

Обзор

Директивы по наилучшей практике Европейского общества
муковисцидоза (ECFS): пересмотр 2018 года

Карло Кастеллани^{а,б}, Алистер Дж.А. Дафф^{в,г,1}, Скотт С. Белл^д, Гарри Дж.М. Хейерман^е, Анне Манк^ж, Феликс Ратъен^з, Изабель Серме-Гауделус^и, Кевин У. Саузерн^й, Йург Барбен^к, Патрик А. Фламе^л, Павла Ходкова^м, Наталия Каширская^н, Майя Н. Кирзенбаум^о, Сью Мадж^п, Хелен Оксли^р, Берри Плант^с, Сара Джейн Шварценберг^т, Алан Р. Смит^у, Джиованни Таккетти^ф, Томас О.Ф. Вагнер^х, Сьюзан П. Вулфе^ц, Павел Древинек^ч

Carlo Castellani, Alistair J.A. Duff, Scott C. Bell, Harry G.M. Heijerman, Anne Munck, Felix Ratjen, Isabelle Sermet-Gaudelus, Kevin W. Southern, Jurg Barben, Patrick A. Flume, Pavla Hodková, Nataliya Kashirskaya, Maya N. Kirszenbaum, Sue Madge, Helen Oxley, Barry Plant, Sarah Jane Schwarzenberg, Alan R. Smyth, Giovanni Taccetti, Thomas O.F. Wagner, Susan P. Wolfe, Pavel Drevinek.

а Центр муковисцидоза, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Верона, Италия

б Центр муковисцидоза, Институт Газлини, Генуя, Италия

в Региональное педиатрическое отделение по муковисцидозу, Многопрофильная больница – учебная клиника Лидса, Лидс, Великобритания

г Отделение клинической психологии и психологии здоровья, Больница при университете Сент-Джеймса, Лидс, Великобритания

д Центр по муковисцидозу для взрослых, Больница имени принца Чарльза, Брисбен, Австралия

е Отделение пульмонологии, Медицинский центр университета Утрехт, Утрехт, Нидерланды

ж Hopital Robert Debre Assistante publique-Hopitaux de Paris, Университет Париж VII, Детский центр по муковисцидозу, Париж, Франция

з Отделение респираторной медицины, отделение педиатрии, Госпиталь для больных детей, Университет Торонто, Канада

и Service de Pneumologie et Allergologie Pédiatriques, Centre de Ressources et de Competence de la Mucoviscidose, Institut Necker Enfants Malades/INSERM

U1151 Hopital Necker Enfants Malades, П, Франция

й Институт трансляционной медицины, Ливерпульский университет, Ливерпуль, Великобритания

к Восточная швейцарская детская больница Санкт-Галлен, Клаудиусштрассе 6, 9006 Санкт-Галлен, Швейцария

л Отделение пульмонологии и интенсивной терапии, Медицинский университет Южной Каролины, США

м Кафедра клинической психологии, Университетская больница, Прага, Чехия

н Лаборатория генетической эпидемиологии (группа муковисцидоза), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия

о Отделение детской пульмонологии, CRCM, Hopital Necker-Enfants Malades, Париж, Франция

п Центр муковисцидоза, Госпиталь Романа Бромптона, Лондон, Великобритания

р Манчестерский центр муковисцидоза для взрослых, Университетская больница Южного Манчестера, Фонд NHS, больница Визениоу, Манчестер, Великобритания

с Коркский центр по муковисцидозу для взрослых, Коркская университетская больница, Университетский колледж, Корк, Ирландия

т Отделение детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания, Университет Миннесоты, Массонская детская больница, Миннеаполис, Миннесота, США

у Отделение детского здоровья, акушерства и гинекологии (COG), Университет Ноттингема, Ноттингем, Великобритания

ф Центр муковисцидоза, отделение педиатрической медицины, Университет Флоренции, Детская больница им. Анны Мейер, Флоренция, Италия

х Франкфуртский справочный центр по редким заболеваниям (FRZSE), Университетская клиника Франкфурт-на-Майне, Университет Вольфганга Гёте, Франкфурт-на-Майне, Германия

ц Региональное детское отделение по муковисцидозу, Детская больница Лидса, Академические больницы Лидса, Белмонт-Гроув, Лидс, Великобритания

ч Отделение медицинской микробиологии, медицинский факультет, Университетская больница Мотоль, Прага, Чехия

Поступило в редакцию 6 октября 2017 года; пересмотрено 26 января 2018 года; принято 8 февраля 2018 года.

Доступно в сети 3 марта 2018 года.

Аннотация

Благодаря достижениям в терапии кистозного фиброза/муковисцидоза показатели выживаемости продолжают расти. Скрининг новорожденных получает все более широкое распространение в Европе, а центры по муковисцидозу уделяют все больше внимания когортам пациентов с минимальными проявлениями заболевания на момент постановки диагноза. Мутационно-специфическая терапия и персонализированная медицина повышают качество и продолжительность жизни взрослых пациентов. Опубликованные в 2005 году стандарты ле-

¹ Автор для корреспонденции.

E-mail: alistair.duff1@nhs.net (А. Дж.А. Дафф).

<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>

1569-1993/© 2018 Автор(ы). Опубликовано Elsevier B.V. по поручению European Cystic Fibrosis Society (Европейское общество муковисцидоза). Это статья с открытым доступом по лицензии CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

чения определяют основные принципы качественной помощи при муковисцидозе и подход к оказанию такой помощи в Европе. В 2014 году они подверглись фундаментальному пересмотру, результатом которого стали три документа: базовые принципы, меры по обеспечению качества и клинические рекомендации. Этот документ является переработанным и исправленным изданием последнего и включает обновленные стандарты передовой практики лечения муковисцидоза с учетом изменений в этой быстро развивающейся сфере.

Данный обзор стандартов передовой практики, касающихся скрининга новорожденных, диагностики, профилактического лечения заболеваний легких, питания, осложнений, трансплантации/ паллиативной помощи и психологической поддержки, будет полезен как для медицинского персонала стран, где лечение муковисцидоза только развивается, так и для тех, кто работает в странах с учрежденными центрами по лечению муковисцидоза. Документ разработан Европейским обществом муковисцидоза (ECFS) и одобрен Сообществом по муковисцидозу в Европейской информационно-справочной сети по легким (ERN-Lung) и ее подсети по муковисцидозу (CF Europe).

Ключевые слова: Муковисцидоз, Стандарты лечения, Лечение разного профиля, Передовая практика, Методические рекомендации, Консенсус.

Содержание

Аннотация.....	1
1. Введение	5
2. Краткий обзор основных изменений и дополнений.....	5
2.1. Скрининг новорожденных и ранняя специализированная помощь.....	5
2.2. Диагноз	5
2.3. Лечение болезни легких	6
2.4. Питание и метаболические осложнения	6
2.5. Лечение осложнений	6
2.6. Трансплантация и вопросы, связанные с заключительным этапом жизни	6
2.7. Психосоциальная помощь.....	6
3. Скрининг новорожденных и ранняя специализированная помощь.....	6
3.1. Какие характеристики населения дают основание проводить скрининг новорожденных на наличие муковисцидоза?	6
3.3. Какое количество повторных тестов допустимо при некорректном исследовании высушенных образцов крови на каждую 1000 младенцев, прошедших скрининг?	7
3.4. Каково допустимое количество ложноположительных результатов скрининга младенцев (младенцы, направленные на клиническое обследование пота)?	7
3.5. Каково допустимое количество ложноотрицательных результатов скрининга младенцев? Это младенцы с отрицательными результатами СН, которым впоследствии ставят диагноз муковисцидоза (поздний диагноз)	7
3.6. Какова максимально допустимая задержка между проведением потового теста и выдачей результатов семье?.....	7
3.7. Каков максимально допустимый возраст младенца в день первичного осмотра специалистом команды по муковисцидозу после проведения СН и постановки диагноза?.....	7
3.8. Какова минимально приемлемая информация для семей младенцев, признанных носителями мутации CFTR, вызывающей муковисцидоз, после СН?.....	7
3.9. Каковы минимально приемлемые стандарты для сообщения диагноза муковисцидоз семье после проведения СН?	7
3.10. Каковы минимально приемлемые стандарты для выявления и лечения младенцев с неясным диагнозом после СН?	7
4. Диагноз.....	8
4.1. Каковы требования к диагностике муковисцидоза? [17]	8
4.2. Каковы диагностические критерии муковисцидоза? [17,18].....	8
4.3. Каковы минимальные стандарты для лабораторий, выполняющих потовый тест? [19].....	8
4.4. Каковы диагностические стандарты потового теста?	8
4.5. Каковы минимальные стандарты для лабораторий, выполняющей анализ на обнаружение мутаций в гене CFTR?	9
4.6. Какая мутация является клинически значимой при муковисцидозе?	9
4.7. Каковы минимально приемлемые стандарты организации помощи при сообщении о диагнозе муковисцидоз симптоматическому пациенту?	9

4.8. Каковы минимальные стандарты наблюдения и оказания помощи первично диагностированному пациенту?.....	9
4.9. Каковы минимальные стандарты наблюдения и оказания помощи пациентам с симптомами, характерными для муковисцидоза, и пограничными потовыми пробами?[17].....	9
4.10. Должен ли пациент с неясным диагнозом проходить биологические тесты на выявление нарушения функции гена CFTR (измерение разности назальных и кишечных потенциалов)?[24]	10
5. Лечение болезни легких	10
5.1. Следует ли лечить первичную или вновь возникшую бактериальную инфекцию <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ?	10
5.2. Каким образом лечить хроническую бактериальную инфекцию с <i>P. aeruginosa</i> ?.....	10
5.3. Показана ли постоянная поддерживающая терапия для лечения других бактериальных инфекций?..	10
5.4. Показана ли профилактическая антибактериальная терапия?	10
5.5. Является ли физиотерапия/ кинезитерапия важным компонентом постоянной поддерживающей терапии, и есть ли у какой-либо формы очищения дыхательных путей преимущества перед другими?.....	10
5.6. Каковы важные компоненты лечения пациентов во время эпизодов клинического ухудшения?.....	11
5.6.1. Ранняя диагностика и лечение	11
5.6.2. Многопрофильное лечение.....	11
5.6.3. Антибактериальные режимы.....	11
5.6.4. Оценка ответа на терапию	11
5.7. Какие виды длительной терапии рекомендуются для поддержания здоровья легких?.....	11
5.7.1. Муколитики	11
5.7.2. Гидратационная терапия	11
5.7.3. Антибиотикотерапия	12
5.7.4. Макролиды	12
5.8. Является ли воспалительный процесс в дыхательных путях мишенью длительной поддерживающей терапии, и как его следует лечить?	12
5.9. Терапия CFTR-модуляторами — какие виды лечения направлены на основную аномалию при муковисцидозе?	12
5.10. Как следует лечить грибковые инфекции и тяжелые/рецидивирующие аллергические бронхолегочные аспергиллезы (АВРА)?	13
5.11. Как следует контролировать заболевание легких?	13
6. Питание и метаболические осложнения.....	13
6.1. Каковы целевые показатели нутритивного статуса пациентов с муковисцидозом?	13
6.2. Как контролировать нутритивный статус при обычном лечении?	13
6.3. Как определять экзокринную недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ) и адекватную заместительную терапию препаратами ферментов поджелудочной железы?.....	14
6.4. Каковы основные стратегии профилактики нарушений нутритивного статуса?.....	14
6.5. Какие факторы следует оценивать у пациентов с замедленным ростом?	14
6.6. Каковы варианты дополнительного лечебного питания?	14
6.7. Когда и как проводится скрининг на сахарный диабет?	14
6.8. Каково современное лечение диабета, связанного с муковисцидозом (ДСМВ)?.....	15
6.9. Нужно ли проводить скрининг пациентов на заболевание костей при муковисцидозе, и если да, то каким образом? Какие факторы помогают предупредить снижение минеральной плотности костной ткани?.....	15
6.10. Каково современное лечение снижения минеральной плотности костной ткани?	15
7. Лечение осложнений	15
7.1. Легочные осложнения:	15
7.1.1. Каков наилучший способ лечения пневмоторакса у пациентов с муковисцидозом?	15
7.1.2. Каков наилучший способ лечения гемоптизиса у пациентов с муковисцидозом?	15
7.1.3. Каков наилучший способ лечения дыхательной недостаточности у пациентов с муковисцидозом?	15
7.2. Осложнения со стороны печени и поджелудочной железы.....	16
7.2.1. Каков наилучший способ лечения заболевания печени у пациентов с муковисцидозом?	16
7.2.2. Каков наилучший способ лечения холелитиаза у пациентов с муковисцидозом?.....	16
7.2.3. Каков наилучший способ лечения панкреатита у пациентов с муковисцидозом?.....	16
7.3. Желудочно-кишечные осложнения	16

7.3.1. Каков наилучший способ лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у пациентов с муковисцидозом?	16
7.3.2. Каков наилучший способ лечения запоров у пациентов с муковисцидозом?	16
7.3.3. Каков наилучший способ распознавания и лечения синдрома дистальной кишечной непроходимости (ДКН)?	17
7.3.4. Каков наилучший способ предотвратить фиброзирующую колонопатию (ФК)?	17
7.3.5. Каков наилучший способ лечения аппендикулярного мукоцеле?	17
7.3.6. Каков наилучший способ лечения избыточного бактериального роста в тонком кишечнике (ИБРТК) у пациентов с муковисцидозом?	17
7.3.7. Каков наилучший способ лечения мекониевой непроходимости кишечника (МНК) у пациентов с муковисцидозом?	17
7.3.8. Существует ли повышенный риск злокачественных новообразований ЖКТ у пациентов с муковисцидозом?	17
7.4. Другие осложнения	17
7.4.1. Каков наилучший способ предотвращения токсического воздействия лекарственных препаратов?	17
7.4.2. Каков наилучший способ лечения нефролитиаза у пациентов с муковисцидозом?	18
7.4.3. Каков наилучший способ лечения артропатии у пациентов с муковисцидозом?	18
7.4.4. Каков наилучший способ лечения синуситов у пациентов с муковисцидозом?	18
7.4.5. Каков наилучший способ лечения аллергических заболеваний у пациентов с муковисцидозом? ..	18
7.4.6. Каков наилучший способ избежать осложнений, вызванных применением постоянных внутривенных (в/в) катетеров у пациентов с муковисцидозом?	18
7.4.7. Каков наилучший способ лечения пациенток с муковисцидозом на фоне беременности?	18
7.4.8. Каков наилучший способ лечения бесплодия у пациентов с муковисцидозом?	18
8. Трансплантация и вопросы, связанные с заключительным этапом жизни	19
8.1. Каковы решающие факторы для сроков включения в список на трансплантацию легких у пациентов с муковисцидозом?	19
8.2. Какие клинические признаки повышают риск смертности пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации легких?	19
8.3. Какие характеристики пациента могут препятствовать внесению в лист ожидания на трансплантацию легких при муковисцидозе?	20
8.4. Какие осложнения муковисцидоза надо лечить прежде всего при подготовке к трансплантации легких?	20
8.5. При каких обстоятельствах следует проводить инвазивную ИВЛ у пациентов с муковисцидозом?	21
8.6. Какие терапевтические методы важны для паллиативной помощи пациенту с муковисцидозом?	21
8.7. Какие факторы важны при выборе места ухода за умирающим с муковисцидозом?	21
8.8. Как следует справляться с осложнениями, связанными с муковисцидозом, в течение восстановительного периода после трансплантации легких?	21
9. Психосоциальная помощь	22
9.1. Каковы основные элементы поддержки родителей в первый год после постановки диагноза?	22
9.2. Каким образом следует предотвращать, выявлять и устранять проблемы психического здоровья?	22
9.3. Как поддерживать психосоциальную устойчивость в переломные моменты и преодолевать связанную с ними психосоциальную уязвимость?	22
9.4. Каковы важнейшие составляющие приверженности к лечению, в частности, для ингаляционной терапии?	23
9.5. Каковы основные компоненты поддержки пациентов, которым диагноз поставлен в подростковом/взрослом возрасте?	23
9.6. Нарушение питания и проблемы с восприятием своего тела у пациентов влияют на лечение и прогноз. Каковы ключевые компоненты решения этих проблем?	23
9.7. Как следует решать ключевые психосоциальные проблемы взрослой жизни с муковисцидозом?	23
9.8. Каковы основные аспекты обучения и поддержки многопрофильной команды для развития психосоциальных навыков?	24
Конфликт интересов	25
Благодарности	25
Список литературы	26

1. Введение

Долгое время лечением муковисцидоза ограничивалось рамками педиатрии. В 1940-50-х гг., когда знания о патогенезе заболевания были скудными, а лечение труднодоступным, мало кто из пациентов доживал до взрослого возраста [1]. Сегодня ситуация изменилась. Во многих странах дети составляют менее половины популяции пациентов с муковисцидозом, и основное внимание и силы постепенно переключаются на терапию и социальную поддержку взрослых. Это отчасти объясняется тем, что спектр клинических проявлений муковисцидоза шире, чем тот, который предполагался изначально. Все большее значение приобретает диагностическое изучение фенотипов, которые проявляются во взрослой жизни. При этом заметное увеличение показателей выживаемости связано в первую очередь с улучшением лечения. Создание многопрофильных центров, формирование крупных эпидемиологических баз данных, акцент на ранней диагностике, и новые методы терапии, разработанные в ходе динамических доклинических и клинических исследований, сыграли важную роль в совершенствовании лечения. Сегодня многие взрослые с муковисцидозом, которые уже прожили больше, чем рассчитывали, ведут нормальную жизнь, работают или учатся. Некоторые создали собственную семью. И все же несмотря на позитивный настрой, надо отметить, что в этой группе пациентов сохраняется высокая заболеваемость и ранняя смертность — особенно это характерно для тех частей Европы, где доступ к ресурсам и медицинским учреждениям ограничен [2-4]. Стандарты организации помощи больным и их внедрение по-прежнему имеют первостепенное значение.

Европейское общество муковисцидоза (ECFS) всегда придавало огромное значение оказанию качественной помощи, в связи с чем в 2005 году [5] и в 2014 году [6] были опубликованы документы по стандартам организации помощи больным муковисцидозом. Последняя версия представлена тремя рабочими программами: необходимые основы для работы центра по муковисцидозу [7], передовые клинические практики [8] и управление качеством при лечении муковисцидоза [9]. Стандарты были выработаны на базе консенсуса широкого круга специалистов по муковисцидозу и заинтересованных сторон, разработкой и координацией проекта занимается отдельная рабочая группа ECFS.

Публикации 2014 года стали частью более крупного проекта, и в дальнейшем рабочая группа по стандартизации медицинской помощи выступила и с другими инициативами, в том числе провела исследование возможностей лечения муковисцидоза в Восточной Европе [4] и разработала два курса по повышению качества. Также была признана важность постоянного обновления стандартов передовой практики. За время, истекшее с момента создания предыдущего руководства, в этой области произошли серьезные изменения, которые касаются, например, рекомендаций по оказанию помощи взрослым пациентам [3] и расширенного использования модуляторов CFTR [10].

Над обновлением стандартов передовой практики 2014 года [8] работали как прежние авторы, так и новые участники. Был выполнен систематический обзор имеющихся данных, которые содержатся в печатных источниках. Когда результаты правильно спланированных и выполненных клинических исследований в группах пациентов с муковисцидозом отсутствовали, рассматривались, обсуждались и, при необходимости, включались в документ рекомендации, разработанные многопрофильными группами экспертов с участием представителей пациентов. Ведущие авторы главы о скрининге новорожденных и ранней специализированной помощи стремились добиться консенсуса в рабочей группе ECFS по скринингу новорожденных с помощью дельфийского метода. В ходе этого процесса исходные формулировки были откорректированы с учетом комментариев других специалистов, что после нескольких итераций позволило достичь полного консенсуса по всем вопросам.

