Journal of Cystic Fibrosis (Журнал по муковисцидозу) 17 (2018) 153-178



ELSEVIER



ECFS best practice guidelines: the 2018 revision

Обзор

**Journal of Сystic**

**FIBROSIS**

[www.elsevier.com/locate/jcf](http://www.elsevier.com/locate/jcf)

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

Карло Кастелланиа,б, Алистер Дж.А. Даффв,г 1, Скотт C. Беллд, Гарри Дж.М. Хейермане, Анне Манкж, Феликс Ратъенз, Изабель Серме-Гауделуси, Кевин У. Саузернй, Йург Барбенк, Патрик A. Фламел, Павла Ходковам, Наталия Каширскаян, Майя Н. Кирзенбаумo, Сью Маджп, Хелен Окслир, Берри Плантс, Сара Джейн Шварценбергт, Алан Р. Смиту, Джиованни Таккеттиф, Томас O.Ф. Вагнер х, Сьюзан П. Вулфец, Павел Древинекч

Carlo Castellani, Alistair J.A. Duff, Scott C. Bell, Harry G.M. Heijerman, Anne Munck, Felix Ratjen, Isabelle Sermet-Gaudelus, Kevin W. Southern, Jurg Bar- ben, 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.

*a 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 Pediatriques, 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*

*o 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 Визеншоу,*

*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, Масонская 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 Лидс, Академические больницы Лидс, 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 продол- жают расти. Скрининг новорожденных получает все более широкое распространение в Европе, а центры по муковисцидозу уделяют все больше внимания когортам пациентов с минимальным проявлениями заболевания на момент постановки диагноза. Мутационно-специфическая терапия и персонализированная медицина повы- шают качество и продолжительность жизни взрослых пациентов. Опубликованные в 2005 году cтандарты ле-

1 Автор для корреспонденции.

[*E-mail: alistair.duff1@nhs.net*](mailto:alistair.duff1@nhs.net)(A.Дж.A. 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 обществ муко- висцидоза). Это статья с открытым доступом по лицензии CC BY[-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).](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 доку- мент 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, про- филактического лечения заболеваний легких, питания, осложнений, трансплантации/ паллиативной помощи и психологической поддержки, будет полезен как для медицинского персонала стран, где лечение муковис- цидоза только развивается, так и для тех, кто работает в странах с учрежденными центрами по лечению му- ковисцидоза. 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 рекоменда- ции, Консенсус.

# Содержание

[Аннотация 1](#_TOC_250007)

1. [Введение 5](#_TOC_250006)
2. [Краткий обзор основных изменений и дополнений 5](#_TOC_250005)
   1. Скрининг новорожденных и ранняя специализированная помощь 5
   2. Диагноз 5
   3. Лечение болезни легких 6
   4. Питание и метаболические осложнения 6
   5. Лечение осложнений 6
   6. Трансплантация и вопросы, связанные с заключительным этапом жизни 6
   7. Психосоциальная помощь 6
3. [Скрининг новорожденных и ранняя специализированная помощь 6](#_TOC_250004)
   1. Какие характеристики населения дают основание проводить скрининг

новорожденных на наличие муковисцидоза? 6

* 1. Какое количество повторных тестов допустимо при некорректном исследовании

высушенных образцов крови на каждую 1000 младенцев, прошедших скрининг? 7

* 1. Каково допустимое количество ложноположительных результатов скрининга младенцев

(младенцы, направленные на клиническое обследование пота)? 7

* 1. Каково допустимое количество ложноотрицательных результатов скрининга младенцев?

