность и воспроизводимость • Наличие нескольких приборов затрудняет стандартизацию • Ограниченная связь данных с системами здравоохранения • Высокоточные приборы имеют высокую стоимость 	Одноцентровые и многоцентровые исследования
Оценка качества жизни/симптомов	<ul style="list-style-type: none"> • Раннее выявление заболевания • Повышенное внимание к результатам, сообщаемым пациентами 	<ul style="list-style-type: none"> • Нестабильное участие в мониторинге, особенно у подростков • Отсутствие стандартизации оценок симптомов 	Одноцентровые и многоцентровые исследования

Сбор мокроты в домашних условиях	<ul style="list-style-type: none"> • Результаты доступны до клинического обзора • Возможность пересылки в центр МВ 	<ul style="list-style-type: none"> • Ограниченная связь результатов с системами здравоохранения • Недостаточность выделения мокроты у детей и людей, получающих терапию модуляторами CFTR • Зависимость услуг пересылки от местоположения/страны 	Несколько исследований в одном центре
Пульсоксиметрия	<ul style="list-style-type: none"> • Точность прибора • Маленький и портативный прибор 	<ul style="list-style-type: none"> • Ограниченная польза за исключением выраженных обострений 	Несколько исследований в одном центре
Измерение роста/веса	<ul style="list-style-type: none"> • Легко доступно большинству людей • Современные данные для оценки роста, полезные для определения функции показателей легких 	<ul style="list-style-type: none"> • Нестабильная точность измерений в зависимости от пользователя/оборудования • Не может использоваться взаимозаменяемо с клиническими измерениями 	Множество не связанных с МВ исследований в одном центре

6. Применение лекарственных средств

Лекарства представляют значительную часть повседневной жизни людей с МВ и членов их семей. Обоснование каждого вмешательства должно быть ясным, а доказательства должны регулярно анализироваться. В этих разделах мы рассматриваем растущую роль фармацевта в команде по уходу при МВ, проблему поддержки соблюдения режима лечения и растущую важность стратегий прекращения/начала лечения. Наконец, мы рассматриваем разработки в области VST, при этом терапия модуляторами CFTR в настоящее время является признанным и важным вмешательством для многих людей с МВ.

6.1. Роль фармацевта в команде по уходу при МВ

Аманда Беван, Карина Хансен

Роль фармацевта, специализирующегося на МВ, становится все более важной в оптимизации обеспечения лекарствами и их применения (утверждение 21). Мероприятия, определенные в ранее опубликованных стандартах медицинской помощи [136,166–168], подробно объяснены и изложены ниже.

Фармацевт является ключевым членом команды помощи при МВ, консультируя по всем аспектам лекарственной помощи. Фармацевт, специализирующийся на МВ, должен проводить обследование каждого человека с МВ и заполнять полную историю болезни не реже одного раза в год. Это будет включать оценку соответствующих взаимодействий лекарств; трудностей с соблюдением режима лечения или поведения при приеме медикаментов; лекарств, прием которых можно прекратить; проблем с применением и доступностью лекарств, особенно новых дженериков. Фармацевт должен проверять лекарства на соответствие текущим данным в рамках ежегодной проверки. В регионах, где нет фармацевта, специализирующегося на МВ, эти задачи должны будут взять на себя другие члены команды помощи при МВ, что потенциально повлияет на качество медицинской помощи.

Люди с МВ получают лекарства различными способами, включая больничные аптеки, амбулаторные аптеки, общественные аптеки и службы доставки на дом. Получение базовых лекарств от нескольких поставщиков может оказаться затруднительным [169]. Доступ к

общественным аптекам особенно важен для людей с МВ, и предоставляемые ими услуги дополняют услуги, оказываемые в больнице. Связь между двумя службами должна быть четкой, чтобы обеспечить наилучшую поддержку человеку с МВ. Фармацевт должен быть готов ответить людям с МВ или другим медицинским специалистам на вопросы, связанные с лекарствами.