Оригинал был ратифицирован комиссией ECFS и представителями пациентов из Европейской группы по муковисцидозу (CF Europe) и оценен тремя независимыми рецензентами.

Хотя структура и содержание документа 2014 года в основном сохранились, в него внесены важные изменения в отношении новых областей и отдельных вопросов. Их краткий обзор приводится ниже.

2. Краткий обзор основных изменений и дополнений

2.1. Скрининг новорожденных и ранняя специализированная помощь

- Снижение заболеваемости за счет популяционного скрининга на носительство не отменяет необходимости скрининга новорожденных.
- Принимая решение о скрининге новорожденных, следует учитывать такие факторы, как ресурсы существующей системы здравоохранения и возможность четко определить план лечения.
- Мекониевая непроходимость кишечника у младенцев повышает частоту ложноотрицательных результатов при скрининге новорожденных.
- Семьи младенцев, прошедших скрининг с положительным результатом, должны быть проинформированы о задачах и результатах научных исследований по муковисцидозу, а также о возможности участия в клинических испытаниях.

2.2. Диагноз

- Для мутаций, не описанных в программе CFTR-2, диагноз ставится с учетом других проявлений заболевания, которые требуют подтверждения результатами потового теста.
- Электрофизиологические исследования (разность назальных потенциалов, измерение ионного тока на кишечном эпителии) должны проводиться в центрах со значительным опытом проведения таких процедур.

2.3. Лечение болезни легких

- Ивакафтор следует рассматривать как часть стандарта лечения пациентов с гейтинг (gating)-мутациями.
- Ивакафтор также продемонстрировал эффективность в мутациях с остаточной функцией CFTR.
- Лумакафтор в сочетании с ивакафтором должен быть доступен в качестве варианта лечения для пациентов с делецией 508del/508del.

2.4. Питание и метаболические осложнения

- Уровень жирорастворимых витаминов должен измеряться не реже раза в год.
- Избыточные дозы панкреатических ферментов при заместительной терапии (PERT) могут вызывать боль в животе и запоры.
- При оценке уровня глюкозы отклонения, выявленные в ходе единичного орального глюкозотолерантного теста, должны быть подтверждены повторным тестом. Некоторые центры в процессе диагностики используют непрерывный мониторинг уровня глюкозы.

2.5. Лечение осложнений

- Центры по муковисцидозу должны разработать протоколы для десенсибилизации при аллергии на антибиотики.
- Ивакафтор и комбинация лумакафтор /ивакафтор могут вызывать печеночную недостаточность. При наличии заболеваний печени дозировка этих препаратов может потребовать коррекции.
- Взаимодействия препаратов, особенно после введения корректоров и модуляторов CFTR, представляют собой осложнения, о которых клиницисты должны знать и по возможности предотвращать их путем коррекции дозы.
- Желудочно-кишечные злокачественные новообразования встречаются у пациентов с муковисцидозом чаще, чем у здоровой популяции: — об этом свидетельствуют годовые показатели заболеваемости колоректальным раком и перерождения аденоматозных полипов в колоректальный рак. Скрининг на колоректальный рак окупает затраты и должен проводиться, начиная с 40 лет.

2.6. Трансплантация и вопросы, связанные с заключительным этапом жизни

- Оценка и определение приоритетов для детей младшего возраста с муковисцидозом должны проводиться командами трансплантологов с опытом работы в педиатрии.
- Центр муковисцидоза должен поддерживать постоянный контакт со службой трансплантации легких, информируя ее о состоянии здоровья пациентов из листа ожидания.
- Необходимо уделять особое внимание риску осложнений трансплантации у пациентов с активной инфекцией *Mycobacterium abscessus*.

- Необходимо превентивно оценивать уровень стресса, который испытывают пациент и его близкие в ходе обследования по поводу трансплантации и после внесения в лист ожидания, — и бороться с его проявлениями.

2.7. Психосоциальная помощь

- Рекомендации по скринингу, оценке и лечению психических расстройств приводятся в соответствии с руководствами по охране психического здоровья при муковисцидозе.
- Расширенный стандарт «взросления с муковисцидозом» теперь включает жизнь на терминальной стадии заболевания и позволяет не только выявлять и лечить психические расстройства, но и работать над повышением психологической устойчивости.
- Расширены данные о поддержке команды по муковисцидозу и об определении периодов максимальной уязвимости.

3. Скрининг новорожденных и ранняя специализированная помощь

Кевин Саузерн (Великобритания), Йург Барбен (Швейцария), Анне Манк (Франция).

Есть убедительные данные, которые свидетельствуют в пользу скрининга новорожденных (СН) на муковисцидоз. Раннее выявление заболевания закладывает фундамент будущего лечения и позволяет избежать запоздалой диагностики, которая негативно отражается на многих семьях в регионах, не охваченных скринингом [11]. Протоколы следует разрабатывать с учетом инфраструктуры здравоохранения и генетики CFTR для каждой группы населения, чтобы минимизировать возможные негативные последствия. Ознакомьтесь с рекомендациями ECFS по передовой практике СН и лечения младенцев с муковисцидозом, который выявлен при скрининге [12, 13].

3.1. Какие характеристики населения дают основание проводить скрининг новорожденных на наличие муковисцидоза?

Органам здравоохранения необходимо взвесить соотношение риска и пользы скрининга новорожденных в своей популяции. Если число случаев муковисцидоза составляет <1/7000 рождений, нужно тщательно проанализировать ситуацию, чтобы решить, обоснован ли СН. Протокол должен сводить к минимуму негативное воздействие на население.

Снижение заболеваемости за счет скрининга населения на носительство не заменяет СН и не отменяет его необходимость, поскольку эти два вида скрининга дополняют друг друга [14]. Принимая решение о скрининге новорожденных следует учитывать такие факторы как ресурсы существующей системы здравоохранения и возможность четко определить план лечения (см. следующий вопрос).

3.2. Какой минимум медицинских и социальных ресурсов является приемлемым для адекватного скрининга новорожденных?

Младенцам с муковисцидозом, выявленным с помощью программы СН, следует обеспечить неза-

медлительный доступ к профильному специалисту, который соответствует стандартам ЕСФС. Программа СН может помочь более эффективной организации медицинской помощи, если младенцы будут сразу получать направление к специалисту по муковисцидозу для наблюдения и лечения. Страны с ограниченными ресурсами должны провести пилотное исследование, чтобы оценить обоснованность СН и адекватность системы выдачи направлений для первично диагностированных младенцев.

3.3. Какое количество повторных тестов допустимо при некорректном исследовании высушенных образцов крови на каждую 1000 младенцев, прошедших скрининг?

Количество запросов на повторные высушенные образцы крови следует контролировать, и оно должно составлять <0,5%. Более 20 повторов на каждую 1000 младенцев является недопустимым (2%).

3.4. Каково допустимое количество ложноположительных результатов скрининга младенцев (младенцы, направленные на клиническое обследование пота)?

Минимальная целевая прогностическая ценность положительного результата составляет 0,3 (ППР — это число младенцев с истинно положительным тестом, деленное на общее количество положительных тестов СН).

3.5. Каково допустимое количество ложноотрицательных результатов скрининга младенцев? Это младенцы с отрицательными результатами СН, которым впоследствии ставят диагноз муковисцидоз (поздний диагноз)

- Минимальная целевая чувствительность составляет 95%. Чувствительность — это число истинных положительных результатов СН в процентах от общей популяции больных муковисцидозом (истинные положительные и ложноотрицательные, без мекониевой непроходимости кишечника, см. ниже).
- Мекониевая непроходимость кишечника (МНК) у младенцев повышает частоту ложноотрицательных результатов СН. Это не должно оказывать существенного влияния на сроки диагностики, которую следует выполнить клиническими методами. Однако детские хирурги должны быть осведомлены об этой ситуации. Рассчитывать чувствительность и отражать ее в отчетах следует в двух вариантах — с учетом ложноотрицательных результатов у младенцев с МНК и без них.
- Следует создать систему для долгосрочного сбора достоверных данных о ложноположительных результатах.

3.6. Какова максимально допустимая задержка между проведением потового теста и выдачей результатов семье?

Результаты потового теста следует проанализировать незамедлительно и сообщить семье в тот же день.

3.7. Каков максимально допустимый возраст младенца в день первичного осмотра специалистом команды по муковисцидозу после проведения СН и постановки диагноза?

Большинство младенцев с подтвержденным диагнозом после СН должны пройти осмотр специалистами команды по муковисцидозу в течение 35 дней, но не позднее чем через 58 дней после рождения. Следует пересмотреть протоколы программы, в рамках которых эти сроки не соблюдаются, и предложить альтернативные стратегии.

3.8. Какова минимально приемлемая информация для семей младенцев, признанных носителями мутации CFTR, вызывающей муковисцидоз, после СН?

- Семья должна получить устный отчет о результатах. Кроме того она должна получить письменную информацию справочного характера. Информация также должна быть отправлена лечащему врачу общей практики.
- В информации должно быть ясно указано, что:
 - У младенца нет муковисцидоза.
 - Ребенок является здоровым носителем.
 - При последующих беременностях для этой пары есть риск зачать ребенка, больного муковисцидозом, поэтому при желании родители могут получить генетическую консультацию.
 - Факт носительства может повлиять на репродуктивные решения, принимаемые другими родственниками и самим ребенком по достижении детородного возраста.

3.9. Каковы минимально приемлемые стандарты для сообщения диагноза муковисцидоз семье после проведения СН?

- Специалист по муковисцидозу должен обсудить результат лично с родителями.
- Семья должна получить письменную информацию для ознакомления после консультации. Информация также должна быть отправлена лечащему врачу общей практики.
- Семья должна получить четкое представление о краткосрочных и долгосрочных планах оказания помощи ребенку.
- Семьи младенцев, прошедших скрининг с положительным результатом, должны быть проинформированы о задачах и результатах исследований по муковисцидозу, а также о возможности участия в клинических испытаниях.

3.10. Каковы минимально приемлемые стандарты для выявления и лечения младенцев с неясным диагнозом¹ после СН?

- Специалист по муковисцидозу должен осмотреть ребёнка.

¹ Определение: младенец с неоднократным промежуточным результатом потового теста или с двумя мутациями гена CFTR (одна из которых имеет неясный фенотипический результат) и нормальным или промежуточным результатом потового теста. Промежуточным является результат, при котором показатель хлоридов пота составляет от 30 до 59 ммоль/л [16]. Термин положительный скрининг на муковисцидоз с неустановленным диагнозом (ПСМНД) рекомендуется использовать для младенцев с неясным диагнозом после проведения СН [16].

- b. Это может произойти в клинике по муковисцидозу или в другой клинике с подходящими условиями.
- c. Расширенное секвенирование гена следует проводить при выявлении одной мутации или при отсутствии мутаций.
- d. Анализ пота нужно повторить в центре со значительным опытом (>150 потовых тестов в год), а уровень хлоридов пота следует измерять с помощью стандартной методики.
- e. Семьи должны получать четкую устную и письменную информацию о текущем клиническом статусе младенца и планах дальнейших мероприятий и обследований. Следует признать, что для многих из этих младенцев существует неопределенность относительно клинического развития и появления симптомов в будущем. Информация также должна быть отправлена лечащему врачу общей практики. Младенцев необходимо лечить согласно рекомендациям ECFS [15].

4. Диагноз

Изабель Сермет-Гауделус (Франция), Наталия Каширская (Россия), Кевин Саузерн (Великобритания).

Непременным условием оценки диагностических тестов на муковисцидоз является высокий уровень организации медицинской помощи. Диагностическое подтверждение требуется для детей и взрослых с наличием клинических признаков, а также в особых случаях, как, например, бессимптомные младенцы с положительным СН или отягощенным семейным анамнезом.

4.1. Каковы требования к диагностике муковисцидоза? [17]

- a. Иметь возможность выполнить анализ пота в соответствии со стандартами, описанными ниже.
- b. Иметь возможность провести генетическое тестирование с использованием панели мутаций CFTR, наиболее подходящей для местной популяции. Возможность расширенного анализа ДНК экзона должна быть доступна при необходимости.
- c. Ресурсы для проведения оценки клинического состояния, включая оценку состояния дыхательных путей (посевы мокроты на выявление патогенов, характерных для муковисцидоза, соответствующее возрасту тестирование респираторных функций и рентген), неинвазивной оценки экзокринной функции поджелудочной железы и количества сперматозоидов у взрослых мужчин.

4.2. Каковы диагностические критерии муковисцидоза? [17,18]

Положительный результат анализа СН или клинические признаки, указывающие на наличие муковисцидоза, включая (но не ограничиваясь) диффузные бронхоэктазы; положительные культуры мокроты с высеваем патогномоничных для муковисцидоза патогенов (особенно *P. aeruginosa*); экзокринную недостаточность поджелудочной железы; синдром потери соли; обструктивную азооспермию у мужчин и хло-

риды пота >59 ммоль/л и/или две вызывающие муковисцидоз мутации CFTR в *trans*² положении.

Термин «мутация» упоминается как «патогенный вариант», согласно базе данных CFTR-2 (<http://www.CFTR2.org>). Для мутаций, которые не описаны в базе данных CFTR-2, могут приниматься во внимание другие данные, в том числе библиографические данные и другие генетические базы данных (см. также пункт 4.6), при этом все они требуют подтверждения уровнем хлоридов пота.

4.3. Каковы минимальные стандарты для лабораторий, выполняющих потовый тест? [19]

- a. Забор пота опытным персоналом (минимум 150 потовых тестов в год) в соответствии с национальными или международными руководствами и при условии проведения регулярной (по меньшей мере ежегодной) независимой экспертизы.
- b. Использование коммерчески доступного оборудования, утвержденного для диагностического использования, в соответствии с национальными нормативными требованиями или стандартами ЕС, если местные стандарты отсутствуют.
- c. Внутренний контроль качества (обычно три образца) с допустимыми согласованными предельными значениями для хлоридов перед каждым анализом пота.
- d. Регулярное внешний контроль качества анализов в соответствии с национальными руководствами.
- e. Высокий показатель анализов QNS (количество недостаточно) свидетельствует о технических проблемах. Такая ситуация требует повторного обучения персонала, который проводит анализ пота.

4.4. Каковы диагностические стандарты потового теста?

- a. Количество пота должно указывать на адекватную скорость потовыделения (15 мкл для систем MacroductTM).
- b. Образец пота должен быть обработан сразу после сбора.
- c. Показатель хлоридов пота >59 ммоль/л подтверждает диагноз муковисцидоз.
- d. Показатель солей пота <30 ммоль/л делает диагноз муковисцидоза маловероятным. Однако специфические мутации, вызывающие муковисцидоз, могут быть связаны с показателем анализа пота ниже 30 ммоль/л. К ним относятся с.3718-2477C > T (3849 + 10kbC > T) и мутации, связанные с различными клиническими проявлениями, такими как с.617T > G (L206W), с.1040G > A (R347H), и с.3454G > C (D1152H) [21].
- e. Лица с пограничным уровнем хлоридов пота (30-59 ммоль/л) должны сделать повторный анализ пота и пройти дополнительное обследование в специализированном центре муковисцидоза,

² В редких случаях на одной хромосоме могут встретиться две мутации (конфигурация *in cis*). По этой причине важно проверить родительское происхождение мутаций, чтобы убедиться, что они находятся на отдельных хромосомах (*in trans*).

включая тщательное клиническое обследование и развернутый анализ мутаций гена CFTR [20].

4.5. Каковы минимальные стандарты для лаборатории, выполняющей анализ на обнаружение мутаций в гене CFTR?

- a. Лаборатория должна иметь возможность надежно извлекать ДНК из высушенных образцов каплей крови, цельной крови (ЭДТА) или буккальных мазков.
- b. Образцы следует анализировать еженедельно, не допуская длительных задержек.
- c. Лаборатория должна участвовать в программе внешних проверок качества и проходить сертификацию не реже раза в год.
- d. Первичная лаборатория должна быть способна предоставить ограниченную панель CFTR мутации в качестве отправной точки, чтобы распознавать как минимум один аномальный аллель у >96% лиц с муковисцидозом из местной популяции [22].
- e. Когда распознается только одна мутация, расширенный анализ ДНК экзона (секвенирование гена) должен быть доступен в первичной лаборатории или во вторичной лаборатории для обнаружения редких мутаций, при этом следует искать крупные делеции или дубликации. Предрасположенность к заболеванию в случае вариантов, обнаруженных секвенированием ДНК, должна быть проверена с помощью базы данных CFTR-2.
- f. Об обнаружении новых мутаций или вариантов следует сообщать в специализированные базы данных для облегчения интерпретации вариантов с неизвестной клинической значимостью.

4.6. Какая мутация является клинически значимой при муковисцидозе?

- a. Мутация, вызывающая муковисцидоз, — это мутация, которая вызывает данное заболевание при обнаружении *in trans* с известной вызывающей муковисцидоз мутацией [23]. Диагноз муковисцидоз подтверждается у пациентов с двумя вызывающими муковисцидоз мутациями, обнаруженными *in trans* и классифицированными в базе данных CFTR-2 (<https://www.CFTR2.org>) или другой соответствующей информационной базе. Однако отсутствие двух мутаций, вызывающих муковисцидоз, после расширенного тестирования ДНК при наличии типичных клинических или лабораторных признаков заболевания или аномальных биоанализов CFTR (см. пункт 4.10) не исключает наличие муковисцидоза.
- b. Пациенты с «мутациями с варьирующимися клиническими последствиями» должны пройти дополнительное обследование в специализированном центре муковисцидоза. К таким случаям относятся мутации, которые приводят либо к муковисцидозу, либо к CFTR-обусловленным заболеваниям, например, к диффузным бронхоэктазам, врожденному двустороннему отсутствию семявыносящего протока (CBAVD), рецидивирующему/хроническому идиопатическому панкреатиту.

- c. Носители мутаций с неподтвержденными или неясными клиническими последствиями также должны пройти дополнительное обследование в специализированном центре муковисцидоза.

4.7. Каковы минимально приемлемые стандарты организации помощи при сообщении о диагнозе муковисцидоз симптоматическому пациенту?

- a. Врач-специалист по муковисцидозу должен оперативно сообщить о положительном результате диагностического теста на муковисцидоз (в идеале в течение 24 часов после получения результата анализа пота).
- b. Пациент или родитель/опекун должен получить четкую письменную и устную информацию о болезни и доступ к электронным средствам информации службы здравоохранения/национальной организации пациентов. Кроме того он должен получить контактные данные соответствующего центра муковисцидоза (в соответствии со стандартами лечения для первично диагностированного случая муковисцидоза в каждой конкретной стране).
- c. Пациенту должна быть предложена генетическая консультация и даны контакты для получения клинических и генетических услуг. Это способствует первичной и вторичной профилактике муковисцидоза в затронутых диагнозом семьях, в том числе среди родственников с повышенным риском заболевания.
- d. Не позднее чем через неделю после постановки диагноза необходимо организовать визит к профильному специалисту по муковисцидозу и в центр муковисцидоза. Необходимо предоставить контактные данные центра муковисцидоза.
- e. Следует рекомендовать пациентам и родителям/опекунам дополнительные источники информации, в том числе веб-ресурсы.
- f. Во время первого диагностического визита пациент и родители/опекуны должны получить информацию о модели будущей клинической помощи.
- g. Пациент и родители должны получить информацию (в том числе контактные данные) о соответствующей национальной организации пациентов с муковисцидозом.

4.8. Каковы минимальные стандарты наблюдения и оказания помощи первично диагностированному пациенту?

Пациент с диагнозом муковисцидоз должен иметь непосредственный доступ к специализированному центру муковисцидоза, где есть многопрофильная команда, способная обеспечить оказание помощи в соответствии со стандартами ECFHS.