Это младенцы с отрицательными результатами СН, которым впоследствии ставят диагноз муковисцидоза (поздний диагноз) 7

* 1. Какова максимально допустимая задержка между проведением потового теста

и выдачей результатов семье? 7

* 1. Каков максимально допустимый возраст младенца в день первичного осмотра

специалистом команды по муковисцидозу после проведения СН и постановки диагноза? 7

* 1. Какова минимально приемлемая информация для семей младенцев, признанных

носителями мутации CFTR, вызывающей муковисцидоз, после СН? 7

* 1. Каковы минимально приемлемые стандарты для сообщения диагноза муковисцидоз семье после проведения СН? 7
  2. Каковы минимально приемлемые стандарты для выявления и лечения младенцев с неясным диагнозом после СН? 7

1. [Диагноз 8](#_TOC_250003)
   1. Каковы требования к диагностике муковисцидоза? [17] 8
   2. Каковы диагностические критерии муковисцидоза? [17,18] 8
   3. Каковы минимальные стандарты для лабораторий, выполняющих потовый тест? [19] 8
   4. Каковы диагностические стандарты потового теста? 8
   5. Каковы минимальные стандарты для лаборатории, выполняющей анализ

на обнаружение мутаций в гене CFTR? 9

* 1. Какая мутация является клинически значимой при муковисцидозе? 9
  2. Каковы минимально приемлемые стандарты организации помощи при сообщении о диагнозе муковисцидоз симптоматическому пациенту? 9
  3. Каковы минимальные стандарты наблюдения и оказания помощи

первично диагностированному пациенту? 9

* 1. Каковы минимальные стандарты наблюдения и оказания помощи пациентам

с симптомами, характерными для муковисцидоза, и пограничными потовыми пробами?[17] 9

* 1. Должен ли пациент с неясным диагнозом проходить биологические тесты на выявление

нарушения функции гена CFTR (измерение разности назальных и кишечных потенциалов)?[24] 10

1. [Лечение болезни легких 10](#_TOC_250002)
   1. Следует ли лечить первичную или вновь возникшую бактериальную инфекцию Pseudomonas aeruginosa? 10
   2. Каким образом лечить хроническую бактериальную инфекцию с P. aeruginosa? 10
   3. Показана ли постоянная поддерживающая терапия для лечения других бактериальных инфекций?.. 10 5.4. Показана ли профилактическая антибактериальная терапия? 10
   4. Является ли физиотерапия/ кинезитерапия важным компонентом постоянной поддерживающей терапии, и есть ли у какой-либо формы очищения дыхательных

путей преимущества перед другими? 10

* 1. Каковы важные компоненты лечения пациентов во время эпизодов клинического ухудшения? 11
     1. Ранняя диагностика и лечение 11
     2. Многопрофильное лечение 11
     3. Антибактериальные режимы 11
     4. Оценка ответа на терапию 11
  2. Какие виды длительной терапии рекомендуются для поддержания здоровья легких? 11
     1. Муколитики 11
     2. Гидратационная терапия 11
     3. Антибиотикотерапия 12
     4. Макролиды 12
  3. Является ли воспалительный процесс в дыхательных путях мишенью

длительной поддерживающей терапии, и как его следует лечить? 12

* 1. Терапия CFTR-модуляторами — какие виды лечения направлены на основную

аномалию при муковисцидозе? 12

* 1. Как следует лечить грибковые инфекции и тяжелые/рецидивирующие аллергические бронхолегочные аспергиллезы (ABPA)? 13
  2. Как следует контролировать заболевание легких? 13

1. [Питание и метаболические осложнения 13](#_TOC_250001)
   1. Каковы целевые показатели нутритивного статуса пациентов с муковисцидозом? 13
   2. Как контролировать нутритивный статус при обычном лечении? 13
   3. Как определять экзокринную недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ) и адекватную заместительную терапию препаратами ферментов поджелудочной железы? 14
   4. Каковы основные стратегии профилактики нарушений нутритивного статуса? 14
   5. Какие факторы следует оценивать у пациентов с замедленным ростом? 14
   6. Каковы варианты дополнительного лечебного питания? 14
   7. Когда и как проводится скрининг на сахарный диабет? 14
   8. Каково современное лечение диабета, связанного с муковисцидозом (ДСМВ)? 15
   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