Фармацевт, специализирующийся на МВ, должен присутствовать на всех собраниях команды помощи при МВ, чтобы вносить свой вклад по темам, связанным с лекарствами, и помогать команде в разработке и соблюдении научно обоснованных руководств в рамках службы и в любых системах совместного медицинского обслуживания. Фармацевт, специализирующийся на МВ, также имеет хорошие возможности для поддержки клинических исследований.

<p>Окружающая среда (для команды по уходу при МВ и человека с МВ)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Уменьшить фоновый шум • Уменьшить помехи/перебои • Обеспечить удобное расположение • Обеспечить уединение — от других людей и от семьи/домашних животных, если необходимо • Возможность оценить домашнюю обстановку — рассмотреть вопросы обеспечения защиты • Надеть удобную одежду и избегать отвлекающих фоновых факторов
<p>Технические аспекты</p> <ul style="list-style-type: none"> • Обеспечить эффективное аудиовизуальное оборудование • Соответствующее подключение к Интернету с достаточной скоростью • Уточнить у человека с МВ, работает/достаточен ли звук и изображение • Запланировать резервный вариант связи на случай сбоя соединения • В случае возникновения проблем, прежде чем прекратить консультацию, следует убедиться, что выполнено устранение неполадок
<p>Коммуникация</p> <ul style="list-style-type: none"> • Учитывать, проводится ли консультация один на один с человеком с МВ или с ним и еще несколькими участниками — соответствующим образом скорректировать стиль общения в случае групповой консультации • Рассмотреть вопросы получения согласия, если человек с МВ является ребенком или принадлежит к уязвимым категориям населения • Использовать различные навыки для личной оценки, что может потребовать повышения квалификации в области МВ • Эффективный сбор анамнеза критически важен • Снизить зависимость от клинических признаков • Изменить оценку языка тела, чтобы учесть ограниченную перспективу • При необходимости адаптировать вопросы с учетом окружения человека с МВ • Подумать, могут ли другие люди присутствовать/слушать беседу вне поля зрения • Учитывать удобство использования этого формата для человека с МВ • Поддерживать зрительный контакт и использовать визуальные подсказки — что еще более важно, когда только лицо/верхняя часть туловища видны • Если врач переводит взгляд с камеры на другой экран или результаты на бумаге, он должен объяснить, что он делает (и подчеркнуть, что он продолжает слушать)
<p>Эффективное использование и интеграция домашнего мониторинга</p> <ul style="list-style-type: none"> • Если используется дистанционный мониторинг, нужно убедиться, что это рассматривается как часть консультации • Если после консультации необходим дополнительный мониторинг, нужно убедиться, что получены результаты и четкий план действий согласованы с человеком с МВ до окончания консультации
<p>Исходы</p> <ul style="list-style-type: none"> • Уточнить пожелания человека с МВ относительно будущих виртуальных консультаций • Убедиться, что результат понятен человеку с МВ и команде помощи при МВ • Рассмотреть вопрос, будет ли следующая консультация личной или виртуальной

Рисунок 2. Руководство по проведению эффективных виртуальных консультаций с людьми с МВ

6.2. Поддержка соблюдения режима лечения

Урзула Боравска, Кевин Саузерн, Илан Шуффер

Терапевтическая нагрузка на людей с МВ и их семьи индивидуальна, но всегда значительна [170]. Поддержка людей с МВ в соблюдении режима лечения требует квалифицированной совместной работы, понимания бремени лечения и четкого обоснования каждого терапевтического вмешательства [171]. Коммуникация должна быть ясной и открытой, решения должны приниматься совместно, и цели лечения должны быть согласованы.

Несколько методов позволяют понять, как человек с МВ справляется со своей ежедневной нагрузкой, связанной с лечением. К ним относятся, в порядке точности и достоверности: электронная система регистрации данных (ЭСРД), индекс использования препарата (MPR, от англ. Medication Possession Ratio), регулярные дневники в телефоне, самоотчеты через приложения или бумажные дневники и ретроспективные опросы [172,173]. Какой бы метод наблюдения ни использовался для мониторинга соблюдения режима лечения, он должен быть прозрачным, при этом команда помощи при МВ должна открыто работать над поддержкой человека с МВ и вместе размышлять над результатами (утверждения 22 и 23).