4.9. Каковы минимальные стандарты наблюдения и оказания помощи пациентам с симптомами, характерными для муковисцидоза, и пограничными потовыми пробами? [17]

- a. Пациент с симптомами, характерными для муковисцидоза, с концентрацией хлоридов пота между 30 и 59 ммоль/л и с одной мутацией или отсутствием мутаций, вызывающих муковисцидоз, должен

получить доступ в специализированный центр муковисцидоза для соответствующего обследования. Важно, чтобы оказание помощи таким пациентам носило долгосрочный характер. Пациент может наблюдаться и в другом медицинском учреждении — при условии, что оно сотрудничает со специализированным центром муковисцидоза.

- b. Необходимо провести вспомогательные анализы для выявления экзокринной недостаточности поджелудочной железы (определение панкреатической эластазы в стуле), CBAVD у мужчин, поражения легких или синуса и выявления аномалии ионного канала (см. пункт 4.10).
- c. Такие пациенты должны находиться под наблюдением для своевременного выявления любых осложнений и получать соответствующую терапию.

4.10. Должен ли пациент с неясным диагнозом проходить биологические тесты на выявление нарушения функции гена CFTR (измерение разности назальных и кишечных потенциалов)? [24]

Пациенты с неясным диагнозом должны проходить обследование в специализированном центре муковисцидоза.

В случае промежуточных результатов потового теста следует назначить дополнительные электрофизиологические обследования (разность назальных потенциалов и измерение тока короткого замыкания в биоптате кишки), если такие исследования доступны. Анализы необходимо проводить в центре с большим опытом выполнения процедур такого рода.

5. Лечение болезни легких

Феликс Ратъен (Канада), Патрик Фламе (США), Алан Смит (Великобритания).

Ожидаемая продолжительность жизни при муковисцидозе существенно увеличилась за последние сорок лет [25]. Тем не менее, большинство пациентов с муковисцидозом все еще умирают от дыхательной недостаточности [26], поэтому замедление прогрессирования заболевания легких является главной целью лечения муковисцидоза. Основная проблема муковисцидоза приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса, слизистым пробкам и вторичной инфекции с патогенами, такими как *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. Хроническая инфекция (с воспалением, вызванным нейтрофилами) перемежается с обострениями, после которых функция легких может не вернуться к изначальным уровням [27]. Кропотливое ежедневное лечение наряду с агрессивной тактикой лечения обострений жизненно необходимы для сохранения функции легких. Передовая практика в этой области обсуждается в этом разделе.

5.1. Следует ли лечить первичную или вновь возникшую бактериальную инфекцию *Pseudomonas aeruginosa*?

Без лечения первичная инфекция с *P. aeruginosa* переходит в хроническую форму, что вызывает ухудшение функции легких, ухудшение нутритивного статуса, рост числа легочных обострений и повыша-

ет смертность [28]. Нет четких руководств по поводу того, как быстро следует начинать эрадикационную терапию, но приступать к ней нужно незамедлительно (не позднее, чем через 4 недели после получения культуры с наличием роста). Существуют убедительные доказательства эффективности эрадикационной терапии *P. aeruginosa*, но ни один режим пока не продемонстрировал своих преимуществ по сравнению с остальными [29]. Варианты включают 28 дней раствора тобрамицина для ингаляции (TIS) и до 3 месяцев комбинации ингаляционного колистиметата и перорального ципрофлоксацина [30]. Эрадикация после лечения должна подтверждаться результатами бактериологического посева.

5.2. Каким образом лечить хроническую бактериальную инфекцию с *P. aeruginosa*?

При неэффективности эрадикационной терапии ставится диагноз хроническая инфекция, и назначается долгосрочная ингаляционная терапия антибиотиками [31]. Руководства США рекомендуют применять TIS каждый второй месяц для пациентов старше 6 лет с хронической инфекцией *P. aeruginosa*, независимо от степени заболевания легких, и продолжать такой курс бессрочно [32]. Хотя исследования для детей младше 6 лет не проводились, терапия в эквивалентных дозах рекомендуется и в этой возрастной группе. Разрешенный режим составляет 300 мг два раза в день в течение 28 дней, за которыми следует 28-дневный перерыв. Ингаляции сухого порошка тобрамицина (TOBI Podhaler™) продемонстрировали эквивалентную эффективность [33]. Азтреонам лизин для ингаляций [34] рекомендуется в качестве альтернативы как европейскими, так и американскими руководствами. Колистиметат (2 MU два раза в день) широко используется в Европе и теперь доступен также в виде сухого порошка [35]. Специалист-физиотерапевт должен рассказать о режиме и последовательности введения ингаляционных препаратов, а также ознакомить с различными методами проведения ингаляции.

5.3. Показана ли постоянная поддерживающая терапия для лечения других бактериальных инфекций?

Хотя отдельные пациенты могут использовать длительные курсы антибиотиков, в настоящее время нет убедительных доказательств в пользу длительной поддерживающей терапии для бактерий, отличных от *P. aeruginosa*.

5.4. Показана ли профилактическая антибактериальная терапия?

Назначение флуклоксациллина в первые годы жизни с профилактической целью, чтобы предотвратить заражение *Staphylococcus aureus*, одобрено руководствами в некоторых странах и рекомендовано в других, однако его использование остается спорным [30]. Нет доказательств, подтверждающих эффективность профилактического лечения для других видов бактерий.

5.5. Является ли физиотерапия/ кинезитерапия важным компонентом постоянной поддерживающей терапии, и есть ли у какой-либо формы очищения дыхательных путей преимущества перед другими?

Физиотерапия/ кинезитерапия грудной клетки для очищения от мокроты дыхательных путей одобрена в руководствах Великобритании [36] и США [37] и должна быть доступна всем пациентам с муковисцидозом. Недавнее прямое сравнительное исследование [38] показало, что традиционное положительное давление при выдохе (PEP) предпочтительней, чем высокочастотная осцилляция грудной клетки (которая проводится на дорогостоящем оборудовании). Однако в большинстве случаев имеется мало доказательств в пользу преимуществ одного метода перед другим. Таким образом, метод очистки дыхательных путей подбирается индивидуально [39]. При назначении метода очищения дыхательных путей важны гибкость и учет предпочтений пациента [40]. Специалист-физиотерапевт по муковисцидозу должен досконально знать все методы, патофизиологию муковисцидоза, основания для применения альтернативных подходов и все противопоказания для конкретных методов лечения [39]. Упражнения и физическая активность должны быть неотъемлемой частью общего физиотерапевтического лечения каждого пациента с муковисцидозом независимо от возраста и тяжести заболевания. Снижение толерантности к физической нагрузке связано со снижением функции дыхания и выживаемости [41].

5.6. Каковы важные компоненты лечения пациентов во время эпизодов клинического ухудшения?

5.6.1. Ранняя диагностика и лечение

Прогрессирование заболевания легких при муковисцидозе характеризуется периодами стабильности и промежуточными эпизодами клинического ухудшения, которые называют легочными обострениями (ЛО). Не существует согласованного определения ЛО, но важно быстро выявлять такие эпизоды и назначать лечение. Пациенты, которые заметили у себя изменение симптомов, которое может свидетельствовать о ЛО, должны немедленно обратиться в специализированный центр. Комплекс диагностических средств, необходимых для оценки ЛО, включает измерение функции легких, микробиологические исследования и радиологические тесты. Лечение ЛО обычно требует применения антибиотиков, которые вводятся перорально, в виде ингаляции и/или внутривенно. Если пациент нуждается в госпитализации для внутривенной антибактериальной терапии, важно сделать это безотлагательно.

5.6.2. Многопрофильное лечение

Лечение обострений муковисцидоза зависит не только от антибиотикотерапии и требует многодисциплинарного подхода. Пациентов должен регулярно осматривать специалист-физиотерапевт, который при необходимости будет корректировать очищение дыхательных путей и оптимизировать схемы ингаляционной терапии.

У пациентов во время ЛО зачастую снижен аппетит и им необходимо более калорийное питание из-за повышенных метаболических потребностей. Чрезвычайно важно, чтобы они имели доступ к

специалисту-диетологу. Внутривенные антибиотики следует выбирать с помощью фармацевта и специалиста по инфекционным заболеваниям/микробиолога.

5.6.3. Антибактериальные режимы

Фармакокинетика антибиотиков различается у пациентов с муковисцидозом и без него, и дозы антибиотиков необходимо корректировать в соответствии с руководствами по конкретным заболеваниям (включая повышенные дозы в некоторых случаях) [42]. Для *P. aeruginosa* рекомендуется комбинация двух или более антибиотиков и, хотя сведений о выборе антибиотиков и оптимальной продолжительности лечения недостаточно, 14 дней внутривенного введения являются обычным курсом [43]. Некоторые пациенты нуждаются в более длительной терапии, и решение о ее продолжительности должно приниматься с учетом медицинских показаний, а не ресурсов и расходов. В отдельных случаях применяется внутривенная антибактериальная терапия на дому, но программа ухода на дому должна гарантировать, что план лечения будет включать все аспекты, описанные выше. Поэтому стандартом для большинства пациентов, которым требуется внутривенная антибактериальная терапия, остается стационарное лечение.

5.6.4. Оценка ответа на терапию

Важно контролировать функцию легких в начале и в конце лечения ЛО, чтобы принимать решения о лечении и его продолжительности. Несмотря на интенсивное лечение, у 25% пациентов с ЛО, которым необходима внутривенная антибактериальная терапия, сохраняется сниженная функция легких [27], что говорит о необходимости поддерживающей терапии для предотвращения обострений.

5.7. Какие виды длительной терапии рекомендуются для поддержания здоровья легких?

Всесторонний обзор этой темы выходит за рамки настоящего документа и доступен в другом месте [32, 44]. Очищение дыхательных путей, физическая активность и поддерживающее питание являются важными компонентами поддержания здоровья легких; здесь же речь идет только о медикаментозной терапии.

5.7.1. Муколитики

Единственным средством, уменьшающим количество слизи, которое доказало свою эффективность при муковисцидозе, является дорназа альфа. Исследования показали улучшение функции легких и снижение числа ЛО у пациентов независимо от тяжести заболевания [45]. Недавние результаты анализа большой базы данных свидетельствуют о том, что дорназа альфа замедляет снижение функции легких [46]. Этот эффект исчезает при прекращении лечения, поэтому поддерживающая терапия должна быть длительной. Другие муколитики, такие как N-ацетилцистеин, не доказали свою эффективность у пациентов с муковисцидозом [47].

5.7.2. Гидратационная терапия

Дыхательные пути при муковисцидозе обезвоживаются, и увеличение количества жидкости на

поверхности дыхательных путей может осуществляться с помощью осмотических агентов, которые называются гидрататорами. Механизм действия отличается от механизма дорназы альфа, и оба подхода являются взаимодополняющими. Гипертонический солевой раствор и маннитол доступны в виде ингаляционных препаратов в Европе. Гипертонический солевой раствор (7%) снижает частоту ЛО и значительно улучшает функцию легких, что подтверждается данными систематического обзора [48]. Гипертонический солевой раствор в настоящее время используется многими пациентами с умеренным и тяжелым поражением легких и одобрен различными руководствами [32]. Маннитол был представлен совсем недавно, он улучшает функцию легких [49, 50]. Препарат доступен в сухом порошкообразном виде, что сокращает время терапии. Оба препарата действуют в качестве раздражителей и требуют предварительного применения бронходилататора и предварительного тестирования переносимости.

5.7.3. Антибиотикотерапия

Инфекции дыхательных путей при муковисцидозе подразделяются на ранние, рецидивирующие и хронические. Эта схема применима как к *P. aeruginosa* (см. пункт 5.1), так и к другим бактериям. Доказано, что если эрадикация не увенчалась успехом, и инфекция *P. aeruginosa* переходит в хроническую форму, эффективна ингаляционная антибиотикотерапия, которая снижает число легочных обострений, улучшает функцию легких и смягчает респираторные симптомы [31] и поэтому является частью стандартов лечения [30, 32]. Ингаляционные антибиотики назначаются в режиме долгосрочной поддерживающей терапии одним препаратом либо несколькими чередующимися антибиотиками. Чередование различных антибиотиков используется и у тех пациентов, состояние которых ухудшается при длительном отсутствии антибиотиков, хотя данные об эффективности этого подхода ограничены. Преимущества лечения перевешивают риски, связанные с развитием противомикробной резистентности, которая зачастую преодолевается высокими концентрациями топических антибиотиков.

5.7.4. Макролиды

Макролиды подходят для пациентов с муковисцидозом, вероятно, из-за одновременного воздействия на инфекцию и воспаление. Хотя они не оказывают одновременного воздействия на *P. aeruginosa*, есть данные о том, что они воздействуют на микроорганизмы в биопленке, которая формируется при хронической инфекции *P. aeruginosa*. Доказано, что поддерживающая терапия азитромицином улучшает функцию легких и уменьшает число ЛО у хронически инфицированных пациентов [51] и поэтому является частью рекомендуемого лечения [32]. Снижение ЛО также наблюдалось у пациентов младшего возраста, не инфицированных *P. aeruginosa* [52]. При этом остаются открытыми вопросы об продолжительности этого эффекта и возможном влиянии на индуцирование резистентности других бактерий.

5.8. Является ли воспалительный процесс в дыхательных путях мишенью длительной поддерживающей терапии, и как его следует лечить?

Воспаление является значимым компонентом заболевания легких при муковисцидозе. Воспаление дыхательных путей при муковисцидозе протекает с преобладанием нейтрофилов, и такие противовоспалительные препараты общего действия как кортикостероиды, как системные, так и ингаляционные, не доказали эффективность у пациентов с муковисцидозом за рамками лечения сопутствующей астмы. Высокие дозы ибупрофена уменьшают снижение функции легких у педиатрических пациентов с сохраненной функцией легких [53]. Лечение требует контролировать уровень препаратов, и, несмотря на многообещающие данные, не получило широкого применения. Другие виды противовоспалительного лечения находятся в стадии изучения, пока не подкреплены достаточными доказательствами и не могут применяться для клинической помощи.

5.9. Терапия CFTR-модуляторами — какие виды лечения направлены на основную аномалию при муковисцидозе?

Современные методы лечения в значительной степени устраняют симптомы, вызванные дефектным геном, в то время как CFTR-фармакотерапия направлена на увеличение экспрессии белка на поверхности клетки или улучшение его функции с помощью медикаментов [32]. Потенциально эта стратегия лечения может изменить или даже остановить патологический процесс. В настоящее время изучается несколько препаратов, предназначенных для определенных классов CFTR-нарушений; на сегодняшний день два из них продемонстрировали клиническую эффективность. Ивакафтор, CFTR-потенциатор, изначально изученный у пациентов с гейтинг-мутацией G551D, продемонстрировал усиление ионного транспорта, проявившееся в уменьшении концентрации хлоридов пота, а также улучшил такие клинические показатели как функция легких и частота ЛО [54]. Более позднее исследование, включавшее пациентов с другими гейтинг-мутациями, подтвердило эти положительные результаты [55]. Масштаб эффективности изменения функции легких превысил наблюдаемый эффект от всей остальной медикаментозной терапии, доступной для пациентов с муковисцидозом на сегодняшний день. Хотя гейтинг-мутации встречаются только у <5% пациентов по всему миру, клинические исследования ивакафтора демонстрируют потенциальное влияние CFTR-фармакотерапии. Для пациентов с гейтинг-мутациями одобренный регулирующий органами ивакафтор следует рассматривать как часть стандарта терапии. Ивакафтор также продемонстрировал эффективность при наличии мутаций с остаточной функцией CFTR [56]. Было доказано, что лумакафтор, корректор внутриклеточного трафика CFTR, в сочетании с потенциатором ивакафтором, улучшает функцию легких и уменьшает ЛО у пациентов, гомозиготных для наиболее распространенной мутации (508del) [57]. Первоначальные исследования включали пациентов 12 лет и старше,

но положительный эффект лечения отмечался также у детей 6-11 лет [58]. Хотя наблюдаемый эффект лечения был менее выражен, чем у ивакафтора при гейтинг-мутациях, эта терапия должна быть доступна в качестве варианта лечения для пациентов с 508del/508del генетическим вариантом.

5.10. Как следует лечить грибковые инфекции и тяжелые/рецидивирующие аллергические бронхолегочные аспергиллезы (АВРА)?

АВРА является хорошо изученным осложнением у пациентов с муковисцидозом и должен приниматься во внимание для любого пациента с клиническим ухудшением, не отвечающим на антибиотикотерапию [30]. Диагностические тесты включают кожные аллергопробы, измерение сывороточного IgE и IgG, специфичных для *Aspergillus*, и сывороточных преципитинов для *Aspergillus*. Эти тесты должны проводиться во всех учреждениях, специализирующихся на лечении муковисцидоза. Лечение проводится с помощью перорального преднизолона плюс/минус противогрибковая терапия [30].

Aspergillus fumigatus и другие грибы часто встречаются в мокроте пациентов с муковисцидозом. У большинства этих пациентов АВРА не развивается, а значение грибов в отсутствие АВРА при муковисцидозе не совсем ясно. Более свежие данные показывают, что *A. fumigatus* может действовать как патоген, по крайней мере у некоторых пациентов с муковисцидозом [59]. Таким образом, анализ культур на наличие грибов должен быть доступен для пациентов с муковисцидозом.

5.11. Как следует контролировать заболевание легких?

- Для оценки и обсуждения всех аспектов лечения муковисцидоза требуется многопрофильная группа.
- Регулярный мониторинг включает в себя анализ методов очищения дыхательных путей (кинезитерапии) и ингаляционной техники, и контроль приверженности к терапии (см. пункт 9.4).
- Клиническое обследование следует проводить не реже одного раза в 3 месяца, а также при симптоматическом ухудшении [60].
- Поскольку инфекция дыхательных путей является основным фактором заболевания легких при муковисцидозе, посев культур дыхательных путей следует проводить при каждом посещении клиники [30].
- Микробиологическое исследование требует использовать соответствующие питательные среды для выделения основных этиологически значимых патогенов при муковисцидозе, чтобы идентифицировать все значимые микроорганизмы.
- Лечение CFTR-модуляторами требует контроля безопасности, который включает проверки функции печени как наиболее часто встречающегося лабораторного отклонения, обследования по поводу катаракты у детей, и отслеживание возможного взаимодействия препаратов.

- Тестирование функции легких проводится для коррекции терапии и осуществляется при каждом посещении клиники начиная с возраста, в котором пациенты способны сотрудничать с врачом (обычно старше 5 лет) [60]. В настоящее время разрабатываются тесты для детей младшего возраста. Регулярное тестирование функции легких должно включать спирометрию, выполняемую в соответствии с критериями ATS/ERS [61], кроме того тестирование должно проводиться до и после применения бронходилататора.
- Рентгенограммы грудной клетки делаются в большинстве центров муковисцидоза ежегодно, а также в периоды клинического ухудшения. Также должны быть доступны другие методы визуализации, в том числе КТ высокого разрешения, которые в некоторых центрах муковисцидоза используются в плановом порядке.

6. Питание и метаболические осложнения

Анне Мюнк (Франция), Сара Джейн Шварценберг (США), Сью Вулфе (Великобритания).

Нутритивный статус при муковисцидозе имеет непосредственную связь с функцией легких и выживаемостью [62]. Обеспечение нормального роста у детей и адекватного нутритивного статуса во взрослой жизни — это основные цели команды по муковисцидозу.

6.1. Каковы целевые показатели нутритивного статуса пациентов с муковисцидозом?

Младенцы и дети должны расти нормально, при этом младенцы достигают нормальных показателей процентилей веса и роста, схожих с популяцией без диагноза муковисцидоз, к двум годам. Дети старшего возраста и подростки должны расти как здоровые сверстники, чтобы достичь 50-го перцентиля индекса массы тела (ИМТ). У взрослых абсолютный ИМТ должен поддерживаться выше 20 кг/м², в идеале 22 кг/м² (женщины) и 23 кг/м² (мужчины). Все пациенты должны иметь нормальный уровень содержания жирорастворимых витаминов и микроэлементов. Необходимо контролировать уровень содержания незаменимых жирных кислот, если такой анализ доступен. Руководящие принципы оценки и контроля нутритивного статуса были опубликованы ранее [5, 13, 63-71].