* 1. Каково современное лечение снижения минеральной плотности костной ткани? 15

1. [Лечение осложнений 15](#_TOC_250000)
   1. Легочные осложнения: 15
      1. Каков наилучший способ лечения пневмоторакса у пациентов с муковисцидозом? 15
      2. Каков наилучший способ лечения гемоптизиса у пациентов с муковисцидозом? 15
      3. Каков наилучший способ лечения дыхательной недостаточности у пациентов с муковисцидозом? 15
   2. Осложнения со стороны печени и поджелудочной железы 16
      1. Каков наилучший способ лечения заболевания печени у пациентов с муковисцидозом? 16
      2. Каков наилучший способ лечения холелитиаза у пациентов с муковисцидозом? 16
      3. Каков наилучший способ лечения панкреатита у пациентов с муковисцидозом? 16
   3. Желудочно-кишечные осложнения 16
      1. Каков наилучший способ лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ)

у пациентов с муковисцидозом? 16

* + 1. Каков наилучший способ лечения запоров у пациентов с муковисцидозом? 16
    2. Каков наилучший способ распознавания и лечения синдрома дистальной кишечной непроходимости (ДКН)? 17
    3. Каков наилучший способ предотвратить фиброзирующую колонопатию (ФК)? 17
    4. Каков наилучший способ лечения аппендикулярного мукоцеле? 17
    5. Каков наилучший способ лечения избыточного бактериального роста в тонком кишечнике (ИБРТК) у пациентов с муковисцидозом? 17
    6. Каков наилучший способ лечения мекониевой непроходимости кишечника (МНК)

у пациентов с муковисцидозом? 17

* + 1. Существует ли повышенный риск злокачественных новообразований ЖКТ у пациентов с муковисцидозом? 17
  1. Другие осложнения 17
     1. Каков наилучший способ предотвращения токсического воздействия лекарственных препаратов? 17
     2. Каков наилучший способ лечения нефролитиаза у пациентов с муковисцидозом? 18
     3. Каков наилучший способ лечения артропатии у пациентов с муковисцидозом? 18
     4. Каков наилучший способ лечения синуситов у пациентов с муковисцидозом? 18
     5. Каков наилучший способ лечения аллергических заболеваний у пациентов с муковисцидозом?.. 18
     6. Каков наилучший способ избежать осложнений, вызванных применением постоянных внутривенных (в/в) катетеров у пациентов с муковисцидозом? 18
     7. Каков наилучший способ лечения пациенток с муковисцидозом на фоне беременности? 18
     8. Каков наилучший способ лечения бесплодия у пациентов с муковисцидозом? 18

1. Трансплантация и вопросы, связанные с заключительным этапом жизни 19
   1. Каковы решающие факторы для сроков включения в список на трансплантацию

легких у пациентов с муковисцидозом? 19

* 1. Какие клинические признаки повышают риск смертности пациентов, находящихся

в листе ожидания трансплантации легких? 19

* 1. Какие характеристики пациента могут препятствовать внесению в лист ожидания

на трансплантацию легких при муковисцидозе? 20

* 1. Какие осложнения муковисцидоза надо лечить прежде всего при подготовке

к трансплантации легких? 20

* 1. При каких обстоятельствах следует проводить инвазивную ИВЛ у пациентов с муковисцидозом? 21
  2. Какие терапевтические методы важны для паллиативной помощи пациенту с муковисцидозом? 21
  3. Какие факторы важны при выборе места ухода за умирающим с муковисцидозом? 21
  4. Как следует справляться с осложнениями, связанными с муковисцидозом, в течение восстановительного периода после трансплантации легких? 21

1. Психосоциальная помощь 22
   1. Каковы основные элементы поддержки родителей в первый год после постановки диагноза? 22
   2. Каким образом следует предотвращать, выявлять и устранять проблемы психического здоровья? 22
   3. Как поддерживать психосоциальную устойчивость в переломные моменты