Поддержка оптимального соблюдения рекомендаций по лечению требует индивидуального гибкого подхода с учетом особенностей жизни человека с МВ и его семьи. Различные стратегии способствуют улучшению соблюдения режима, но четких доказательств предпочтительного подхода нет (таблица 3) [174]. Данные клинических исследований показывают, что индивидуальный подход может помочь человеку с МВ соблюдать рекомендации аэрозольной терапии [152]. С ростом доступности технологий, помогающих контролировать лечение и самочувствие, важно, чтобы эти достижения использовались людьми с МВ для удовлетворения их потребностей. Мониторинг соблюдения режима лечения должен носить поддерживающий характер, улучшать качество жизни и не приводить к ощущению дополнительной нагрузки у людей с МВ.

6.3. Начало и прекращение приема лекарств

Гвинет Дэвис, Маартен Плогер, Николь Майер-Хэмблетт, Брэдли Куон

Доказательная база традиционных лекарств от МВ во многом основана на клинических испытаниях и систематических обзорах, проведенных до эры модуляторов CFTR. Внедрение терапии модуляторами CFTR для многих людей с МВ было успешным, но требует переоценки всех терапевтических подходов.

Решение о начале и прекращении систематического приема лекарств должно быть принято совместно человеком с МВ/лицом, осуществляющим уход, и врачом, имеющим опыт лечения МВ (утверждение 24), при этом обоснование документируется и пересматривается не реже одного раза в год. Рекомендации должны основываться на данных клинических исследований, если таковые имеются, и адаптироваться к каждому отдельному человеку.

Таблица 3

Стратегии поддержки и улучшения соблюдения режима лечения МВ

Ориентирована (сфокусирована) на отношения с командой помощи при МВ

- Установить с человеком с МВ и его семьей отношения, основанные на сотрудничестве, честности и доверии
- Подтвердить, что проблемы с соблюдением режима являются нормой, и признать усилия, предпринимаемые человеком
- Убедиться, что все члены команды помощи при МВ доносят последовательную информацию человеку с МВ и его семье
- Подчеркнуть потенциальную пользу терапии и реалистичную траекторию развития заболевания, не вызывая при этом тревоги (обходиться без запугивания)
- Совместно с человеком с МВ разработать индивидуальный план изменения поведения и рассмотреть возможность использования мотивационной беседы

Ориентирована на человека с МВ

- Оценить ресурсы пациента/семьи, навыки преодоления трудностей и примеры психологической устойчивости
- Поддерживать эмоциональное благополучие и обеспечивать меры для предотвращения ухудшения психического здоровья
- Следить за психическим здоровьем: рекомендуется ежегодный скрининг симптомов депрессии и тревоги
- Предложить подходящие вмешательства с использованием различных методов лечения, если/когда симптомы усиливаются, и (или) при необходимости направить к врачу-психиатру
- Оценить убеждения и отношение человека с МВ и его семьи к лечению

Ориентирована на лечение

- Контролировать потребности в обучении человека с МВ и его семьи и предоставлять комплексные сведения с помощью различных методов
 - Помочь определить процедуры лечения и связанные с ним привычки
 - Совместно с человеком с МВ и его семьей разработать индивидуальный план лечения
 - Помочь разработать точные стратегии планирования, например с использованием электронных устройств, напоминаний
-

Следует учитывать такие факторы, как назначение модуляторов CFTR, ранее существовавшее заболевание легких, возраст, сопутствующие заболевания и нагрузка, связанная с лечением. Лечение должно сбалансировать терапевтическую нагрузку и побочные эффекты с оптимизацией состояния здоровья, сводя к минимуму снижение функции легких и возникновение ОЛС