6.2. Как контролировать нутритивный статус при обычном лечении?

До тех пор пока рост не остановится, при каждом посещении больницы следует измерять вес (кг), рост (м) и окружность головы (см) (до 2 лет). У взрослых рост следует измерять ежегодно. Измерения необходимо преобразовывать в ИМТ (старше 2 лет) и сравнивать с национальными нормами. Особое внимание нужно уделять детям 1-3 лет и подросткам из-за ускоренного роста. Уровень жирорастворимых витаминов следует проверять не реже раза в год, чтобы выявить дефицит или избыток на раннем этапе [13, 60, 63-70, 71-73].

6.3. Как определять экзокринную недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ) и адекватную заместительную терапию препаратами ферментов поджелудочной железы?

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы требует подтверждения. Коэффициент абсорбции жиров (КАЖ) остается «золотым стандартом», но является слишком трудоемким.

Анализ фекальной панкреатической эластазы-1 (FE1) представляет собой простой и надежный маркер начиная с двухнедельного возраста при отсутствии жидкого стула.

Пациенты с сохранной функцией поджелудочной железы должны проходить ежегодное контрольное обследование FE1 в младенчестве и детстве, а также в периоды задержки в развитии, при потере веса или диарее.

Адекватность заместительной ферментной терапии препаратами поджелудочной железы (ЗФТППЖ) определяется клинически, с помощью контроля нутритивного статуса, признаков и симптомов мальабсорбции, а также при плохом наборе веса на фоне чрезмерного аппетита. Избыточные дозы панкреатических ферментов могут вызывать боли в животе и запоры. Рекомендации по тестированию ЭНПЖ и дозированию ферментов доступны [13, 63-65, 67-70, 74].

6.4. Каковы основные стратегии профилактики нарушений нутритивного статуса?

Центры муковисцидоза должны быть ознакомлены с рекомендациями по возрастным диетам, которые корректируются диетологами со специализацией в области муковисцидоза [5, 13, 60, 63-68, 70, 74-77]. В их число входят:

- Обследование ЭНПЖ и назначение ЗФТППЖ.
- Выбор подходящей диеты, которая должна содержать значительное количество жиров.
- Коррекция поведения — чтобы помочь пациенту испытывать удовольствие от приема пищи.
- При необходимости — получение дополнительного натрия, при этом особого внимания требуют младенцы, выявленные при скрининге новорожденных.
- Дополнительное назначение жирорастворимых витаминов по результатам лабораторных исследований.
- Женщины с муковисцидозом, которые планируют беременность, должны получить консультацию по улучшению нутритивного статуса перед зачатием [75].

6.5. Какие факторы следует оценивать у пациентов с замедленным ростом?

Обследование должно проводиться в случае потери массы, снижении массы тела или процентили длины/роста (младше 2 лет), снижения процентили ИМТ согласно возрасту и полу (старше 2 лет), плохого линейного роста (младше 18 лет) или снижения ИМТ (старше 18 лет). Раннее вмешательство имеет

важное значение для предотвращения значительной потери массы тела или роста. Причины нарушения питания выявляются с помощью тщательного обследования и мультидисциплинарного подхода. Возможные причины: недостаточное потребление пищи, избыточные потери питательных веществ со стулом (неадекватная ЗФТППЖ или несоблюдение правил приема ферментов), инфекция *Giardia*, целиакия, гиперкатаболизм из-за заболевания легких, рвота или гастропарез, гликозурия и психологические последствия муковисцидоза [13, 63-65, 67-70, 74].

6.6. Каковы варианты дополнительного лечебного питания?

Вмешательство следует пробовать поэтапно в течение ограниченного периода времени или до тех пор, пока не улучшится нутритивный статус — с учетом степени его нарушения и возраста пациента. Не тратьте слишком много времени на одну стратегию, если она не приносит результатов.

- Предварительные указания. Более строгое соблюдение диеты и рекомендаций по натрию и ферментам, поведенческое вмешательство для коррекции проблем при кормлении младенцев и детей младшего возраста [78] или мотивационные беседы с пациентами старшего возраста.
- Умеренное снижение нутритивного статуса. Для повышения калорийности в течение ограниченного времени следует использовать питательные пероральные добавки, которые могут временно заменять еду для пациентов. В этом случае могут пригодиться временные назогастральные (НГ)/назокишечные (НК) зонды для кормления.
- Выраженное снижение нутритивного статуса. Энтеральное питание через НГ зонды или гастростомические трубки обычно улучшает и поддерживает состояние пациента с муковисцидозом.
- Другие виды лечения: ципрогептадин и гормон роста не входят в стандартную схему лечения. Парентеральное питание применяется, только если энтеральное питание невозможно или не дает результатов.
- Реабилитация с помощью нутритивной поддержки может занять 3-6 месяцев, поэтому если пациенту предстоит операция (например, трансплантация), следует начать восстановительный курс заблаговременно [63-65, 69, 70, 76].

6.7. Когда и как проводится скрининг на сахарный диабет?

Начиная с 10 лет все пациенты с муковисцидозом без установленного диагноза диабет/ диабет, связанный с муковисцидозом (ДСМВ), включая тех, у кого может быть гестационный диабет, должны ежегодно проходить скрининг в период клинической стабильности на базе стандартного протокола ВОЗ. Отклонения, выявленные в ходе единичного орального глюкозотолерантного теста, должны быть подтверждены повторным тестом. Некоторые центры в процессе диагностики используют непрерывный мониторинг

уровня глюкозы [79, 80]. Дополнительную информацию можно найти в опубликованных руководствах. Опубликованные руководства [81-83] предполагают проведение более частого скрининга с замером уровня глюкозы после приема пищи и/или ОГТТ в следующих случаях: обострение легочного заболевания, начало приема глюкокортикоидов, энтеральное кормление через зонд, планирование беременности, период беременности, плановая трансплантация органов и наличие симптомов диабета.

6.8. Каково современное лечение диабета, связанного с муковисцидозом (ДСМВ)?

Лечение пациентов с ДСМВ должно соответствовать стандартам помощи всеми пациентам с диабетом; особые требования к лечению пациентов с муковисцидозом приведены ниже [81-83].

Пациенты с ДСМВ должны лечиться у специалистов многопрофильной команды, имеющей опыт работы с ДСМВ, и при этом поддерживать контакт и консультироваться с командой по муковисцидозу. Рекомендуются лечить ДСМВ инсулином, а не пероральными диабетическими препаратами. Контроль глюкозы требует дополнительных усилий во время обострений легочного процесса, когда приходится чаще проверять уровень сахара и повышать дозы инсулина. Рекомендации по питанию пациентов с муковисцидозом применимы и к пациентам с ДСМВ. Изменение потребления калорий, жиров, белков или соли в результате диагностики диабета не допускается. Мониторинг осложнений ДСМВ аналогичен мониторингу других форм диабета. Следует внимательно следить за пациентами с муковисцидозом при нарушении толерантности к глюкозе (НТГ), особенно когда они болеют, поскольку им время от времени может потребоваться инсулиновая терапия [79].

6.9. Нужно ли проводить скрининг пациентов на заболевание костей при муковисцидозе, и если да, то каким образом? Какие факторы помогают предупредить снижение минеральной плотности костной ткани?

Низкая минеральная плотность костной ткани (МПКТ) является распространенным осложнением у подростков и взрослых пациентов и может возникать у детей при ухудшении клинического состояния. В случае снижения МПКТ в возрасте от восьми до десяти лет рекомендуется проведение планового скрининга с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA), как указано в опубликованных руководствах [84-86].

Центры должны быть осведомлены, какие факторы, способствуют снижению МПКТ при муковисцидозе, и каким образом можно снизить эти риски. Основными факторами риска являются легочные инфекции, плохой режим питания, недостаток весовой нагрузки, замедленное половое созревание, лечение глюкокортикоидами, гипогонадизм, а также дефицит витамина D, кальция и витамина К [84-86].

6.10. Каково современное лечение снижения минеральной плотности костной ткани?

Следует минимизировать известные факторы риска и оптимизировать потребление кальция и витамина D для улучшения здоровья костей. Вопрос о применении бисфосфонатов решается в индивидуальном порядке с учетом минеральной плотности костной ткани, малотравматичных переломов в анамнезе и трансплантационного статуса [84-86].

7. Лечение осложнений

Гэрри Хейерман (Нидерланды), Барри Плант (Ирландия), Джиованни Таччетти (Италия).

7.1. Легочные осложнения:

У пациентов с муковисцидозом могут развиваться различные осложнения, которые встречаются повсеместно, хотя и не очень часто. Центр муковисцидоза должен быть хорошо подготовлен к лечению таких пациентов. Ниже изложены стандарты диагностики и лечения этих осложнений, и перечислены ресурсы с дополнительными рекомендациями.

7.1.1. Каков наилучший способ лечения пневмоторакса у пациентов с муковисцидозом?

Пневмоторакс — это осложнение, которое чаще встречается у пациентов с тяжелой обструктивной формой заболевания дыхательных путей [87]. Центр муковисцидоза должен всегда подозревать наличие этого осложнения у пациентов с острой болью в грудной клетке и одышкой и быть готовым поставить диагноз с помощью радиологических исследований (рентген грудной клетки, КТ грудной клетки). Опубликованы руководства по лечению [88]; центр должен быть готов оказать базовую медицинскую помощь (плевральная дренажная трубка, купирование боли). Для пациентов, которые нуждаются в более сложных процедурах (например, видеоассистированная торакальная хирургия), в центре должна существовать согласованная процедура направления пациентов в отделение торакальной хирургии, где также могут потребоваться дополнительные новые стратегии [89].

7.1.2. Каков наилучший способ лечения гемоптизиса у пациентов с муковисцидозом?

Гемоптизис — это распространенное осложнение, имеющее разную степень тяжести — от скудного до обширного (определяется как >240 мл/сутки или >100 мл/сутки в течение нескольких дней) [90]. Опубликованы руководящие принципы лечения [88]. Центр должен четко проинструктировать пациента и его родственников, когда звонить, если происходит кровохарканье, и должен быть готов оказать рекомендуемую медицинскую помощь. При сильном кровотечении центр должен иметь доступ к интервенционной радиологии (например, эмболизация бронхиальной артерии) и/или торакальной хирургии.

7.1.3. Каков наилучший способ лечения дыхательной недостаточности у пациентов с муковисцидозом?

Естественный процесс развития болезни легких при муковисцидозе — это обструкции дыхательных

путей на более поздней стадии и в конечном итоге — дыхательная недостаточность. Центр должен уметь распознать наступление этой стадии и провести обсуждение вопроса о трансплантации легких и о других передовых рекомендациях (см. раздел 8). На поздних стадиях заболевания следует оценить потребность пациента в дополнительной подаче кислорода (объем форсированного выдоха за 1 секунду <40%) как в состоянии покоя, так и при физической нагрузке [76]. Вентиляционная поддержка (например, неинвазивная вентиляция) должна осуществляться в соответствии с пожеланиями пациента о снижении одышки [60]. Центр должен иметь возможность оценить симптомы и необходимость применения опиатов для облегчения одышки и болей на поздней стадии болезни [91-93].

7.2. Осложнения со стороны печени и поджелудочной железы

7.2.1. Каков наилучший способ лечения заболевания печени у пациентов с муковисцидозом?

Многие пациенты с недостаточностью поджелудочной железы (НПЖ) при муковисцидозе имеют признаки заболеваний печени разной степени тяжести — от легкой формы билиарного фиброза до цирроза в конечной стадии. Связанное с муковисцидозом заболевание печени (CFLD) представляет собой билиарный цирроз, который обычно проявляется в возрасте до 20 лет и может привести к портальной гипертензии и печеночной недостаточности [94]. Центр должен контролировать всех пациентов с помощью физикального осмотра и периодического анализа ферментов печени.

Рекомендации по использованию УЗИ и применению урсодезоксихолевой кислоты («Урсо»), а также основания для биопсии печени доступны в опубликованных руководствах [94-97].

Пациентов с портальной гипертензией следует направить на консультацию к гастроэнтерологу/гепатологу для проведения скрининга, эндоскопии и лечения осложнений легочной гипертензии. Регулярное лечение пациентов с циррозом при муковисцидозе должно включать иммунизацию против вирусов гепатита А и В, исключение приема НПВС и гепатотоксичных веществ (например, алкоголя) и контроль функционального состояния печени (коагуляция, альбумин).

Недавно были представлены модуляторы и корректоры CFTR. Ивакафтор и комбинация лумакафтор/ивакафтор могут вызывать печеночную недостаточность. При наличии заболевания печени дозировка этих препаратов требует корректировки [98]. Центр должен иметь подготовленный путь для направления на программу трансплантации печени для пациентов с поздней стадией заболевания печени, которое ведет к печеночной недостаточности.

7.2.2. Каков наилучший способ лечения холелитиаза у пациентов с муковисцидозом?

Холелитиаз может протекать бессимптомно [99]. Специалисты центра должны подозревать этот диа-

гноз при обследовании пациента с неспецифической абдоминальной болью и тошнотой. Центр должен иметь доступ к ультрасонографии и HIDA-сканированию (холесцинтиграфии) для обследования желчного пузыря. При наличии симптомов желчнокаменной болезни урсодезоксихолевая кислота является неэффективной, и обычно требуется направление на консультацию к хирургу [100].

7.2.3. Каков наилучший способ лечения панкреатита у пациентов с муковисцидозом?

Панкреатит является менее распространенным осложнением при муковисцидозе, но может беспокоить некоторых пациентов без панкреатической недостаточности [101]. Рецидивирующий острый панкреатит на фоне муковисцидоза может привести к экзокринной недостаточности изначально сохранной поджелудочной железы. Одно из проявлений — неспецифические боли в животе, поэтому следует подозревать панкреатит при обследовании пациентов с рецидивирующей болью неизвестной этиологии, сопровождающейся тошнотой и рвотой. Центр должен иметь возможность провести стандартные лабораторные анализы (на амилазу, липазу) и диагностическую визуализацию (например, ультрасонографию, КТ или МРТ). Принципы лечения такие же, как при лечении панкреатита в отсутствие муковисцидоза. Тем не менее острый панкреатит приводит к серьезному обезвоживанию, что у пациентов с муковисцидозом требует пристального внимания к регидратации и контроля уровня электролитов. Недавно разработанные CFTR корректоры и потенциаторы могут играть определенную роль в лечении рецидивирующего панкреатита, поскольку стимулируют бикарбонатную и водную секрецию в поджелудочной железе [102].

7.3. Желудочно-кишечные осложнения

7.3.1. Каков наилучший способ лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у пациентов с муковисцидозом?

ГЭРБ часто встречается у пациентов с муковисцидозом, поражая более 36% [26]. Центр должен знать признаки и симптомы ГЭРБ и быть готовым обеспечить при необходимости соответствующее диагностическое обследование (импеданс и pH-пробу, эндоскопию верхних отделов пищеварительного тракта) и назначить лечение [103-107].

7.3.2. Каков наилучший способ лечения запоров у пациентов с муковисцидозом?

Запор развивается постепенно, начинаясь с сокращения частоты стула [108]. Он часто встречается у пациентов с муковисцидозом и может усугубляться с применением наркотиков. В большинстве случаев запор реагирует на гидратационную терапию, слабительные средства или лаксативы (например, полиэтиленгликоль). Клизмы используются редко [106, 107, 109].

7.3.3. Каков наилучший способ распознавания и лечения синдрома дистальной кишечной непроходимости (ДКН)?

Симптомы ДКН начинаются с острой боли в правом нижнем квадранте [108]. Полная и неполная ДКН описана [109]. Центр должен уметь распознать эти осложнения и иметь стандартные протоколы для диагностики и лечения на основе опубликованных рекомендаций [60, 107, 108, 110]. Пациенты могут отвечать на пероральную регидратацию в сочетании со слабительными препаратами, но для более тяжелых случаев может потребоваться в/в гидратация, назогастральная аспирация и клизмы. Пациентам, которые не отвечают на такие консервативные методы лечения, необходимо обратиться к гастроэнтерологу с опытом лечения ДКН. Заместительная терапия панкреатическими ферментами у таких пациентов с ДКН требует пересмотра [106, 107]. Запоздавшая госпитализация после появления начальных симптомов может привести к серьезным осложнениям. Медикаментозное лечение может не дать результатов только в случае полной ДКН. Хотя хирургическое вмешательство является крайней мерой [111], в центре должны быть хирурги, которые знают об этом осложнении муковисцидоза.

7.3.4. Каков наилучший способ предотвратить фиброзирующую колонопатию (ФК)?

Это довольно редкое осложнение. В настоящее время единственной четкой рекомендацией по предотвращению ФК является назначение соответствующей дозы ферментов поджелудочной железы, которую не следует увеличивать без четких показаний, при этом общая доза ферментов не должна превышать 10 000 липазных единиц/кг массы тела в сутки [112-115].

7.3.5. Каков наилучший способ лечения аппендикулярного мукоцеле?

Диагноз уточняется с помощью УЗИ [116]. При наличии симптомов выполняется аппендэктомия с резекцией краев аппендикса и резекцией кончика слепой кишки, чтобы избежать риска рецидива.

7.3.6. Каков наилучший способ лечения избыточного бактериального роста в тонком кишечнике (ИБРТК) у пациентов с муковисцидозом?

Диагноз ИБРТК следует подозревать, если у пациентов наблюдается диффузная или околопупочная боль в животе, чрезмерное газообразование в кишечнике, диарея, тошнота и мальабсорбция, несмотря на адекватную заместительную ферментную терапию. Риск выше у пациентов, которые прошли через хирургическое вмешательство на кишечнике или принимают наркотики. Несмотря на использование ряда неинвазивных процедур для диагностики, «золотого стандарта» методики выявления ИБРТК не существует [107, 117]. Рекомендуется ставить диагноз, назначая пробный курс метронидазола [118]. Лечение включает циклический прием пероральных антибиотиков, эффективных в ЖК-просвете, пре- и пробиотиков, слабительных и прокинетики [107]. Из-за различий в дизайне исследований и критери-

ях эффективности данные о влиянии пробиотиков на лечение ИБРТК являются недостаточными [119].

7.3.7. Каков наилучший способ лечения мекониевой непроходимости кишечника (МНК) у пациентов с муковисцидозом?

МНК — это неотложное состояние новорожденных, которое лучше разрешать в центре с опытом лечения муковисцидоза, где есть детский хирург, компетентный в области лечения МНК. Жизненно необходимо раннее направление в центр с экспертизой нехирургического и хирургического лечения данной патологии [120-122].

Осложненную МНК лечить тяжело и сложно, может потребоваться длительная госпитализация. При послеоперационном лечении может потребоваться консультация центра, компетентного в лечении короткого кишечника. МНК не предрасполагает к развитию ДКН, однако операции ДКН проводятся у детей с МНК чаще, чем у остальных [111].

7.3.8. Существует ли повышенный риск злокачественных новообразований ЖКТ у пациентов с муковисцидозом?

У пациентов с муковисцидозом злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта встречаются чаще, чем у здорового населения. Ряд исследований свидетельствует о повышенных годовых показателях заболеваемости колоректальным раком и перерождения аденоматозных колоректальных полипов в колоректальный рак [123-126]. Недавнее исследование показывает, что скрининг на колоректальный рак окупает затраты и должен проводиться начиная с 40 лет.

7.4. Другие осложнения

7.4.1. Каков наилучший способ предотвращения токсического воздействия лекарственных препаратов?