и преодолевать связанную с ними психосоциальную уязвимость? 22

* 1. Каковы важнейшие составляющие приверженности к лечению, в частности,

для ингаляционной терапии? 23

* 1. Каковы основные компоненты поддержки пациентов, которым диагноз поставлен

в подростковом/взрослом возрасте? 23

* 1. Нарушение питания и проблемы с восприятием своего тела у пациентов влияют

на лечение и прогноз. Каковы ключевые компоненты решения этих проблем? 23

* 1. Как следует решать ключевые психосоциальные проблемы взрослой жизни с муковисцидозом? 23
  2. Каковы основные аспекты обучения и поддержки многопрофильной команды для развития психосоциальных навыков? 24

Конфликт интересов 25

Благодарности 25

Список литературы 26

# Введение

Долгое время лечением муковисцидоза ограни- чивалось 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 ситуа- ция изменилась. Во многих странах дети составляют менее половины популяции пациентов с муковисци- дозом, и основное внимание и силы постепенно пе- реключаются 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 фе- нотипов, которые проявляются во взрослой жизни. При этом заметное увеличение показателей выжи- ваемости связано в первую очередь с улучшением лечения. Создание многопрофильных центров, фор- мирование крупных эпидемиологических баз дан- ных, акцент на ранней диагностике, и новые методы терапии, разработанные в ходе динамических до- клинических и клинических исследований, сыграли важную роль в совершенствовании лечения. Сегод- ня многие взрослые с муковисцидозом, которые уже прожили больше, чем рассчитывали, ведут нормаль- ную жизнь, работают или учатся. Некоторые создали собственную семью. И все же несмотря на позитив- ный настрой, надо отметить, что в этой группе паци- ентов сохраняется высокая заболеваемость и ранняя смертность — особенно это характерно для тех ча- стей Европы, где доступ к ресурсам и медицинским учреждениям ограничен [2-4]. Стандарты организа- ции помощи больным и их внедрение по-прежнему имеют первостепенное значение.

Европейское общество муковисцидоза (ECFS) всегда придавало огромное значение оказанию каче- ственной помощи, в связи с чем в 2005 году [5] и в 2014 году [6] были опубликованы документы по стан- дартам организации помощи больным муковисцидо- зом. Последняя версия представлена тремя рабочими программами: необходимые основы для работы цен- тра по муковисцидозу [7], передовые клинические практики [8] и управление качеством при лечении муковисцидоза [9]. Стандарты были выработаны на базе консенсуса широкого круга специалистов по му- ковисцидозу и заинтересованных сторон, разработ- кой и координацией проекта занимается отдельная рабочая группа ECFS.

Публикации 2014 года стали частью более круп- ного проекта, и в дальнейшем рабочая группа по стандартизации медицинской помощи выступила и с другими инициативами, в том числе провела ис- следование возможностей лечения муковисцидоза в Восточной Европе [4] и разработала два курса по по- вышению качества. Также была признана важность постоянного обновления стандартов передовой прак- тики. За время, истекшее с момента создания пре- дыдущего руководства, в этой области произошли серьезные изменения, которые касаются, например, рекомендаций по оказанию помощи взрослым паци- ентам [3] и расширенного использования модулято- ров CFTR [10].

Над обновлением стандартов передовой практи- ки 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 ис- следований в группах пациентов с муковисцидозом отсутствовали, рассматривались, обсуждались и, при необходимости, включались в документ рекоменда- ции, разработанные многопрофильными группами экспертов с участием представителей пациентов. Ве- дущие авторы главы о скрининге новорожденных и ранней специализированной помощи стремились до- биться консенсуса в рабочей группе ECFS по скри- нингу новорожденных с помощью дельфийского ме- тода. В ходе этого процесса исходные формулировки были откорректированы с учетом комментариев дру- гих специалистов, что после нескольких итераций позволило достичь полного консенсуса по всем во- просам.