Проведены исследования для оценки, безопасно ли прекращать систематический прием лекарств у людей, получающих тройную комбинированную терапию модуляторами CFTR (ЕТІ). Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) SIMPLIFY (NCT04378153) и CF STORM (EudraCT 2020-005,864–77) изучают прекращение небулайзерной мукоактивной терапии в соответствии с исследовательскими приоритетами, установленными сообществом МВ. Наблюдательные исследования, такие как HERO-2 (NCT04798014) и NEEMO (NCT05519020), оценивают роль долгосрочного лечения в более широком смысле. В исследовании SIMPLIFY у принимавших ЕТІ людей с МВ,

прекративших ингаляционную мукоактивную терапию, не наблюдалось снижения функции легких. Однако у участников исследования функция легких была преимущественно от умеренной до нормальной, а 6-недельный период исследования был коротким [175].

Нет никаких доказательств, подтверждающих или опровергающих прекращение приема лекарств у детей младшего возраста (<12 лет) при приеме модуляторов CFTR, и в настоящее время имеются неубедительные доказательства для принятия решений у лиц с умеренным или тяжелым заболеванием легких, обусловленным МВ (ппОФВ₁ <60 %). Аналогичным образом, нет данных, позволяющих определить, когда следует начинать систематическую терапию у тех, кто уже принимает модуляторы CFTR. Эти вопросы по-прежнему актуальны для сообщества МВ.

При применении результатов клинических исследований в клинической практике важно учитывать эти результаты в контексте дизайна исследования, демографических данных участников, применяемого вмешательства и сроков измерения результатов. При наличии доказательств высокого качества может оказаться целесообразным отслеживать сокращение объема лечения (снижение дозы или прекращение лечения). Следует обсудить краткосрочные и долгосрочные вопросы, касающиеся конкретного лечения, принять к сведению любые неизвестные факторы и сообщить четкие критерии для возобновления лечения.

Сбор данных в регистрах МВ относительно лечения и клинических результатов должен быть оптимизирован, чтобы эти данные приносили максимальную пользу обществу.

7. Вариант-специфическая терапия (терапия модуляторами CFTR) для коррекции основного дефекта

7.1. Прогресс после выпуска временных рекомендаций (январь 2023 года)

Кевин Саузерн, Марк Чилверс, Элиза Ламмертин

Терапия модуляторами CFTR оказалась важным вмешательством для людей с МВ, которые имеют на это право (соответствующий генотип и возраст) и имеют доступ [3]. Эти пероральные препараты, обычно принимаемые два раза в день, доказали свою эффективность и имеют хороший профиль безопасности [3]. Людям с МВ, имеющим подходящие варианты гена *CFTR*, следует предложить терапию модуляторами CFTR (утверждение 25).

Первый модулятор CFTR, ивакафтор, лицензирован для ограниченного диапазона чувствительных вариантов гена CFTR, носителями которых являются <5 % людей с МВ. Ивакафтор с 2012 года доступен для людей с МВ, имеющих право на эту терапию, и в настоящее время лицензирован для людей с МВ в возрасте от 1 месяца в США (с 4 месяцев в Европе) [176].

Применение в терапии двойного модулятора, лумакафтор–ивакафтор и тезакафтор–ивакафтор, расширило популяцию, имеющую право на препараты-модуляторы CFTR, но имеет меньшую эффективность по сравнению с монотерапией ивакафтором. Эти двойные методы лечения первоначально были лицензированы для людей с двумя копиями варианта

CFTR c.1521_1523delCTT (F508del), после чего информация о лекарственном препарате была дополнена некоторыми сложными гетерозиготными комбинациями для тезакафтора–ивакафтора [3,177].

Тройная комбинированная терапия ЕТІ имеет более высокую эффективность, чем терапия двойным модулятором, и была лицензирована для людей только с одним вариантом F508del, что увеличивает число подходящих людей с МВ. В 2023 году в США ЕТІ был одобрен для детей от 2 лет [178]. Процесс утверждения сейчас проходит в Европе.