Лечение болезни легких при муковисцидозе может приводить к осложнениям, связанным с токсическим воздействием препаратов, особенно аминогликозидов (например, нефро-, ото- и вестибулярной токсичности) [128]. Взаимодействие препаратов, особенно после введения корректоров и модуляторов CFTR, вызывает осложнения, о которых следует знать и при возможности предотвращать их, корректируя дозы. Важно, чтобы в состав команды по муковисцидозу входил квалифицированный фармацевт. Центр должен использовать стандартные протоколы для мониторинга концентрации лекарственных препаратов в крови при назначении аминогликозидов и следовать рекомендуемой дозировке [30]. При назначении внутривенных (в/в) аминогликозидов следует избегать применения НПВС, чтобы предотвратить нефротоксичность. Центр должен проводить оценку ототоксичности с использованием аудиологического тестирования для пациентов с потерей слуха или звоном в ушах или в рамках рутинного обследования при скрининге. Центр также должен иметь доступ к специалисту с опытом проведения вестибулярного обследования.

7.4.2. Каков наилучший способ лечения нефролитиаза у пациентов с муковисцидозом?

Нефролитиаз распространен у пациентов с муковисцидозом [129]. Центр должен знать признаки и симптомы, связанные с нефролитиазом и быть готовым выявить этот диагноз с помощью анализа мочи и КТ-ВВП (внутриривенной пиелограммы). Следует выявлять метаболические расстройства, вызывающие образование камней в почках, учитывая высокую частоту кишечной гипероксалурии [130]. Пациенты с камнями в почках должны потреблять достаточно жидкости для поддержания высокого уровня диуреза и соблюдать низкооксалатную диету с высоким содержанием кальция [130, 131]. Центр должен иметь доступ к нефрологу, урологу и интервенционному радиологу на случай развития осложнений нефролитиаза.

7.4.3. Каков наилучший способ лечения артропатии у пациентов с муковисцидозом?

Артралгии являются распространенным симптомом у пациентов с муковисцидозом [26], но артропатия остается недостаточно изученной. Центр должен знать об этой проблеме. Может потребоваться лечение анальгетиками и противовоспалительными средствами. Глюкокортикоиды и антиревматические препараты, модифицирующие течение заболевания, можно рассматривать в рефрактерных случаях, проконсультировавшись с ревматологом, компетентным в лечении муковисцидоза [132].

7.4.4. Каков наилучший способ лечения синуситов у пациентов с муковисцидозом?

Хронический синусит с полипозом носа или без него распространен у пациентов с муковисцидозом и встречается уже в раннем детстве [26, 133]. Центр должен регулярно оценивать заболевание пазух носа и обеспечивать рекомендуемое лечение, учитывая тот факт, что синусит может стать источником инфекции нижних дыхательных путей [134]. Необходимо иметь возможность диагностического исследования (КТ пазух носа) и доступ к отоларингологу с опытом лечения синусита на фоне муковисцидоза. Недавно разработанные CFTR-корректоры и потенциаторы могут способствовать облегчению состояния при заболеваниях пазух носа [135].

7.4.5. Каков наилучший способ лечения аллергических заболеваний у пациентов с муковисцидозом?

За исключением АВРА (пункт 5.10) аллергические заболевания у пациентов с муковисцидозом встречаются не чаще, чем у остального населения, и лечатся так же, как и при отсутствии муковисцидоза. У пациентов может развиваться аллергическая реакция на антибиотики (особенно бета-лактамы), что повышает риск развития жизнеугрожающих реакций и может осложнять лечение пациентов с прогрессирующей болезнью легких, которые часто подвергаются воздействию парентеральных антибиотиков [136, 137]. Для повышения безопасности в начале лечения паци-

ентов из группы риска следует взвесить возможность госпитализации [138]. Центр должен знать признаки и симптомы возможных аллергических реакции на терапию и при необходимости прекратить лечение. Центр должен разработать протоколы для десенсибилизации с учетом рекомендаций аллерголога, если терапия важна и других вариантов лечения нет [137, 139-142]. Пациенты, которые самостоятельно вводят внутривенные антибиотики на дому, должны получить письменные инструкции по оказанию неотложной помощи в случае аллергических реакций [139].

7.4.6. Каков наилучший способ избежать осложнений, вызванных применением постоянных внутривенных (в/в) катетеров у пациентов с муковисцидозом?

Постоянный катетер следует устанавливать в соответствии с пожеланиями пациента, если существуют трудности при проведении внутривенной терапии. Центр должен иметь доступ к специалистам, имеющим опыт установки постоянных катетеров (например, катетеры средней линии, периферические центральные катетеры [PICC], имплантируемые катетеры Port-A-Cath). Доступ к постоянному катетеру должны иметь только специально обученные лица, которые соблюдают стандартизированные протоколы инфекционного контроля и ухода за катетером. Наиболее распространенные осложнения, вызванные применением катетеров, включают сосудистые проблемы (например, инфекция, тромбы, синдром верхней полой вены) [143-144]. Центр должен пристально следить за признаками и симптомами осложнений, связанных с применением катетеров, и иметь возможность провести надлежащее обследование, включая анализ крови, ультразвуграфию и контрастные рентгенологические исследования для выявления инфекций и окклюзии сосудов. Внутрисосудистые инфекции, связанные с катетером, следует лечить в соответствии с опубликованными рекомендациями [145, 146].

7.4.7. Каков наилучший способ лечения пациенток с муковисцидозом на фоне беременности?

Беременность может усложнить лечение женщины с муковисцидозом. При обследовании женщин детородного возраста в центре следует всегда задавать вопрос о возможной беременности, особенно при назначении дополнительных лекарств, противопоказанных беременным. Беременность на фоне муковисцидоза считается беременностью с повышенным риском из-за возможных легочных, нутритивных и метаболических осложнений. Такие пациентки должны наблюдаться у акушера с опытом ведения осложненных беременностей. Опубликованы рекомендации лечения беременных пациенток с муковисцидозом [75].

7.4.8. Каков наилучший способ лечения бесплодия у пациентов с муковисцидозом?

Женщины с муковисцидозом могут забеременеть, а при хорошей функции легких и питания — успешно выносить ребенка. Фертильность менее здоровых

женщин бывает снижена, и в случае предполагаемой неспособности забеременеть их следует направлять к репродуктологу. У большинства мужчин (98%) с муковисцидозом отмечается азооспермия, и они должны быть проинформированы об этом в соответствующем возрасте. Анализ спермы следует предлагать тем пациентам, которые интересуются своим состоянием. Пациенты должны получать надлежащие консультации о возможных вариантах зачатия, включая вспомогательные методы репродукции.

8. Трансплантация и вопросы, связанные с заключительным этапом жизни

Скотт Белл (Австрия), Алистейр Дафф (Великобритания), Су Мадж (Великобритания), Томас Вагнер (Германия).

Трансплантация — это признанный вид терапии на последней стадии болезни легких и печени у пациентов с муковисцидозом. Направление в службу трансплантации проходит с участием специалистов из команды по муковисцидозу, которая знает процессы, обеспечивающие успешную трансплантацию. Трансплантация как метод лечения подходит не для всех пациентов и может не осуществиться по различным причинам, в том числе из-за смерти в ожидании подходящих донорских органов. Эффективный уход на заключительном этапе жизни пациента крайне важен и требует внимания к общению, контролю симптомов и многодисциплинарного подхода к уходу, включая компетентность в сфере паллиативной помощи.

Результаты трансплантации легких для пациентов с муковисцидозом продолжают улучшаться, и показатели 10-летней выживаемости приближаются к 50% [147] и даже превышают этот уровень в отчетах одного центра [148]. Данные стандарты включают в себя ряд вопросов, касающихся оценки трансплантации и ухода на заключительном этапе жизни, которые освещены с учетом опубликованных данных и рекомендаций. Подробный обзор всех аспектов темы содержится в документе «Practical guidelines: Lung transplantation in patients with cystic fibrosis» («Практические рекомендации: трансплантация легких у пациентов с муковисцидозом»), подготовленном Европейской исследовательской группой по изучению муковисцидоза (ECORN-CF) [149] и в руководстве по уходу на заключительном этапе жизни ECFS [150].

8.1. Каковы решающие факторы для сроков включения в список на трансплантацию легких у пациентов с муковисцидозом?

Время проведения обследования и ожидания подходящих донорских легких варьируется, но может составлять более двух лет. Факторы, связанные с повышением смертности, и случаи, когда рекомендуется направление для рассмотрения вопроса о трансплантации [151]:

- Объем форсированного выдоха за 1 секунду ОФВ1 ≤ 30 % от расчетного показателя.
- Быстрое ухудшение состояния, особенно у женщин и молодых пациентов.
- Кислородная терапия по причине гипоксии.
- Гиперкапния.

- Частые обострения, которые плохо поддаются лечению внутривенными антибиотиками.

Следует взвесить более раннее направление для пациентов с рефрактерным пневмотораксом и рецидивирующим массивным кровотечением [152]. Повышение выживаемости, ограниченная доступность доноров и различия в схемах распределения органов привели к разработке прогностической модели смертности/выживаемости, которая помогает определить очередность при решении вопроса о трансплантации [153, 154]. При направлении на трансплантацию существует ряд помех, в том числе мнение врачей о ее целесообразности, проблемы прогнозирования сроков для принятия решения и социально-экономические факторы [155-157]. Сложности со определением сроков при направлении на трансплантацию требуют тесной связи со службой трансплантации. Кроме того такая связь помогает пациентам осмыслить сложную информацию и сделать осознанный выбор. Если оптимальные сроки направления конкретного пациента вызывают сомнения, лучше сделать выбор в пользу более раннего времени.

Жизненно важен регулярный и подробный обмен информацией со службой трансплантации, поскольку он позволяет регулярно обновлять информацию о прогрессировании заболевания у всех пациентов, которые находятся в списке ожидания. Недавний анализ данных реестра пациентов фонда муковисцидоза США, показал, что прогностическими факторами для отказа в направлении на трансплантацию являются старший возраст, низкий социально-экономический статус и выявление *B. sepsis* комплекса в посевах мокроты [155].

Оценка и определение очередности детей младшего возраста с муковисцидозом требует подробного обсуждения с командой трансплантологов с опытом работы в педиатрии [158]. Дети часто находятся в худшем клиническом состоянии перед трансплантацией, а после нее чаще подвержены инфекциям и заболеванию диабетом [159].

8.2. Какие клинические признаки повышают риск смертности пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации легких?

В первоочередном порядке на трансплантацию [152, 160, 161] направляются пациенты с муковисцидозом в случае:

- Кислородзависимой респираторной недостаточности.
- Хронической гиперкапнии.
- Гипертонии легких [162, 163].
- Снижении физического (нутритивного) статуса — особенно женщины.

Ограниченный пул доноров определяет количество возможных трансплантаций. Национальная политика оптимизирует эффективность распределения донорских органов по-разному, в зависимости от системы идентификации доноров и практической/географической логистики.

Приоритизация срочных случаев осуществляется на национальном уровне [164, 165]. Агрессивные методы восстановления нутритивного статуса следует

рассматривать у всех пациентов со сниженной массой тела, которые могут быть направлены на трансплантацию легких.

8.3. Какие характеристики пациента могут препятствовать внесению в лист ожидания на трансплантацию легких при муковисцидозе?

Исключения для трансплантации легких [151] включают:

- e. Злокачественные новообразования в течение последних 2 лет. Обычно требуется, чтобы период ремиссии составлял 5 лет. Можно рассматривать вопрос о трансплантации при наличии кожных и некоторых урогенитальных видов рака.
- f. Неизлечимая дисфункция другого жизненно важного органа (например, сердца, печени, почек).
- g. Хроническая внелегочная инфекция (например, гепатит В, гепатит С, ВИЧ).
- h. Тяжелая деформация скелета.
- i. Продолжительная низкая приверженность к лечению или нерегулярное посещение клиники.
- j. Неизлечимое психологическое состояние, которое ограничивает возможность участвовать в терапии.
- k. Отсутствие устойчивой системы социальной поддержки.
- l. Токсикологическая зависимость (например, алкоголь, табак в течение предшествующих 6 месяцев).

Большинство служб по трансплантации не принимают на обследование пациентов с наличием хронической инфекции *Burkholderia cenocepacia* и/или *Mycobacteria abscessus* (*M. abscessus*).

Воздействие инфекции *M. abscessus* остается неясным, хотя недавние исследования говорят о повышенных показателях посттрансплантационной инфекции, требующей интенсивной терапии, что не всегда увеличивает смертность [166, 167], *M. abscessus* часто связывают с повышенной заболеваемостью после трансплантации. При рассмотрении вопроса о соответствии для включения в лист ожидания учитывается положительный результат анализа мокроты и наличие полирезистентного *M. abscessus* [168].

Решение при других инфекциях (например, полирезистентные *Pseudomonas aeruginosa*, виды *Scedosporium* и *Clostridium difficile*) зависит от местной политики и опыта трансплантологов и требует более детального обсуждения.

Трансплантация легких или комбинированная трансплантация «печень/легкие» требует всестороннего обсуждения у пациентов с тяжелой формой болезни легких и портальной гипертензией [169]. Трансплантация печени при муковисцидозе может вызвать более тяжелые осложнения, чем при наличии других показаний [170-172].

Повторная трансплантация может быть рассмотрена при определенных обстоятельствах у некоторых реципиентов [173].

8.4. Какие осложнения муковисцидоза надо лечить прежде всего при подготовке к трансплантации легких?

Оптимизация нутритивного статуса является приоритетом для пациентов, которые находятся в листе ожидания, но не должна быть существенным фактором, который задерживает включение в список [161].

Диабет, связанный с муковисцидозом (ДСМВ), выявляется у 40-50% пациентов при обследовании и развивается после трансплантации еще у ~20% пациентов. Повышенная смертность, инфекции и связанная с отторжением госпитализация наблюдались у пациентов с ДСМВ при трансплантации [174, 175]. Оптимизация контроля ДСМВ имеет большое значение для пациентов в листе ожидания [175, 176].

Хроническая болезнь почек (ХБП) встречается у многих взрослых пациентов с муковисцидозом, и по возможности следует ограничить дозы нефротоксичных препаратов перед проведением трансплантации [177]. Влияние долговременного системного использования аминогликозидов перед трансплантацией на почечную функцию после трансплантации неизвестно [178]. Ингибиторы кальциневрина, гипертензия и ДСМВ были связаны с развитием ХБП после трансплантации.

Остеопороз (24%) и остеопатия (38%) наблюдаются у пациентов с муковисцидозом [179]. Бисфосфонатная терапия может потребоваться для поддержания и улучшения состояния костей перед трансплантацией.

Системные кортикостероиды необходимы для некоторых пациентов с прогрессирующей болезнью легких (например, АВРА). Считается, что ограничение суточной дозы преднизолона до <15 мг/день ускоряет процесс заживления и уменьшает риск послеоперационных инфекций и дальнейшее снижение плотности костей, хотя необходимость более высоких доз не исключает проведения трансплантации [180].

Хотя программы трансплантации во всем мире опираются на разные руководящие принципы и предусматривают разные сроки, лица, которые злоупотребляют алкоголем или имеют наркотическую зависимость, оцениваются для определения пригодности. Затем даются рекомендации о реабилитации и проводятся консультации перед включением в лист ожидания, или обсуждаются условия для включения в лист ожидания. Улучшение состояния с помощью легочной реабилитации или структурированной программы упражнений считается важным для пациентов, которые активно ожидают трансплантацию. В некоторых случаях пациенты подписывают контракт, который обязывает не употреблять алкоголь или иные запрещенные или вызывающие привыкание вещества, и соглашаются бессрочно проходить проверки на наркотики и/или алкоголь как в ожидании трансплантации, так и после нее.

С психологической точки зрения важно помогать пациентам сохранять надежду, не давать им падать духом и доводить себя до нервного истощения. Пациенты, ожидающие трансплантации, и их родственники говорят, что ожидание — самый мучительный

этап трансплантации. Помощь пациентам перед трансплантацией должна включать мероприятия, направленные на борьбу со стрессом [181].

8.5. При каких обстоятельствах следует проводить инвазивную ИВЛ у пациентов с муковисцидозом?

Применение инвазивной ИВЛ у пациентов с болезнью легких в терминальной стадии является спорным и связано с плохими исходами [182].

Следует взвесить эту возможность для пациентов, у которых дыхательная недостаточность развивается при наличии обостряющего фактора и в случаях, когда можно рассчитывать на восстановление (например, массивный гемопизис, пневмоторакс, грипп, послеоперационный уход) [182, 183].

Трансплантация на аппарате искусственной вентиляции легких связана с более высокой ранней смертностью [184], предлагается только в индивидуальных случаях и не всеми службами трансплантации. Обычно это происходит только с пациентами, которые завершили подготовку к трансплантации до подключения к аппарату.

Некоторые учреждения, проводящие трансплантацию, рассматривают трансплантацию у пациентов, которым требуется экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЕСМО) при тяжелой дыхательной недостаточности. Отчеты о таких случаях продемонстрировали отличные результаты [185-187]. Тесный контакт команды по муковисцидозу и службы трансплантации является обязательным до начала ЕСМО. ЕСМО и вено-венозные вспомогательные устройства для легких успешно использовались для перехода к трансплантации легких [188].

8.6. Какие терапевтические методы важны для паллиативной помощи пациенту с муковисцидозом?

Требуется приступить к обсуждению заранее (включая возможность трансплантации), чтобы дать время для психологической адаптации и взвесить возможные варианты, поскольку часто имеет место недопонимание. Врач должен поговорить об уходе в терминальной стадии с пациентом и его родственниками и привлечь к этому многопрофильную команду. При этом нужна серьезная психологическая поддержка (например, чтобы помочь справиться с несчастьем и провести работу с членами семьи) [189].

Симптомы, которые зачастую требуют контроля: одышка, боль в груди, головные боли, усталость и плохое качество сна [190]. Большое значение имеют использование наркотических анальгетиков, анксиолитиков, поддержка клиренса дыхательных путей, применение психологических стратегий, кислородная и неинвазивная вентиляция легких [92, 150, 191]. Паллиативная помощь должна быть интегрирована в повседневный уход за пациентом с муковисцидозом [192], при этом команда должна получать поддержку специалистов по паллиативной помощи, чтобы лучше контролировать симптомы в случае необходимости [190, 193, 194].

Баланс между эффективными, активными методами лечения на фоне адекватного контроля симптомов, может быть затруднен, особенно у пациентов, ожидающих трансплантацию [190, 195]. В условиях быстрого ухудшения, когда человек готовится к трансплантации, решение вопросов, связанные с заключительным этапом жизни, становится частью лечения. При таких обстоятельствах может понадобиться как активная, так и паллиативная помощь [181].

Даже если предполагается трансплантация, течение муковисцидоза может оказаться непредсказуемым, и спрогнозировать конец жизни бывает непросто. Заблаговременное планирование помощи позволяет пациенту и команде по муковисцидозу «надеяться на лучшее, но готовиться к худшему». Такое планирование — это обсуждение, в котором участвуют пациент, команда по муковисцидозу, а если нужно — члены семьи и/или друзья. Дискуссия позволяет выражать озабоченность и высказывать и записывать просьбы или пожелания относительно будущего ухода.

Контроль симптомов не исключает трансплантацию легких, однако необходимо, чтобы команда по муковисцидозу поддерживала тесную связь с командой по трансплантации [190].

Смерть пациента оказывает серьезное воздействие на других пациентов и сотрудников центра. Следует оказывать поддержку другим пациентам с муковисцидозом и медицинскому персоналу [190].

8.7. Какие факторы важны при выборе места ухода за умирающим с муковисцидозом?

Желания пациента и его родственников играют ключевую роль для принятия решений о том, где следует ухаживать за умирающим пациентом, и какие меры следует принять для выполнения этих пожеланий [196]. Важно учитывать возможность поддержки на дому для эффективного контроля всех симптомов (например, очищение дыхательных путей, своевременность купирования симптомов).

Возможно, пациент предпочтет, чтобы за ним ухаживали знакомые члены персонала в привычной обстановке [197], и, как часто случается, примет решение получать помощь в больнице [190, 198].