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

# Краткий обзор основных изменений и дополнений

* 1. *Скрининг новорожденных и ранняя специализированная помощь*
* Снижение заболеваемости за счет популяци- онного скрининга на носительство не отменя- ет необходимости скрининга новорожденных.
* Принимая решение о скрининге новорожден- ных, следует учитывать такие факторы, как ресурсы существующей системы здравоохра- нения и возможность четко определить план лечения.
* Мекониевая непроходимость кишечника у младенцев повышает частоту ложноотрица- тельных результатов при скрининге новоро- жденных.
* 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.
  1. *Диагноз*
* Для мутаций, не описанных в программе CFTR-2, диагноз ставится с учетом других проявлений заболевания, которые требуют подтверждения результатами потового теста.
* Электрофизиологические исследования (раз- ность назальных потенциалов, измерение ионного тока на кишечном эпителии) должны проводиться в центрах со значительным опы- том проведения таких процедур.
  1. *Лечение болезни легких*
* Ивакафтор следует рассматривать как часть стандарта лечения пациентов с гейтинг (gating)-мутациями.
* Ивакафтор также продемонстрировал эффек- тивность в мутациях с остаточной функцией CFTR.
* Лумакафтор в сочетании с ивакафтором дол- жен быть доступен в качестве варианта лече- ния для пациентов с делецией 508del/508del.
  1. *Питание и метаболические осложнения*
* Уровень жирорастворимых витаминов дол- жен измеряться не реже раза в год.
* Избыточные дозы панкреатических фермен- тов при заместительной терапии (PERT) мо- гут вызывать боль в животе и запоры.
* При оценке уровня глюкозы отклонения, вы- явленные в ходе единичного орального глю- козотолерантного теста, должны быть под- тверждены повторным тестом. Некоторые центры в процессе диагностики используют непрерывный мониторинг уровня глюкозы.
  1. *Лечение осложнений*
* Центры по муковисцидозу должны разрабо- тать протоколы для десенсибилизации при ал- лергии на антибиотики.
* Ивакафтор и комбинация лумакафтор /ива- кафтор могут вызывать печеночную недоста- точность. При наличии заболеваний печени дозировка этих препаратов может потребо- вать 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 ново- образования встречаются у пациентов с муко- висцидозом чаще, чем у здоровой популяции:

— об этом свидетельствуют годовые показа- тели заболеваемости колоректальным раком и перерождения аденоматозных полипов в ко- лоректальный рак. Скрининг на колоректаль- ный рак окупает затраты и должен проводить- ся, начиная с 40 лет.

* 1. *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 транспланта- ции легких, информируя ее о состоянии здо- ровья пациентов из листа ожидания.
* Необходимо уделять особой 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 транс- плантации и после внесения в лист ожидания,

— и бороться с его проявлениями.

* 1. *Психосоциальная помощь*
* Рекомендации по скринингу, оценке и лече- нию психических расстройств приводятся в соответствии с руководствами по охране пси- хического здоровья при муковисцидозе.
* Расширенный стандарт «взросления с муко- висцидозом» теперь включает жизнь на тер- минальной 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.

# Скрининг новорожденных и ранняя специализированная помощь

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

Есть убедительные данные, которые свидетель- ствуют в пользу скрининга новорожденных (СН) на муковисцидоз. Раннее выявление заболевания закла- дывает фундамент будущего лечения и позволяет из- бежать запоздалой диагностики, которая негативно отражается на многих семьях в регионах, не охвачен- ных скринингом [11]. Протоколы следует разраба- тывать 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].

* 1. *Какие характеристики населения дают основание проводить скрининг*

*новорожденных на наличие муковисцидоза?*

Органам здравоохранения необходимо взвесить соотношение риска и пользы скрининга новоро- жденных в своей популяции. Если число случаев муковисцидоза составляет <1/7000 рождений, нужно тщательно проанализировать ситуацию, чтобы ре- шить, 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 от- меняет его необходимость, поскольку эти два вида скрининга дополняют друг друга [14]. Принимая решение о скрининге новорожденных следует учи- тывать такие факторы как ресурсы существующей системы здравоохранения и возможность четко опре- делить план лечения (см. следующий вопрос).