Имеются убедительные доказательства в поддержку использования ивакафтора или ЕТІ у людей с МВ, у которых есть подходящие варианты CFTR. Сведения о двойной терапии менее основательны [179], и такое лечение следует рассматривать в индивидуальном порядке.

Некоторые люди, получающие терапию ивакафтором, могут иметь право на ЕТІ, если их вторым вариантом CFTR является F508del и данные клинических исследований предполагают некоторую дополнительную пользу. Решение о переходе на ЕТІ следует принимать индивидуально, сопоставляя потенциальную дополнительную пользу с риском побочных реакций, вызванных дополнительными препаратами в тройной комбинированной терапии ЕТІ.

Терапия модуляторами CFTR является дорогостоящей и менее доступной в одних странах по сравнению с другими [150]. В странах и регионах, которые профинансировали доступ к терапии модуляторами CFTR, команды помощи при МВ должны оперативно предлагать эти лекарства людям с МВ, соответствующим определенным критериям, и должны использовать системы мониторинга ответа и побочных реакций [3]. Доступны независимые списки подходящих для терапии вариантов, и их следует регулярно проверять на наличие обновлений [3,180]. Для людей с редкими неохарактеризованными вариантами CFTR для оценки эффективности подходят исследования N-из-1, хотя финансирование может быть проблемой для применения не по показаниям, поскольку разрешенное использование зависит от генотипа. Для детей раннего возраста и младенцев некоторые методы лечения модуляторами CFTR могут еще не быть лицензированы, и варианты следует рассматривать на индивидуальной основе (утверждение 26).

Терапия модуляторами CFTR оказывает значительное влияние на жизнь людей с МВ, и эти обновленные рекомендации отражают меняющуюся ситуацию. Небольшое, но значимое количество людей с МВ не имеют вариантов гена CFTR, которые реагируют на текущую терапию модуляторами CFTR. Для этих людей необходимы новые технологии, такие как замена или «редактирование» генов для исправления основного дефекта при МВ [3]. Принципы лечения, изложенные в этой статье, остаются базовыми для достижения хороших результатов у всех людей с МВ, особенно у людей, которым не подходит терапия модулятором CFTR или которые живут в стране или регионе, где к ней нет доступа.

7.2. Мониторинг нежелательных явлений при терапии модуляторами CFTR

Кевин Саузерн, Мартин Хуг и Анна Георгиопулос

Профиль безопасности терапии модуляторами CFTR для людей с МВ хороший. Результаты доклинических исследований были обнадеживающими, а опасения по поводу

помутнения хрусталика, полученные в ходе исследований на животных, не подтвердились существенно у людей. Это было подтверждено регулярным офтальмологическим обследованием людей с МВ, проходивших терапию модулятором CFTR [3].

Однако, несмотря на общий профиль безопасности, наблюдаются серьезные побочные эффекты терапии модуляторами CFTR. Побочные эффекты, связанные с физиологическими изменениями на фоне терапии, включают увеличение секреции слизи в дыхательных путях, боль в животе, ринорею (особенно у детей младшего возраста), синусит и боль в яичках [3]. Нежелательные реакции, связанные с механизмом действия, обычно преходящи и проходят в течение нескольких дней или недель. Идиосинкразические побочные эффекты включают кожную сыпь, головную боль, лекарственное акне [181], мастит, трансаминит (повышение активности печеночных ферментов), мышечные боли, повышение уровня креатинкиназы и повышенное кровяное давление. Повышение кровяного давления наиболее явно было связано с двойной комбинацией лумакафтор–ивакафтор, но упоминалось также и в связи с другими комбинациями модуляторов [182,183]. Повышение трансаминаз печени было зарегистрировано у 25 % людей с МВ, принимающих ЕТІ, а в кратком описании характеристик продукта рекомендуется регулярный мониторинг и более частая оценка показателей при наличии признаков заболевания печени [184]. В начале терапии лумакафтором–ивакафтором часто наблюдалась преходящая одышка [185]. Об этом побочном эффекте не сообщалось регулярно при использовании других методов комбинированной терапии модуляторами CFTR [179].