Активное ведение пациентов для максимального купирования симптомов часто продолжается в течение какого-то времени, и необходимо учитывать, что активное лечение может вступить в противоречие с оптимизацией контроля симптомов.

Жизненно необходимо, чтобы члены команды, представители местного здравоохранения (в том числе оказывающие первичную медицинскую помощь), пациент и его родственники поддерживали тесную связь между собой.

8.8. Как следует справляться с осложнениями, связанными с муковисцидозом, в течение восстановительного периода после трансплантации легких?

После трансплантации легких важно продолжать контролировать осложнения муковисцидоза (например, ДСМВ, остеопороз, ДКН). Во многих случаях

служба трансплантации осуществляет полный уход за пациентом. Однако центр по муковисцидозу должен оставаться доступным для оказания помощи в случае необходимости. Кроме того может понадобиться социально-психологическая поддержка для лечения психопатологии (например, психоза, связанного с наркотиками или посттравматических стрессовых реакций).

Даже когда пациенты находятся в хорошем физическом состоянии после трансплантации, они могут столкнуться с проблемами по восстановлению своих прежних социальных ролей, например, с членами семьи и партнерами. Прочие факторы риска включают финансовые проблемы (в том числе потерю пособий), занятость и образование. На это накладывает стресс от необходимости изменить образ жизни (например, регулярная физическая активность, здоровое питание, воздержание от алкоголя и табака) и строго придерживаться режима лечения (например, своевременно принимать лекарства, часто посещать врача, соблюдать пищевые ограничения и заниматься профилактикой инфекций). В этот период пациенту и членам семьи может потребоваться психосоциальная поддержка.

9. Психосоциальная помощь

Алистер Дафф (Великобритания), Павла Ходкова (Чехия), Майя Кирзенбаум (Франция), Хелен Оксли (Великобритания).

Жизнь с муковисцидозом может быть эмоционально и физически сложной для пациентов и их родственников. Заболевание и его лечение влияют на способность справляться с повседневными задачами и неожиданными ситуациями. Хорошая психосоциальная помощь теперь интегрирована в команду муковисцидоза, и существует обширный корпус литературы, которая определяет ее задачи [60, 199, 200]. Основное внимание в этой главе уделяется ключевым психосоциальным проблемам и рекомендациям по оказанию помощи. Поведенческие вмешательства при проблемах с питанием в младенческом и детском возрасте рассматриваются в разделе 6 (6.6). Вопросы по уходу за неизлечимо больными пациентами обсуждаются в разделе 8.

9.1. Каковы основные элементы поддержки родителей в первый год после постановки диагноза?

Диагноз муковисцидоз в большинстве случаев ставится во время скрининга новорожденных, который направлен на минимизацию заболеваемости и смертности. Однако следует признать потенциальные недостатки такого подхода [12]. Постановка диагноза муковисцидоз является травматичной, особенно если у ребенка нет других заболеваний. Родители не верят, что этот диагноз реален, и это может продолжаться довольно долго [199]. Следует провести превентивную консультацию и оказать родителям эмоциональную поддержку, чтобы понять (i) в какой мере они осознали информацию, (ii) как отреагировали на диагноз и (iii) каковы их ресурсы, стиль преодоления трудностей и потребности в поддержке.

Родители должны изучить информацию о том, как растет и развивается ребенок с муковисцидозом, и найти верный баланс между поддержанием его здоровья и формированием хорошей самооценки. Они должны надеяться, что их ребенок станет взрослым и сможет вести полноценную жизнь, не отставая в своих достижениях от здоровых сверстников. Консультирование помогает решить следующие ключевые задачи:

- Наладить лечение, которое должно стать частью повседневной жизни ребенка.
- Помочь родителям принять и выполнять все назначения.
- Проинформировать родственников и друзей о состоянии здоровья ребенка.
- Обеспечить психосоциальное наблюдение за родителями, а при необходимости сеансы терапии для супружеских пар.
- Обеспечить информацию о доступной финансовой поддержке/льготах/пособиях и других источниках поддержки.
- Помочь сориентироваться в интернете и социальных сетях для доступа к достоверной информации о муковисцидозе и новых методах лечения.

9.2. Каким образом следует предотвращать, выявлять и устранять проблемы психического здоровья?

Частота депрессии и симптомов тревожных состояний у пациентов с муковисцидозом и их родителей изучалась в 2014 году [201], при этом было установлено, что повышенные показатели связаны с низкой приверженностью к лечению, худшим качеством жизни и неблагоприятными исходами. В ответ на это Международный комитет по психическому здоровью (ICMH-CF) опубликовал рекомендации по профилактике, оценке и лечению депрессии и тревожных состояний [202].

Команда по муковисцидозу должна ежегодно выявлять симптомы психических расстройств у пациентов с муковисцидозом (начиная с 12 лет) и родителей детей и молодых людей с муковисцидозом. В руководствах описывается психометрический скрининг и последующие методы наблюдения [202]. Если в команде по муковисцидозу нет психолога, следует рассмотреть направление в психиатрические учреждения. Психолог по муковисцидозу также должен ежегодно оценивать другие серьезные или возникающие проблемы эмоционального здоровья и проблемы, связанные с организацией лечения (см. Стандарты оказания помощи ECFS, организация доступа к специалистам-психологам [7]).

При необходимости следует поддерживать психологическое вмешательство с учетом практических, социальных, образовательных и профессиональных потребностей пациентов и их опекунов [203].

9.3. Как поддерживать психосоциальную устойчивость в переломные моменты и преодолевать связанную с ними психосоциальную уязвимость?

Переломные моменты связаны с серьезными изменениями личных планов и перспектив развития

для людей с муковисцидозом и с ответственностью, которую накладывают такие изменения.

Переломные моменты:

- a. Адаптация родителей к диагнозу муковисцидоз.
- b. Начало обучения; детский сад, начальная и старшая школа.
- c. Переход от лечения родителями к самостоятельному лечению.
- d. Переход из педиатрических отделений медицинского учреждения во взрослые.
- e. Трудоустройство или дальнейшее обучение.
- f. Потеря независимости (например, выход на пенсию, потеря физической активности и функционирования, рост ограничений, связанных с лечением, зависимость от лиц, осуществляющих уход, надвигающаяся трансплантация).
- g. Помощь в конце жизни.

Психосоциальная устойчивость — это способность восстанавливаться после негативных событий с отсутствием длительных эмоциональных нарушений. Это многофакторное явление, и не все его элементы поддаются изменению [204]. Основное внимание следует уделять усилению психосоциальной поддержки и укреплению надежды (в первую очередь, с помощью подготовки детей к взрослой жизни, повышению уверенности в себе и способности контролировать ситуацию). Следует превентивно работать с эмоциональной уязвимостью в каждый переломный момент.

9.4. Каковы важнейшие составляющие приверженности к лечению, в частности, для ингаляционной терапии?

Повышение приверженности к лечению, особенно применительно к небулайзерам, — ключевой момент для предупреждения прогрессирования заболевания. Успешность психосоциального вмешательства определяется (i) стремлением команды помочь пациенту, (ii) формированием доверительных отношений с пациентом для повышения его мотивации и (iii) выявлением барьеров и активной поддержкой стремления пациента повысить качество лечения.

h. Команда должна поддерживать готовность сотрудничать и сознательный целостный подход к соблюдению режима терапии, который опирается на эффективный обмен информацией и эмпатию. Открытое обсуждение любых вопросов облегчает оказание помощи с учетом индивидуальных особенностей пациента, что помогает ему стать участником процесса и принимать осознанные решения. Команда должна обсуждать приверженность к терапии при каждом посещении, а специалисты по психосоциальной работе — помогать членам команды вовлекать пациента в диалог с применением навыков активного слушания.

i. Убеждение пациентов, которые в течение длительного времени нарушают режим терапии, не работает. Специалисты по психосоциальной работе должны устранять субъективные или эмоциональные препятствия для соблюдения

режима пациентами, не желающими признавать проблемы или не имеющими мотивации [205].

- j. Некоторые методы эффективны, но их применение зависит от стадии развития пациента (например, упрощает и регулирует лечение там, где это возможно, рассеивает опасения, связанные с лечением и планированием реабилитации, и помогает решению проблем). Клинические исследования вмешательств такого рода и разработка электронных приложений ведутся непрерывно.

9.5. Каковы основные компоненты поддержки пациентов, которым диагноз поставлен в подростковом/взрослом возрасте?

Постановка диагноза муковисцидоз не в детском возрасте возможна по целому ряду причин. Такие пациенты могут испытывать гнев и подавленность из-за обилия информации (диагноз, прогноз, бесплодие) и проблем, связанных с муковисцидозом. Такие люди требуют более гибкого и индивидуализированного подхода, который отличается от оказания помощи пациентам, диагностированным в раннем детстве. Особое внимание следует уделять прогнозу, личной поддержке, проблемам фертильности и анализу источников информации по муковисцидозу (некоторые источники могут вводить пациентов в заблуждение) [206, 207].

9.6. Нарушение питания и проблемы с восприятием своего тела у пациентов влияют на лечение и прогноз. Каковы ключевые компоненты решения этих проблем?

Разнонаправленные требования при лечении муковисцидоза, в том числе контроль нутритивного статуса, нацеленный на набор веса в культурах, где идеальным считается худое тело, сбивают пациентов с толку в отношении питания. Имеются сведения о нарушениях пищевого поведения и проблемах с восприятием своего тела у людей с муковисцидозом [208].

Диетотерапия должна учитывать отношение пациента к еде, своей фигуре и внешнему виду, а не просто сосредоточиться на потреблении калорий и наборе веса. Оценка потребления питательных веществ должна включать вопросы, касающиеся перечисленных аспектов, и диетические режимы на основе идей правильного питания.

Должны быть доступны образовательные программы для информирования людей с муковисцидозом о пищеварении, потреблении калорий и расходовании энергии при муковисцидозе. Врачи, работающие с пациентами с муковисцидозом, должны уметь выявлять нарушения пищевого поведения, что позволит своевременно подключить к решению проблем диетолога и психолога.

9.7. Как следует решать ключевые психосоциальные проблемы взрослой жизни с муковисцидозом?

Основные проблемы во взрослом возрасте: (i) муковисцидоз усложняет обычные задачи, (ii) принятие сложных решений (например, планы профессиональной жизни, рождение ребенка или решения

о лечении), (iii) борьба с ухудшающимся состоянием здоровья, потеря мобильности и независимости, новые осложнения/ диагнозы (например, диабет, связанный с муковисцидозом), (iv) жизнь с неизлечимым заболеванием — ожидание трансплантации и/или организация помощи на терминальной стадии (см. раздел 6). С возрастом эти проблемы могут привести к усилению тревоги и депрессии, снижению самооценки и трудностям в отношениях. Команда по муковисцидозу должна знать о деморализующем воздействии многочисленных проблем со здоровьем. Это чем-то напоминает терапию депрессии при личном воздействии, хотя имеет и свои отличия [209].

Ключевые подходы: (i) упреждающая тактика при рутинных и ежегодных обследованиях помогает выявить потребности в эмоциональной, практической и социальной поддержке (например, занятость, фертильность, рискованные поступки). Пациенты не склонны инициировать обсуждение этих проблем [210, 211], (ii) раннее выявление психологических трудностей позволяет предупредить возможные проблемы, (iii) поощрение конструктивных стратегий преодоления проблем помогает обрести эмоциональную стабильность и повышает психологическую устойчивость, что особенно важно [212], и (iv) направление к специалистам-психологам в составе команды по муковисцидозу или в сторонние службы психологической помощи.

Интегрированные подходы специалистов по психосоциальной поддержке и других специалистов по муковисцидозу обеспечивают решение сложных проблем, связанных со старением при муковисцидозе.

9.8. Каковы основные аспекты обучения и поддержки многопрофильной команды для развития психосоциальных навыков?

- k. Все члены команды по муковисцидозу должны иметь развитые навыки в разных областях, включая способность оказывать психологическую поддержку при общении, умение эффективно доносить информацию и способность распознавать и реагировать на стрессовые переживания.
- l. Некоторых членов команды по муковисцидозу следует обучить более специфическим навыкам, таким как умение сообщать плохие новости, выявление серьезной психопатологии и направление пациента в соответствующие учреждения, в том числе в службы неотложной психиатрической помощи.
- m. На следующем уровне психологической поддержки некоторые подготовленные и аккредитованные сотрудники могут использовать такие методы, как решение проблем, релаксационные тренинги, десенсибилизация к болезненным процедурам и психологическая «первая помощь» в сложных ситуациях или после травмирующих событий.
- n. Специалисты в области психического здоровья в составе команды по муковисцидозу (например, клинические психологи или психиатры) могут применять зарекомендовавшие себя методы и

стратегии терапии, выявляя/формулируя проблемы эмоционального здоровья и проблемы, возникающие в процессе лечения.

Профессионал-психолог в составе команды по муковисцидозу также играет важную роль в развитии навыков и поддержке других членов команды в соответствующих областях (например, посредством обучения и наблюдения). Временами члены команды испытывают стресс, и при такой эмоционально напряженной работе необходимы механизмы поддержки. Такие компоненты, как групповые встречи после особенно тяжелых событий, включая смерть пациентов, а также возможность обсудить и проанализировать сложные проблемы оказались полезными и для других профильных специалистов [200]. Эффективная система выявления психологического стресса и других проблем, связанных с муковисцидозом, необходима всем службам по муковисцидозу.

Конфликт интересов

К. Кастеллани: личные гонорары от РТС терапии, Gilead, Vertex, Pharmaxis за рамками представленной работы; А. Дж. А. Дафф: гранты и личные гонорары от Chiesi Pharmaceuticals UK Ltd., персональные гонорары от Novartis Pharmaceuticals UK Ltd., персональные гонорары и нефинансовая поддержка от Profile Pharma/Zambon и TEVA Ltd., за рамками представленной работы; С. К. Белл персональные гонорары и поддержка путешествий от Rempex и Novartis, гранты и нефинансовая поддержка Vertex, гранты, нефинансовая поддержка и поддержка путешествий компанией Galapagos, нефинансовая поддержка и поддержка путешествий от Abbvie, поддержка путешествий от Gilead, за рамками представленной работы; Х. Г. М. Хейерман: личные гонорары от Vertex, Horizon Pharma, РТС и Gilead за рамками представленной работы; А. Манк сообщает о личных гонорарах от Vertex, Novartis и Mayoli Spindler за рамками представленной работы; Ф. Ратъен: сообщает о грантах и личных гонорарах от Vertex и личных гонорарах от Novartis и Genetech за рамками представленной работы; П.А. Фламе: гранты и персональные гонорары от Bayer Healthcare AG, Corbus Pharmaceuticals, Insmad, Pharmaxis Limited, Proteostasis Therapeutics, Savara Pharma и Vertex Pharmaceuticals, гранты от Фонда муковисцидоза, Галапагос, Национальных институтов здоровья, Novartis, Novoteris, Pro-QR, Sound Pharmaceuticals Inc. за рамками представленной работы; П. Ходкова: персональные гонорары от Vertex за рамками предоставленной работы; Н. Каширская: персональные гонорары от Abbott и Chiesi Farmaceutici за рамками представленной работы; М. Кирзенбаум сообщает о персональных гонорарах от Vertex за рамками представленной работы; С. Мадж сообщает о грантах от Gilead и Medscape, о поддержке путешествий от Horizon и Vertex за рамками представленной работы; Х. Оксли: нефинансовая поддержка TEVA за рамками представленной работы; С. Дж. Шварценберг: персональные гонорары от Spark HealthCare за рамками представленной работы; Т.О.Ф. Вагнер: гранты от Bayer, Boehringer, Novartis и Vertex за рамками представленной работы; П. Древинек: персональные гонорары от Vertex, Galapagos и ProQR за рамками предоставленной работы и финансовой поддержки от Европейского общества муковисцидоза за текущий проект «Стандарты лечения»; Дж. Барбен, Б. Плант, И. Серме-Гауделус, А. Р. Смит, К. У. Саузерн, Г. Таччетти и С. П. Вольфе не имеют конфликта интересов для обнародования.

Благодарности

Жаннет Данкерт-Роелз, Сильвия Гартнер, Барри Линнане, Сара Майелл, Дорота Сэндс, Олаф Зоммербург (основной комитет рабочей группы по обследованию эпидемиологии новорожденных ECFS); Доминик Пугеон-Бертран, Мартин Стерн, Жиль Роуд, Романа Лаусерова (Рабочая группа по стандартам ECFS); Жаклин Нордхук, Хильде Де Кейсер (Группа по муковисцидозу в Европе); Эммануэль Буланде, генетик (Париж, Франция); Корнелис К. ван дер Энт (Европейская информационно-справочная сеть по легким ERN-Lung, подсеть по муковисцидозу CF Europe); Тесса Вуистер и Хлоя Фишер, интерны, клиническая психология (Лидс, Великобритания).

Список литературы

- [1] Lewis PA, Morison S, Dodge JA, Geddes D, Coles EC, Russell G, et al. Survival estimates for adults with cystic fibrosis born in the United Kingdom between 1947 and 1967. The UK Cystic Fibrosis Survey Management Committee. *Thorax* 1999;54:420–2. <https://doi.org/10.1136/thx.54.5.420>.
- [2] Burgel PR, Bellis G, Olesen HV, Viviani L, Zolin A, Blasi F, et al. ERS/ECFS Task Force on Provision of Care for Adults with Cystic Fibrosis in Europe. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *Eur Respir J* 2015;46:133–41. <https://doi.org/10.1183/09031936.00196314>.
- [3] Elborn JS, Bell SC, Madge SL, Burgel PR, Castellani C, Conway S, et al. Report of the European Respiratory Society/European Cystic Fibrosis Society task force on the care of adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2016;47:420–8. <https://doi.org/10.1183/13993003.00592-2015>.
- [4] Madge S, Bell SC, Burgel P, De Rijcke K, Blasi F, Elborn JS. Limitations to providing adult cystic fibrosis care in Europe: results of a care centre survey. *J Cyst Fibros* 2017;16:85–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.07.001>.
- [5] Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H, Consensus Committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2005;4:7–26. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2004.12.002>.
- [6] Castellani C, Conway S, Smyth AR, Stern M, Elborn JS. Standards of care for cystic fibrosis ten years later. *J Cyst Fibros* 2014;13(Suppl. 1): S1–2. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.008>.
- [7] Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, Foweraker J, Havermans T, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros* 2014;13 (Suppl. 1):S3–22. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.009>.
- [8] Stern M, Bertrand DP, Bignamini E, Corey M, Dembski B, Goss CH, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: quality management in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2014;13 (Suppl. 1):S43–59. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.011>.
- [9] Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: best practice guidelines. *J Cyst Fibros* 2014;13(Suppl. 1): S23–42. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.010>.
- [10] Quon BS, Rowe SM. New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis. *BMJ* 2016;352:i859. <https://doi.org/10.1136/bmj.i859>.
- [11] Southern KW, Mérelle MME, Dankert-Roelse JE, Nagelkerke A. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001402.pub2>.
- [12] Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros* 2009;8:153–73. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2009.01.004>.
- [13] Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cyst Fibros* 2010;9:323–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2010.04.008>.
- [14] Castellani C, Massie J. Newborn screening and carrier screening for cystic fibrosis: alternative or complementary? *Eur Respir J* 2014;43: 20–3. <https://doi.org/10.1183/09031936.00125613>.
- [15] Munck A, Mayell SJ, Winters V, Shawcross A, Derichs N, Parad R, et al. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): a new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. *J Cyst Fibros* 2015; 14:706–13. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.01.001>.
- [16] Mayell SJ, Munck A, Craig JV, Sermet I, Brownlee KG, SchwarzMJ, et al. A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009;8:71–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.09.005>.
- [17] Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 2008;153:S4–S14. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.05.005>.
- [18] De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006;61:627–35. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.043539>.
- [19] Southern K, Kent L, Nguyen-Khoa T, Sermet I. Sweat induction and collection V2.0. European Cystic Fibrosis Society clinical trial network ECFS-CTN/2.2/001 standard operating procedure; March 25 2013.
- [20] Collie J, Massie J, Jones O, LeGrys V, Greaves F. Sixty-five years since the New York heat wave: advances in sweat testing for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:106–17. <https://doi.org/10.1002/ppul.22945>.
- [21] Feldmann D, Couderc R, Audrezet MP, Ferec C, Bienvenu T, Desgeorges M, et al. CFTR genotypes in patients with normal or borderline sweat chloride levels. *Hum Mutat* 2003;22:340. <https://doi.org/10.1002/humu.9183>.
- [22] Audrézet M, Munck A, Scotet V, Claustres M, Roussey M, Delmas D, et al. Comprehensive CFTR gene analysis of the French cystic fibrosis screened newborn cohort: implications for diagnosis, genetic counseling, and mutation-specific therapy. *Genet Med* 2015;17:108–16. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.113>.
- [23] Sosnay PR, Siklosi KR, Van Goor F, Kaniecki K, Yu H, Sharma N, et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat Genet* 2013;45:1160–7. <https://doi.org/10.1038/ng.2745>.
- [24] Goubau C, Wilschanski M, Skalicka V, Lebecque P, Southern KW, Sermet I, et al. Phenotypic characterisation of patients with intermediate sweat chloride values: towards validation of the European diagnostic algorithm for cystic fibrosis. *Thorax* 2009;64:683–91. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.104752>.
- [25] MacKenzie T, Gifford AH, Sabadosa KA, Quinton HB, Knapp EA, Goss CH, et al. Longevity of patients with cystic fibrosis in 2000 to 2010 and beyond: survival analysis of the Cystic Fibrosis Foundation patient registry. *Ann Intern Med* 2014;161:233–41. <https://doi.org/10.7326/M13-0636>.
- [26] Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry Annual Data Report 2015. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 2016 Last downloaded from <https://www.cff.org/Our-Research/CF-Patient-Registry/2015-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf> [on 23 January 2018].
- [27] Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M, Hoffman LR, Redding GJ, Goss CH. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182: 627–32. <https://doi.org/10.1164/rccm.200909-1421OC>.
- [28] Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL, Emerson J, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34:91–100. <https://doi.org/10.1002/ppul.10127>.
- [29] Langton-Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11. <https://doi.org/10.1002/ppul.22693> [Art.No:CD004197].
- [30] Antibiotic treatment for cystic fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. London: UK Cystic Fibrosis Trust; 2009.
- [31] Ryan G, Singh M, KD. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001021.pub2>.
- [32] Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjilias D, Hoag JB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines.

- Am J Respir Crit Care Med 2013;187:680–9. <https://doi.org/10.1164/rccm.201207-1160OE>.
- [33] Konstan MW, Flume PA, Kappler M, Chiron R, Higgins M, Brockhaus F, et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: the EAGER trial. *J Cyst Fibros* 2011; 10:54–61. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2010.10.003>.
- [34] Oermann CM, Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, McCoy KS, Montgomery AB, et al. An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:1121–34. <https://doi.org/10.1002/ppul.21301>.
- [35] Schuster A, Haliburn C, Döring G, Goldman MH. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. *Thorax* 2013;68:344–50. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202059>.
- [36] Association of Chartered Physiotherapists in Cystic Fibrosis. Standards of care and good clinical practice for the physiotherapy management of cystic fibrosis. London: UK Cystic Fibrosis Trust; 2011.
- [37] Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, Finder JD, Vender RL, Willey-Courand D-B, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Respir Care* 2009;54:522–37 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19327189>].
- [38] McIlwaine MP, Alarie N, Davidson GF, Lands LC, Ratjen F, Milner R, et al. Long-term multicentre randomised controlled study of high frequency chest wall oscillation versus positive expiratory pressure mask in cystic fibrosis. *Thorax* 2013. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202915>.
- [39] International Physiotherapy Group for Cystic Fibrosis. Physiotherapy for people with cystic fibrosis: from infant to adult. <http://www.cfww.org/docs/ipg-cf/bluebook/bluebooklet2009websiteversion.pdf>; 2009.
- [40] Homnick DN. Making airway clearance successful. *Paediatr Respir Rev* 2007;8:40–5. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2007.02.002>.
- [41] Wilkes DL, Schneiderman JE, Nguyen T, Heale L, Moola F, Ratjen F, et al. Exercise and physical activity in children with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2009;10:105–9. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2009.04.001>.
- [42] de Groot R, Smith AL. Antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis. Differences and clinical significance. *Clin Pharmacokinet* 1987;13:228–53. <https://doi.org/10.2165/00003088-198713040-00002>.
- [43] Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:802–8. <https://doi.org/10.1164/rccm.200812-1845PP>.
- [44] Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J Cyst Fibros* 2012;11:461–79. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.10.004>.
- [45] Jones AP, Wallis CE. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;3. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001127.pub2>.
- [46] Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, Millar SJ, Jacobs JR, Yegin A, et al. Clinical use of dornase alfa is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:545–53. <https://doi.org/10.1002/ppul.21388>.
- [47] Nash E, Stephenson A, Ratjen F, Tullis E. Nebulized and oral thiol derivatives for pulmonary disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007168.pub2>.
- [48] Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001506.pub3>.
- [49] Bilton D, Robinson P, Cooper P, Gallagher CG, Kolbe J, Fox H, et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur Respir J* 2011;38:1071–80. <https://doi.org/10.1183/09031936.00187510>.
- [50] Aitken ML, Bellon G, De Boeck K, Flume PA, Fox HG, Geller DE, et al. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:645–52. <https://doi.org/10.1164/rccm.201109-1666OC>.
- [51] Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002203.pub4>.
- [52] Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, Lands LC, Kloster M, Hocevar-Trnka J, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1707–15. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.563>.
- [53] Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001505.pub2>.
- [54] Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevinec P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011;365:1663–72. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105185>.
- [55] De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros* 2014;13:674–80. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.09.005>.
- [56] Moss RB, Flume PA, Elborn JS, Cooke J, Rowe SM, McColley SA, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015;3:524–33. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00201-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00201-5).
- [57] Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015;373:220–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409547>.
- [58] Milla CE, Ratjen F, Marigowda G, Liu F, Waltz D, Rosenfeld M. Lumacaftor/ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis and homozygous for F508del-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195: 912–20. <https://doi.org/10.1164/rccm.201608-1754OC>.
- [59] Amin R, Dupuis A, Aaron SD, Ratjen F. The effect of chronic infection with *Aspergillus fumigatus* on lung function and hospitalization in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2010;137:171–6. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1103>.
- [60] Standards for the clinical care of children and adults with cystic fibrosis in the UK. London: UK Cystic Fibrosis Trust; 2011.
- [61] Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319–38. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>.
- [62] Kerem E, et al. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS patient registry. *Eur Respir J* 2014 Jan;43(1):125–33.
- [63] Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35:246–59 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352509>].
- [64] UK Cystic Fibrosis Trust Nutrition Working Group, editor. Nutritional management of cystic fibrosis. Bromley: UK Cystic Fibrosis Trust; 2002.
- [65] Stapleton D, Ash C, King S, editors. Dietitians Association of Australia National Cystic Fibrosis Interest Group. Australasian clinical practice guidelines for nutrition in cystic fibrosis; 2006 (editors).
- [66] Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic

- insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc* 2008;108:832–9. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2008.02.020>.
- [67] Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sبادosa KA, Spear SL, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009;155:S73–93. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.09.001>.
- [68] Robinson KA, Saldanha IJ, McKoy NA. Management of infants with cystic fibrosis: a summary of the evidence for the Cystic Fibrosis Foundation Working Group on care of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009;155: S94–S105. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.09.002>.
- [69] Schwarzenberg SJ, Hempstead SE, McDonald CM, Powers SW, Wooldridge J, Blair S, et al. Enteral tube feeding for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation evidence-informed guidelines. *J Cyst Fibros* 2016;15:724–35. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.08.004>.
- [70] Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2016;35:557–77. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.03.004>.
- [71] Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC growth charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 2002;11:1–190 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12043359>].
- [72] Multicentre Growth Reference Study Group WHO. WHO child growth standards: methods and development: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age [Geneva: Switzerland]; 2006. <https://doi.org/10.1017/PHN20062005>.
- [73] Zhang Z, Shoff SM, Lai HJ. Comparing the use of centers for disease control and prevention and World Health Organization growth charts in children with cystic fibrosis through 2 years of age. *J Pediatr* 2015;167: 1089–95. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.07.036>.
- [74] Anthony H, Collins CE, Davidson G, Mews C, Robinson P, Shepherd R, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in cystic fibrosis: Australian guidelines. *Pediatric Gastroenterological Society and the Dietitians Association of Australia. J Paediatr Child Health* 1999;35: 125–9. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.1999.00363.x>.
- [75] Edenborough FP, Borgo G, Knoop C, Lannefors L, Mackenzie WE, Madge S, et al. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008;7:S2–S32. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2007.10.001>.
- [76] Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004;125:1S–39S [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14734689>].
- [77] Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, Cannon CL, Clark K, Condren ME, et al. Clinical practice guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation for preschoolers with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2016;137(4):e20151784. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1784>.
- [78] Powers SW, Stark LJ, Chamberlin LA, Filigno SS, Sullivan SM, Lemanek KL, et al. Behavioral and nutritional treatment for preschool-aged children with cystic fibrosis: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2015; 169:e150636. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.0636>.
- [79] Moran A, Pillay K, Becker DJ, Acerini CL, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014;15(Suppl. 20):65–76. <https://doi.org/10.1111/pedi.12178>.
- [80] Prentice B, Hameed S, Verge CF, Ooi CY, Jaffe A, Widger J. Diagnosing cystic fibrosis-related diabetes: current methods and challenges. *Expert Rev Respir Med* 2016;10:799–811. <https://doi.org/10.1080/17476348.2016.1190646>.
- [81] Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care* 2010;33:2697–708. <https://doi.org/10.2337/dc10-1768>.
- [82] Middleton PG, Wagenaar M, Matson AG, Craig ME, Holmes-Walker DJ, Katz T, et al. Australian standards of care for cystic fibrosis-related diabetes. *Respirology* 2014;19:185–92. <https://doi.org/10.1111/resp.12227>.
- [83] American Diabetes Association. Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 2010;33(1):S1–S100.
- [84] Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1888–96. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1629>.
- [85] Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabedian M, Aris RM, Morton A, Hardin DS, et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J Cyst Fibros* 2011;10(Suppl. 2):S16–23. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60004-0](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60004-0).
- [86] Marquette M, Haworth CS. Bone health and disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2016;20:2–5. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2016.06.003> [Suppl].
- [87] Flume PA, Strange C, Ye X, Ebeling M, Hulsey T, Clark LL, et al. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Chest* 2005;128:720–8. <https://doi.org/10.1378/chest.128.2.720>.
- [88] Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, Rosenblatt RL, Quittell L, Marshall BC, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:298–306. <https://doi.org/10.1164/rccm.201002-0157OC>.
- [89] Lord RW, Jones AM, Webb AK, Barry PJ. Pneumothorax in cystic fibrosis: beyond the guidelines. *Paediatr Respir Rev* 2016;20:30–3. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2016.06.012> [Suppl].
- [90] Flume PA, Yankaskas JR, Ebeling M, Hulsey T, Clark LL. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest* 2005;128:729–38. <https://doi.org/10.1378/chest.128.2.729>.
- [91] Robinson WM, Ravilly S, Berde C, Wohl ME. End-of-life care in cystic fibrosis. *Pediatrics* 1997;100:205–9. <https://doi.org/10.1542/peds.100.2.205>.
- [92] Clayton JM, Hancock KM, Butow PN, Tattersall MH, Currow DC, Adler J, et al. Clinical practice guidelines for communicating prognosis and end-of-life issues with adults in the advanced stages of a life-limiting illness, and their caregivers. *Med J Aust* 2007;186:S77–S108 [Suppl. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17727340>].
- [93] Dellon EP, Shores MD, Nelson KI, Wolfe J, Noah TL, Hanson LC. Family caregiver perspectives on symptoms and treatments for patients dying from complications of cystic fibrosis. *J Pain Symptom Manag* 2010;40:829–37. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.03.024>.
- [94] Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2011;10(Suppl. 2):S29–36. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60006-4](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60006-4).
- [95] Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28:S1–S13 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9934970>].
- [96] van der Feen C, van der Doef HP, van der Ent CK, Houwen RH. Ursodeoxycholic acid treatment is associated with improvement of liver stiffness in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2016;15:834–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.07.009>.
- [97] Sadler MD, Crotty P, Fatovich L, Wilson S, Rabin HR, Myers RP. Noninvasive methods, including transient elastography, for the detection of liver disease in adults with cystic fibrosis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29:139–44. <https://doi.org/10.1155/2015/138530>.
- [98] Talamo Guevara M, McColley SA. The safety of lumacaftor and ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16:1305–11. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1372419>.

- [99] Modolell I, Alvarez A, Guarner L, De Gracia J, Malagelada J-R. Gastrointestinal, liver, and pancreatic involvement in adult patients with cystic fibrosis. *Pancreas* 2001;22:395–9 [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11345141].
- [100] Colombo C, Bertolini E, Assaisso ML, Bettinardi N, Giunta A, Podda M. Failure of ursodeoxycholic acid to dissolve radiolucent gallstones in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 1993;82:562–5. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1993.tb12754.x.
- [101] Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in pancreatitis. *J Cyst Fibros* 2012;11:355–62. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.05.001.
- [102] Hegyi P, Wilschanski M, Muallem S, Lukacs GL, Sahin-Tóth M, Uc A, et al. CFTR: a new horizon in the pathomechanism and treatment of pancreatitis. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2016;170:37–66. https://doi.org/10.1007/112_2015_5002.
- [103] Vandenberg Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:498–547. https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181b7f563.
- [104] Mousa HM, Woodley FW. Gastroesophageal reflux in cystic fibrosis: current understandings of mechanisms and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14:226–35. https://doi.org/10.1007/s11894-012-0261-9.
- [105] Borowitz D, Gelfond D. Intestinal complications of cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:676–80. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.11.006.
- [106] Kelly T, Buxbaum J. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. *Dig Dis Sci* 2015;60:1903–13. https://doi.org/10.1007/s10620-015-3546-7.
- [107] Demeyer S, De Boeck K, Witters P, Cosaert K. Beyond pancreatic insufficiency and liver disease in cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 2016;175:881–94. https://doi.org/10.1007/s00431-016-2719-5.
- [108] Houwen RH, van der Doef HP, Sermet I, Munck A, Hauser B, Walkowiak J, et al. Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:38–42. https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181a6e01d.
- [109] Evaluation and treatment of constipation in children: summary of updated recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:405–7. https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000232574.41149.0a.
- [110] Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2011; 10(Suppl. 2):24–8. https://doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60005-2.
- [111] Munck A, Alberti C, Colombo C, Kashirskaya N, Ellemunter H, Fotoulaki M, et al. International prospective study of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis: associated factors and outcome. *J Cyst Fibros* 2016;15:531–9. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.02.002.
- [112] Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros* 2002;1:51–75. https://doi.org/10.1016/S1569-1993(02)00032-2.
- [113] Peckham D, Whitaker P. Drug induced complications; can we do more? *J Cyst Fibros* 2013;12:547–58. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.04.014. [114] Peckham D, Whitaker P. Reply to professor Taylor. *J Cyst Fibros* 2014; 13:486–7. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.001.
- [115] Dodge JA. Pancreatic enzymes and fibrosing colonopathy. *J Cyst Fibros* 2015;14:153. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.09.002.
- [116] Munck A, Belbari N, de Lagausie P, Peuchmaur M, Navarro J. Ultrasonography detects appendicular mucocele in cystic fibrosis patients suffering recurrent abdominal pain. *Pediatrics* 2000;105:921 [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10819672].
- [117] Miazga A, Osiński M, Cichy W, Żaba R. Current views on the etiopathogenesis, clinical manifestation, diagnostics, treatment and correlation with other nosological entities of SIBO. *Adv Med Sci* 2015;60:118–24. https://doi.org/10.1016/j.advms.2014.09.001.
- [118] Quigley EM, Abu-Shanab A. Small intestinal bacterial overgrowth. *Infect Dis Clin N Am* 2010;24:943–59. https://doi.org/10.1016/j.idc.2010.07.007 [viii–ix].
- [119] Ananthan A, Balasubramanian H, Rao S, Patole S. Probiotic supplementation in children with cystic fibrosis—a systematic review. *Eur J Pediatr* 2016;175:1255–66. https://doi.org/10.1007/s00431-016-2769-8.
- [120] Karimi A, Gorter RR, Sleeboom C, Kneepkens CM, Heij HA. Issues in the management of simple and complex meconium ileus. *Pediatr Surg Int* 2011;27:963–8. https://doi.org/10.1007/s00383-011-2906-4.
- [121] Carlyle BE, Borowitz DS, Glick PL. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. *J Pediatr Surg* 2012;47:772–81. https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2012.02.019.
- [122] Farrelly PJ, Charlesworth C, Lee S, Southern KW, Baillie CT. Gastrointestinal surgery in cystic fibrosis: a 20-year review. *J Pediatr Surg* 2014;49:280–3. https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.11.038.
- [123] Meyer KC, Francois ML, Thomas HK, Radford KL, Hawes DL, Mack TL, et al. Colon cancer in lung transplant recipients with CF: increased risk and results of screening. *J Cyst Fibros* 2011;10:366–9. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2011.05.003.
- [124] Maisonneuve P, Marshall BC, Knapp EA, et al. Cancer risk in cystic fibrosis: a 20-year nationwide study from the United States. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:122–9. https://doi.org/10.1093/jnci/djs481.
- [125] Billings JL, Dunitz JM, McAllister S, et al. Early colon screening of adult patients with cystic fibrosis reveals high incidence of adenomatous colon polyps. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:e85. https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000034 [12].
- [126] Niccum DE, Billings JL, Dunitz JM, et al. Colonoscopic screening shows increased early incidence and progression of adenomas in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2016;15:548–53. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.01.002.
- [127] Gini A, Zaubler AG, Cenin DR, Omidvari A, Hemstead SE, Fink AK, et al. Cost effectiveness of screening individuals with cystic fibrosis for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2017. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.12.011 [(in press). Available online 27 December 2017].
- [128] Prayle A, Watson A, Fortnum H, Smyth AR. Side effects of aminoglycosides on the kidney, ear and balance in cystic fibrosis. *Thorax* 2010;65: 654–8. https://doi.org/10.1136/thx.2009.131532.
- [129] Gibney EM, Goldfarb DS. The association of nephrolithiasis with cystic fibrosis. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1–11. https://doi.org/10.1016/S0272-6386(03)00403-7.
- [130] Plant BJ, Goss CH, Plant WD, Bell SC. Management of comorbidities in older patients with cystic fibrosis. *Lancet Respir Med* 2013;1:164–74. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70025-0.
- [131] Sidhu H, Hoppe B, Hesse A, Tenbrock K, Brömme S, Rietschel E, et al. Absence of *Oxalobacter formigenes* in cystic fibrosis patients: a risk factor for hyperoxaluria. *Lancet* 1998;352:1026–9. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03038-4.
- [132] Plant BJ, Parkins MD. Extrapulmonary manifestations of cystic fibrosis. In: Mall MA, Elborn JS, editors. *Cystic fibrosis*. ERS monograph; 2014. p. 64. https://doi.org/10.1183/1025448x.erm6414.
- [133] Berkhout MC, Klerx-Melis F, Fokkens WJ, Nuijsink M, van Aalderen WM, Heijerman HG. CT-abnormalities, bacteriology and