Сообщалось о психоневрологических побочных эффектах в отношении всех доступных методов терапии модулятором CFTR [186]. В связи с широкой доступностью ЕТІ растет число зарегистрированных нежелательных реакций, включая изменения настроения, тревогу, нарушения сна и нейркогниции, а также суицидальные мысли/действия. Большинство из них по-прежнему ограничиваются описаниями клинических случаев/серий случаев и одноцентровыми исследованиями [187–190], хотя в национальных исследованиях уже появляются данные [191, 192]. Некоторые изменения в психическом здоровье могут быть положительными или не связаны с началом применения модуляторов CFTR, в то время как негативный опыт может отражать психологическую адаптацию к жизни в эпоху модуляторов, прямое физиологическое воздействие модулятора или лекарственное взаимодействие, что подчеркивает важность тщательной оценки [190,192]. Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (PRAC, от англ. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) Европейской комиссии недавно установил, что существует по крайней мере разумная возможность причинно-следственной связи между ЕТІ и депрессией [193].

При обсуждении рисков и преимуществ терапии модуляторами CFTR следует учитывать потенциальное воздействие на физическое и психическое здоровье. Людей с МВ и их семьи следует просить сообщать команде помощи при МВ как о положительных, так и о нежелательных событиях, независимо от предполагаемой причинно-следственной связи (утверждение 27). Когда люди с МВ начинают получать терапию модулятором, необходимо наблюдение с учетом вероятности вышеуказанных явлений, включая обследование глаз, измерение уровня трансаминаз печени [194] и кровяного давления. Психическое здоровье следует контролировать в соответствии с рекомендациями Фонда МВ/ECFS, включая скрининг на депрессию и тревогу до начала VST и не позднее, чем через 3 месяца после начала [3].

Важность пострегистрационного надзора была проиллюстрирована сообщениями о пяти случаях повышения внутричерепного давления у детей младшего возраста при применении ETI [195,196]. У трех детей это было выявлено по отеку диска зрительного нерва, обнаруженному при обычном осмотре глаз, а у двух детей — по параличу отводящего нерва.

Как и в случае любого нового препарата, обо всех нежелательных явлениях, независимо от причинно-следственной связи, следует сообщать в национальную базу данных или регистр, а также производителю в рамках графика пострегистрационного надзора (утверждение 28).

7.3. Коррекция дозы модуляторов CFTR после нежелательных реакций

Марк Чилверс, Мартин Хуг, Питер Миддлтон, Джейн Дэвис

О научно обоснованном подходе к прерыванию использования, сокращению и повторному назначению модуляторов CFTR не сообщалось. Работа с побочными эффектами основана на клиническом контексте, местном опыте и новых данных из тематических исследований (таблица 4).

Незначительная сыпь или акне могут быть неприятными, но их часто можно контролировать с помощью симптоматического лечения без прерывания приема модулятора CFTR [181,197]. Появление более серьезных высыпаний может потребовать прерывания приема препарата и начала протоколов десенсибилизации на срок от нескольких недель [198] до нескольких месяцев [199,200].

Реальные данные показывают, что изменения уровня трансаминаз при применении модуляторов CFTR редко приводят к повреждению печени [201], но их можно контролировать путем прерывания приема или корректировки дозы.

Психоневрологические проблемы эффективно устранялись прекращением приема или снижением дозы [187,188,202] (таблица 4). Некоторые люди с МВ после прекращения терапии модулятором CFTR решили не возобновлять ее из-за побочных реакций [188,190,203].

Были сообщения о доброкачественном повышении внутричерепного давления у людей, получавших терапию модуляторами CFTR; в некоторых случаях эти явления могли быть связаны с гипервитаминозом А. Некоторым людям требовалось прерывание терапии, тогда как у других симптомы исчезали при уменьшении приема витаминных добавок [195,196,204].