- symptoms of sinonasal disease in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2016;15: 816–24. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.03.004>.
- [134] Bonestroo HJC, de Winter-de Groot KM, van der Ent CK, Arets HGM. Upper and lower airway cultures in children with cystic fibrosis: do not neglect the upper airways. *J Cyst Fibros* 2010;9:130–4. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2010.01.001>.
- [135] Vreede CL, Berkhout MC, Sprij AJ, Fokkens WJ, Heijerman HG. Ivacaftor and sinonasal pathology in a cystic fibrosis patient with genotype deltaF508/S1215N. *J Cyst Fibros* 2015;14:412–3. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.07.013>.
- [136] Matar R, Le Bourgeois M, Scheinmann P, de Blic J, Ponvert C. Beta-lactam hypersensitivity in children with cystic fibrosis: a study in a specialized pediatric center for cystic fibrosis and drug allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:88–93. <https://doi.org/10.1111/pai.12154>.
- [137] Whitaker P, Shaw N, Gooi J, Etherington C, Conway S, Peckham D. Rapid desensitization for non-immediate reactions in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011;10:282–5. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2011.02.002>.
- [138] Roehmel JF, Schwarz C, Mehl A, Stock P, Staab D. Hypersensitivity to antibiotics in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2014;13:205–11. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.10.002>.
- [139] Parmar JS, Nasser S. Antibiotic allergy in cystic fibrosis. *Thorax* 2005; 60:517–20. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.027953>.
- [140] Legere III HJ, Palis RI, Rodriguez Bouza T, Uluer AZ, Castells MC. A safe protocol for rapid desensitization in patients with cystic fibrosis and antibiotic hypersensitivity. *J Cyst Fibros* 2009;8:418–24. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2009.08.002>.
- [141] de Groot H, Mulder WM. Clinical practice: drug desensitization in children. *Eur J Pediatr* 2010;169:1305–9. <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1236-1>.
- [142] Cernadas JR. Desensitization to antibiotics in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:3–9. <https://doi.org/10.1111/pai.12001>.
- [143] Garwood S, Flume PA, Ravenel J. Superior vena cava syndrome related to indwelling intravenous catheters in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:683–7. <https://doi.org/10.1002/ppul.20388>.
- [144] Munck A, Kheniche A, Alberti C, Hubert D, Martine RG, Nove-Josserand R, et al. Central venous thrombosis and thrombophilia in cystic fibrosis: a prospective study. *J Cyst Fibros* 2015;14:97–103. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.05.015>.
- [145] Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:1–45. <https://doi.org/10.1086/599376>.
- [146] O'Grady N, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control* 2011;39(Suppl. 1):S1–34. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2011.01.003>.
- [147] Stephenson AL, Sykes J, Berthiaume Y, Singer LG, Aaron SD, Whitmore GA, et al. Clinical and demographic factors associated with post-lung transplantation survival in individuals with cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1139–45. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.05.003>.
- [148] Robin Vos R, Verleden GM, Dupont LJ. Long-term survival after lung transplantation among cystic fibrosis patients: moving away from mere palliation. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:837–40. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.01.011>.
- [149] Hirche TO, Knoop C, Hebestreit H, Shimmin D, Sole A, Elborn JS, et al. Practical guidelines: lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Pulm Med* 2014;2014:621342. <https://doi.org/10.1155/2014/621342>.
- [150] Sands D, Repetto T, Dupont LJ, Korzeniewska-Eksterowicz A, Catastini P, Madge S. End of life care for patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011;10(Suppl. 2):S37–44. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60007-6](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60007-6).
- [151] Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1–15. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.06.014>.
- [152] Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745–55. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2006.03.011>.
- [153] Liou TG, Adler FR, Cahill BC, FitzSimmons SC, Huang D, Hibbs JR, et al. Survival effect of lung transplantation among patients with cystic fibrosis. *JAMA* 2001;286:2683–9. <https://doi.org/10.1001/jama.286.21.2683>.
- [154] Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML, Mayer-Hamblett N, et al. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(12 Pt 1):1550–5. <https://doi.org/10.1164/rccm.200202-0870C>.
- [155] Ramos KJ, Quon BS, Psoter KJ, Lease ED, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, et al. Predictors of non-referral of patients with cystic fibrosis for lung transplant evaluation in the United States. *J Cyst Fibros* 2016;15: 196–203. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.11.005>.
- [156] Martin C, Hamard C, Kanaan R, Boussaud V, Grenet D, Abely M, et al. Causes of death in French cystic fibrosis patients: the need for improvement in transplantation referral strategies! *J Cyst Fibros* 2016;15:204–12. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.09.002>.
- [157] Quon BS, Psoter K, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Li CI, Goss CH. Disparities in access to lung transplantation for patients with cystic fibrosis by socioeconomic status. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186: 1008–13. <https://doi.org/10.1164/rccm.201205-0949OC>.
- [158] Hayes Jr D, McCoy KS, Whitson BA, Mansour HM, Tobias JD. Highrisk age window for mortality in children with cystic fibrosis after lung transplantation. *Pediatr Transplant* 2015;19:206–10. <https://doi.org/10.1111/ptr.12401>.
- [159] Moreno P, Alvarez A, Carrasco G, Redel J, Guaman HD, Baamonde C, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis: differential characteristics and outcomes between children and adults. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:1334–43. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv377>.
- [160] Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992;326: 1187–91. <https://doi.org/10.1056/NEJM199204303261804>.
- [161] Snell GI, Bennetts K, Bartolo J, Levvey B, Griffiths A, Williams T, et al. Body mass index as a predictor of survival in adults with cystic fibrosis referred for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998;17: 1097–103 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9855449>].
- [162] Venuta F, Tonelli AR, Anile M, Diso D, De Giacomo T, Ruberto F, et al. Pulmonary hypertension is associated with higher mortality in cystic fibrosis patients awaiting lung transplantation. *J Cardiovasc Surg* 2012; 53:817–20 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22669100>].
- [163] Hayes Jr D, Higgins RS, Kirkby S, McCoy KS, Wehr AM, Lehman AM, et al. Impact of pulmonary hypertension on survival in patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation: an analysis of the UNOS registry. *J Cyst Fibros* 2014;13:416–23. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.12.004>.
- [164] Thabut G, Christie JD, Mal H, Fournier M, Brugiere O, Leseche G, et al. Survival benefit of lung transplant for cystic fibrosis since lung allocation score implementation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1335–40. <https://doi.org/10.1164/rccm.201303-0429OC>.

- [165] Braun AT, Dasenbrook EC, Shah AS, Orens JB, Merlo CA. Impact of lung allocation score on survival in cystic fibrosis lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1436–41. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.05.020>.
- [166] Lobo LJ, Chang LC, Esther Jr CR, Gilligan PH, Tulu Z, Noone PG. Lung transplant outcomes in cystic fibrosis patients with preoperative Mycobacterium abscessus respiratory infections. *Clin Transpl* 2013;27: 523–9. <https://doi.org/10.1111/ctr.12140>.
- [167] Qvist T, Pressler T, Thomsen VO, Skov M, Iversen M, Katzenstein TL. Nontuberculous mycobacterial disease is not a contraindication to lung transplantation in patients with cystic fibrosis: a retrospective analysis in a Danish patient population. *Transplant Proc* 2013;45:342–5. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.02.035>.
- [168] Floto RA, Olivier KN, Saiman L, Daley CL, Herrmann JL, Nick JA, et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis: executive summary. *Thorax* 2016;71:88–90. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207360>.
- [169] Miller MR, Sokol RJ, Narkewicz MR, Sontag MK. Pulmonary function in individuals who underwent liver transplantation: from the US cystic fibrosis foundation registry. *Liver Transpl* 2012;18:585–93. <https://doi.org/10.1002/lt.23389>.
- [170] Black SM, Woodley FW, Tumin D, Mumtaz K, Whitson BA, Tobias JD, et al. Cystic fibrosis associated with worse survival after liver transplantation. *Dig Dis Sci* 2016;61:1178–85. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3968-2>.
- [171] Nash EF, Volling C, Gutierrez CA, Tullis E, Coonar A, McRae K, et al. Outcomes of patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation with and without cystic fibrosis-associated liver cirrhosis. *Clin Transpl* 2012;26(1):34–41. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2010.01395.x>.
- [172] Desai CS, Gruessner A, Habib S, Gruessner R, Khan KM. Survival of cystic fibrosis patients undergoing liver and liver-lung transplantations. *Transplant Proc* 2013;45:290–2. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.02.033>.
- [173] Benden C, Goldfarb SB, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Christie JD, Dipchand AI, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: seventeenth official pediatric lung and heart-lung transplantation report—2014; focus theme: re-transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:1025–33. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.08.003>.
- [174] Hayes Jr D, Patel AV, Black SM, McCoy KS, Kirkby S, Tobias JD, et al. Influence of diabetes on survival in patients with cystic fibrosis before and after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;150: 707–13. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.06.041> [e2].
- [175] Hofer M, Schmid C, Benden C, Speich R, Inci I, Weder W, et al. Diabetes mellitus and survival in cystic fibrosis patients after lung transplantation. *J Cyst Fibros* 2012;11:131–6. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2011.10.005>.
- [176] Bradbury RA, Shirkhedkar D, Glanville AR, Campbell LV. Prior diabetes mellitus is associated with increased morbidity in cystic fibrosis patients undergoing bilateral lung transplantation: an ‘orphan’ area? A retrospective case-control study. *Intern Med J* 2009;39:384–8. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2008.01786.x>.
- [177] Quon BS, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Smyth AR, Goss CH. Risk factors for chronic kidney disease in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1147–52. <https://doi.org/10.1164/rccm.201105-0932OC>.
- [178] Quon BS, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Goss CH. Risk of post-lung transplant renal dysfunction in adults with cystic fibrosis. *Chest* 2012; 142:185–91. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1926>.
- [179] Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2010;86:1–7. <https://doi.org/10.1007/s00223-009-9316-9>.
- [180] Schäfers HJ, Wagner TO, Demertzis S, Hamm M, Wahlers T, Cremer J, et al. Preoperative corticosteroids. A contraindication to lung transplantation? *Chest* 1992;102:1522–5. <https://doi.org/10.1378/chest.102.5.1522>.
- [181] Rosenberger EM, Dew MA, DiMartini AF, DeVito Dabbs AJ, Yusef RD. Psychosocial issues facing lung transplant candidates, recipients and family caregivers. *Thorac Surg Clin* 2012;22:517–29. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2012.08.001>.
- [182] Sliker MG, van Gestel JP, Heijerman HG, Tramper-Stranders GA, van Berkhout FT, van der Ent CK, et al. Outcome of assisted ventilation for acute respiratory failure in cystic fibrosis. *Intensive Care Med* 2006;32: 754–8. <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0085-x>.
- [183] Bartz RR, Love RB, Levenson GE, Will LR, Welter DL, Meyer KC. Pre-transplant mechanical ventilation and outcome in patients with cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:433–8. [https://doi.org/10.1016/S1053-2498\(02\)00667-8](https://doi.org/10.1016/S1053-2498(02)00667-8).
- [184] Mason DP, Thuita L, Nowicki ER, Murthy SC, Pettersson GB, Blackstone EH. Should lung transplantation be performed for patients on mechanical respiratory support? The US experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:765–73. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.09.031> [e1].
- [185] Nosotti M, Rosso L, Tosi D, Palleschi A, Mendogni P, Nataloni IF, et al. Extracorporeal membrane oxygenation with spontaneous breathing as a bridge to lung transplantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;16: 55–9. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivs433>.
- [186] Hayes Jr D, Kukreja J, Tobias JD, Ballard HO, Hoopes CW. Ambulatory venovenous extracorporeal respiratory support as a bridge for cystic fibrosis patients to emergent lung transplantation. *J Cyst Fibros* 2012;11: 40–5. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2011.07.009>.
- [187] Lafarge M, Mordant P, Thabut G, Brouchet L, Falcoz PE, Haloun A, et al. Experience of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation in France. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:905–13. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.06.009>.
- [188] Olsson KM, Simon A, Strueber M, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in nonintubated patients as bridge to lung transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:2173–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03192.x>.
- [189] Sage N, Sowden M, Chorlton E, Edeleanu A. CBT for chronic illness and palliative care. Chichester: Wiley; 2008.
- [190] Robinson WM. Palliative and end-of-life care in cystic fibrosis: what we know and what we need to know. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:621–5. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283304c29>.
- [157] Quon BS, Psoter K, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Li CI, Goss CH. Disparities in access to lung transplantation for patients with cystic fibrosis by socioeconomic status. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186: 1008–13. <https://doi.org/10.1164/rccm.201205-0949OC>.
- [158] Hayes Jr D, McCoy KS, Whitson BA, Mansour HM, Tobias JD. Highrisk age window for mortality in children with cystic fibrosis after lung transplantation. *Pediatr Transplant* 2015;19:206–10. <https://doi.org/10.1111/ptr.12401>.
- [159] Moreno P, Alvarez A, Carrasco G, Redel J, Guaman HD, Baamonde C, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis: differential characteristics and outcomes between children and adults. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:1334–43. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv377>.
- [160] Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992;326: 1187–91. <https://doi.org/10.1056/NEJM199204303261804>.
- [161] Snell GI, Bennetts K, Bartolo J, Levvey B, Griffiths A, Williams T, et al. Body mass index as a predictor of survival in adults with cystic fibrosis referred for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998;17: 1097–103 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9855449>].
- [162] Venuta F, Tonelli AR, Anile M, Diso D, De Giacomo T, Ruberto F, et al. Pulmonary hypertension is associated with higher mortality in cystic fibrosis patients awaiting lung transplantation. *J*

Cardiovasc Surg 2012; 53:817–20 [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22669100].

[163] Hayes Jr D, Higgins RS, Kirkby S, McCoy KS, Wehr AM, Lehman AM, et al. Impact of pulmonary hypertension on survival in patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation: an analysis of the UNOS registry. *J Cyst Fibros* 2014;13:416–23. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.12.004.

[164] Thabut G, Christie JD, Mal H, Fournier M, Brugiere O, Leseche G, et al. Survival benefit of lung transplant for cystic fibrosis since lung allocation score implementation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1335–40. https://doi.org/10.1164/rccm.201303-0429OC.

[165] Braun AT, Dasenbrook EC, Shah AS, Orens JB, Merlo CA. Impact of lung allocation score on survival in cystic fibrosis lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1436–41. https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.05.020.

[166] Lobo LJ, Chang LC, Esther Jr CR, Gilligan PH, Tulu Z, Noone PG. Lung transplant outcomes in cystic fibrosis patients with preoperative Mycobacterium abscessus respiratory infections. *Clin Transpl* 2013;27: 523–9. https://doi.org/10.1111/ctr.12140.

[167] Qvist T, Pressler T, Thomsen VO, Skov M, Iversen M, Katzenstein TL. Nontuberculous mycobacterial disease is not a contraindication to lung transplantation in patients with cystic fibrosis: a retrospective analysis in a Danish patient population. *Transplant Proc* 2013;45:342–5. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.02.035.

[168] Floto RA, Olivier KN, Saiman L, Daley CL, Herrmann JL, Nick JA, et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis: executive summary. *Thorax* 2016;71:88–90. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207360.

[169] Miller MR, Sokol RJ, Narkewicz MR, Sontag MK. Pulmonary function in individuals who underwent liver transplantation: from the US cystic fibrosis foundation registry. *Liver Transpl* 2012;18:585–93. https://doi.org/10.1002/lt.23389.

[170] Black SM, Woodley FW, Tumin D, Mumtaz K, Whitson BA, Tobias JD, et al. Cystic fibrosis associated with worse survival after liver transplantation. *Dig Dis Sci* 2016;61:1178–85. https://doi.org/10.1007/s10620-015-3968-2.

[171] Nash EF, Volling C, Gutierrez CA, Tullis E, Coonar A, McRae K, et al. Outcomes of patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation with and without cystic fibrosis-associated liver cirrhosis. *Clin Transpl* 2012;26(1):34–41. https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2010.01395.x.

[172] Desai CS, Gruessner A, Habib S, Gruessner R, Khan KM. Survival of cystic fibrosis patients undergoing liver and liver-lung transplantations. *Transplant Proc* 2013;45:290–2. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.02.033.

[173] Benden C, Goldfarb SB, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Christie JD, Dipchand AI, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: seventeenth official pediatric lung and heart-lung transplantation report—2014; focus theme: re-transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:1025–33. https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.08.003.

[174] Hayes Jr D, Patel AV, Black SM, McCoy KS, Kirkby S, Tobias JD, et al. Influence of diabetes on survival in patients with cystic fibrosis before and after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;150: 707–13. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.06.041 [e2].

[175] Hofer M, Schmid C, Benden C, Speich R, Inci I, Weder W, et al. Diabetes mellitus and survival in cystic fibrosis patients after lung transplantation. *J Cyst Fibros* 2012;11:131–6. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2011.10.005.

[176] Bradbury RA, Shirkhedkar D, Glanville AR, Campbell LV. Prior diabetes mellitus is associated with increased morbidity in cystic fibrosis patients undergoing bilateral lung transplantation: an ‘orphan’ area? A retrospective case-control study. *Intern Med J* 2009;39:384–8. https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2008.01786.x.

[177] Quon BS, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Smyth AR, Goss CH. Risk factors for chronic kidney disease in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1147–52. https://doi.org/10.1164/rccm.201105-0932OC.

[178] Quon BS, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Goss CH. Risk of post-lung transplant renal dysfunction in adults with cystic fibrosis. *Chest* 2012; 142:185–91. https://doi.org/10.1378/chest.11-1926.

[179] Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2010;86:1–7. https://doi.org/10.1007/s00223-009-9316-9.

[180] Schäfers HJ, Wagner TO, Demertzis S, Hamm M, Wahlers T, Cremer J, et al. Preoperative corticosteroids. A contraindication to lung transplantation? *Chest* 1992;102:1522–5. https://doi.org/10.1378/chest.102.5.1522.

[181] Rosenberger EM, Dew MA, DiMartini AF, DeVito Dabbs AJ, Yusef RD. Psychosocial issues facing lung transplant candidates, recipients and family caregivers. *Thorac Surg Clin* 2012;22:517–29. https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2012.08.001.

[182] Sliker MG, van Gestel JP, Heijerman HG, Tramper-Stranders GA, van Berkhout FT, van der Ent CK, et al. Outcome of assisted ventilation for acute respiratory failure in cystic fibrosis. *Intensive Care Med* 2006;32: 754–8. https://doi.org/10.1007/s00134-006-0085-x.

[183] Bartz RR, Love RB, Levenson GE, Will LR, Welter DL, Meyer KC. Pre-transplant mechanical ventilation and outcome in patients with cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:433–8. https://doi.org/10.1016/S1053-2498(02)00667-8.

[184] Mason DP, Thuita L, Nowicki ER, Murthy SC, Pettersson GB, Blackstone EH. Should lung transplantation be performed for patients on mechanical respiratory support? The US experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:765–73. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.09.031 [e1].

[185] Nosotti M, Rosso L, Tosi D, Palleschi A, Mendogni P, Nataloni IF, et al. Extracorporeal membrane oxygenation with spontaneous breathing as a bridge to lung transplantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;16: 55–9. https://doi.org/10.1093/icvts/ivs433.

[186] Hayes Jr D, Kukreja J, Tobias JD, Ballard HO, Hoopes CW. Ambulatory venovenous extracorporeal respiratory support as a bridge for cystic fibrosis patients to emergent lung transplantation. *J Cyst Fibros* 2012;11: 40–5. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2011.07.009.

[187] Lafarge M, Mordant P, Thabut G, Brouchet L, Falcoz PE, Haloun A, et al. Experience of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation in France. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:905–13. https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.06.009.

[188] Olsson KM, Simon A, Strueber M, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in nonintubated patients as bridge to lung transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:2173–8. https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03192.x.

[189] Sage N, Sowden M, Chorlton E, Edeleanu A. CBT for chronic illness and palliative care. Chichester: Wiley; 2008.

[190] Robinson WM. Palliative and end-of-life care in cystic fibrosis: what we know and what we need to know. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:621–5. https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283304c29.