В итоге решение о продолжении терапии модуляторами CFTR определяется предпочтениями пациента и клиническими рекомендациями. Хлорид натрия в потовой жидкости как маркер модуляции CFTR можно использовать для обоснования режимов дозирования [188,203]. Недавно разработанные методы анализа лекарств [205, 206] позволяют измерять уровни лекарственных препаратов и титровать дозу в зависимости от клинических маркеров пользы. В некоторых случаях это помогло устранить побочные эффекты терапии модулятором CFTR [207]. Дальнейшая работа по стандартизации этих анализов и обеспечению их более широкой доступности является приоритетом клинической практики.

7.4. Коррекция дозы модулятора CFTR во время беременности

Марк Чилверс, Мартин Хуг, Питер Миддлтон, Джейн Дэвис

Число беременностей у женщин с МВ, проходящих терапию ЕП, утроилось [8]. Возможно прерывание терапии модулятором CFTR во время или до беременности, но оно связано с клиническим ухудшением состояния у беременных и небеременных женщин [3]. Появляются реальные данные о безопасности [208], и очевидно, что многие женщины с МВ выбирают продолжать терапию ЕП на протяжении всей беременности [209], однако некоторые могут решить прервать прием препарата на время беременности. В некоторых юрисдикциях беременным женщинам с МВ запрещен доступ к терапии модуляторами CFTR. Решение о продолжении или прекращении терапии модулятором CFTR во время беременности и грудного вскармливания следует принимать с учетом рисков для матери и ребенка [195,210].

Таблица 4

Предлагаемая коррекция дозы модуляторов CFTR

Примечание: в некоторых странах могут применяться более строгие критерии прекращения лечения, особенно в случае трансамината.

Явление	Выраженность	Корректировка дозы	Повторное введение	Другие действия
Сыпь	Незначительная	Продолжить прием стандартной дозы ¹ [197]	Н/П	Лечить антигистаминными препаратами и местными стероидами
	Сильная	Прекратить	Как только симптомы исчезнут, возобновить прием полной дозы или начать процесс десенсибилизации [198–200]	Лечить антигистаминными препаратами и местными стероидами
Трансаминат	>3 × ВГН	Продолжить прием стандартной дозы	Н/П	Повторять ФПП ежемесячно
	>5 × ВГН	Снижение дозы ² [211]	Повторно ввести в уменьшенной дозе. Титровать дозу при наличии клинического ответа ± проверить хлорид натрия в потовой жидкости	Повторять ФПП через 2 недели
	>8 × ВГН	Прекратить [211]	Повторно ввести в уменьшенной дозе. Титровать дозу при наличии клинического ответа ± проверить хлорид натрия в потовой жидкости ²	Повторять ФПП 1–2 раза в неделю [188]
Ранее существовавшее заболевание печени	Почечная недостаточность средней степени: лечение VST, если очевидная медицинская необходимость и	Снижение дозы ² [184]	Повторно ввести в уменьшенной дозе. Титровать дозу при наличии клинического ответа ± проверить хлорид натрия в потовой жидкости ²	Повторять ФПП 1–2 раза в неделю [188]

польза
перевешивают
риски [184].

Бессонница / дневная усталость		Стандартная доза	Рассмотреть возможность поменять время приема утром и вечером	
Психоневрологические симптомы, изменение настроения или тревога	Умеренные	Снижение дозы ³	Через 12 недель после ⁴ исчезновения симптомов увеличить дозу [203] Титровать дозу при наличии клинического ответа ± проверить хлорид натрия в потовой жидкости ² [188,190,203]	Рассмотреть возможность введения или коррекции дозы психофармакологической терапии [190]
	Сильные	Прекратить	Как только симптомы исчезнут, рассмотреть возможность повторного введения препарата в уменьшенной дозе ³ или альтернативного препарата ⁵ . Титровать дозу при наличии клинического ответа ± хлорид натрия в потовой жидкости ² [190,203]	Рассмотреть возможность введения или коррекции дозы психофармакологической терапии [190]
Беременность		Стандартная доза [3] или остановить VST до 2-го триместра		Консультация акушера, специализирующегося на МВ, в клинике ⁶

Сокращения: ФПП — функциональные пробы печени, ВГН — верхняя граница нормы, VST — вариант-специфическая терапия.

Сноски:

¹ В настоящее время для лечения модуляторами доступны три различные дозировки в зависимости от возраста и веса [184]. Все они основаны на следующем стандартном режиме дозирования: по 2 таблетки элексакафтора, тезакафтора и ивакафтора утром и одна таблетка ивакафтора вечером.

² Снижение дозы до: 1 таблетки элексакафтора, тезакафтора и ивакафтора утром и одной таблетки ивакафтора вечером ИЛИ по 1 таблетке элексакафтора, тезакафтора и ивакафтора утром 3 раза в неделю.

³ Снижение дозы до: 1 таблетки элексакафтора, тезакафтора и ивакафтора утром и одной таблетки ивакафтора вечером.

⁴ Рассмотреть возможность более раннего восстановления стандартной дозы, если есть клинические показания.

⁵ Рассмотреть альтернативный препарат, двойную комбинацию или мономодулятор, в зависимости от генотипа пациента.

⁶ Воздействие VST внутриутробно может снизить иммунореактивный трипсиноген в сыворотке новорожденных и привести к ложноотрицательному результату скрининга новорожденных.

8. Заключение

В этом всеобъемлющем документе представлены рекомендации для людей с МВ и медицинских специалистов, основанные на имеющихся убедительных доказательствах. В документе приводятся предыстория и контекст, а представленные в нем утверждения (таблица 1) носят более директивный характер. Тон рекомендаций отражает меняющуюся ситуацию в сообществе МВ и поощряет действия и вмешательства, направленные как на начало, так и на поддержание здорового образа жизни. Проактивная концепция этого документа иллюстрируется разделами и утверждениями о физической активности и физических упражнениях, чистом воздухе и моделях ухода. В следующей статье этой серии

будут рассмотрены меры вмешательства при осложнениях МВ и в тех случаях, когда жизнь становится более сложной.

Рекомендации были разработаны в сотрудничестве с людьми, страдающими МВ, и более широким сообществом МВ. Хотя для некоторых рекомендаций был выявлен хороший уровень доказательности (см. 13 Кокрейновских систематических обзоров), в целом доказательная база для рекомендаций не была сильной. Это отражает быстро развивающуюся сферу МВ. Методология проведения экспертных оценок позволила авторам своевременно разработать соответствующие утверждения. Ответы на экспертные оценки были информативными и привели к тому, что утверждения были изменены (улучшены) или отклонены Профильным комитетом. Этот процесс помогает определить исследовательские вопросы, которые требуют новых или дальнейших клинических испытаний, чтобы дать ответ и улучшить доказательную базу. Рекомендации применимы как к существующим, так и к новым службам по лечению МВ и обеспечивают основу для здорового образа жизни.

Заявление об авторском вкладе по системе CRediT

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.

Уведомление об отсутствии конфликта интересов

Авторы заявляют, что у них нет известных конфликтов финансовых интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, представленную в этой статье.

Благодарности

Авторы благодарят Фиону Данлеви, которая оказала редакционную поддержку и координировала консультации в рамках проведения экспертных оценок. Благодарим команду Кокрейновской группы обзоров по МВ за поддержку на протяжении всего проекта. Мы также благодарим правление ECFS и организацию CF Europe за их поддержку и вклад в нашу работу. Авторы раздела 3.2 благодарят Лорену Ромеро из больницы Альфреда, Мельбурн, Австралия, за поиск литературы, и Рейдуна Б. Янсена из Норвегии за изложение своей точки зрения как родителя человека с МВ в разделе 3.1 («Физиотерапия для очистки дыхательных путей»).

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы, связанные с этой статьей, можно найти в онлайн-версии по индексу doi:10.1016/j.jMB.2023.12.002.

Список литературы

Представлен в оригинальной статье