* 1. *Какой минимум медицинских и социальных ре- сурсов является приемлемым для адекватного скри- нинга новорожденных?*

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

медлительный доступ к профильному специалисту, который соответствует стандартам ECFS. Программа СН может помочь более эффективной организации медицинской помощи, если младенцы будут сразу получать направление к специалисту по муковис- цидозу для наблюдения и лечения. Страны с огра- ниченными ресурсами должны провести пилотное исследование, чтобы оценить обоснованность СН и адекватность системы выдачи направлений для пер- вично диагностированных младенцев.

* 1. *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 долж- но составлять <0,5%. Более 20 повторов на каждую 1000 младенцев является недопустимым (2%).

* 1. *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 те- стом, деленное на общее количество положительных тестов СН).

* 1. *Каково допустимое количество ложноотрицательных результатов скрининга младенцев? Это младенцы*

*с отрицательными результатами СН, которым впоследствии ставят диагноз муковисцидоз (поздний диагноз)*

1. Минимальная целевая чувствительность состав- ляет 95%. Чувствительность — это число истин- ных положительных результатов СН в процентах от общей популяции больных муковисцидозом (истинные положительные и ложноотрицатель- ные, без мекониевой непроходимости кишечни- ка, см. ниже).
2. Мекониевая непроходимость кишечника (МНК) у младенцев повышает частоту ложноотрицатель- ных результатов СН. Это не должно оказывать существенного влияния на сроки диагностики, которую следует выполнить клиническими мето- дами. Однако детские хирурги должны быть ос- ведомлены об этой ситуации. Рассчитывать чув- ствительность и отражать ее в отчетах следует в двух вариантах — с учетом ложноотрицательных результатов у младенцев с МНК и без них.
3. Следует создать систему для долгосрочного сбо- ра достоверных данных о ложноположительных результатах.
   1. *Какова максимально допустимая задержка между проведением потового теста и выдачей результатов семье?*

Результаты потового теста следует проанализи- ровать незамедлительно и сообщить семье в тот же день.

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

Большинство младенцев с подтвержденным диа- гнозом после СН должны пройти осмотр специали- стами команды по муковисцидозу в течение 35 дней, но не позднее чем через 58 дней после рождения. Следует пересмотреть протоколы программы, в рам- ках которых эти сроки не соблюдаются, и предло- жить альтернативные стратегии.

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

1. Семья должна получить устный отчет о резуль- татах. Кроме того она должна получить пись- менную информацию справочного характера. Информация также должна быть отправлена ле- чащему врачу общей практики.
2. В информации должно быть ясно указано, что:
   1. У младенца нет муковисцидоза.
   2. Ребенок является здоровым носителем.
   3. При последующих беременностях для этой пары есть риск зачать ребенка, больного муко- висцидозом, поэтому при желании родители мо- гут получить генетическую консультацию.
   4. Факт носительства может повлиять на репро- дуктивные решения, принимаемые другими род- ственниками и самим ребенком по достижении детородного возраста.
   5. *Каковы минимально приемлемые стандарты для сообщения диагноза муковисцидоз семье после проведения СН?*
3. Специалист по муковисцидозу должен обсудить результат лично с родителями.
4. Семья должна получить письменную информа- цию для ознакомления после консультации. Ин- формация также должна быть отправлена леча- щему врачу общей практики.
5. Семья должна получить четкое представление о краткосрочных и долгосрочных планах оказания помощи ребенку.
6. Семьи младенцев, прошедших скрининг с поло- жительным результатом, должны быть проин- формированы о задачах и результатах исследо- ваний по муковисцидозу, а также о возможности участия в клинических испытаниях.
   1. *Каковы минимально приемлемые стандарты для выявления и лечения младенцев с неясным диагнозом1 после СН?*
7. Специалист по муковисцидозу должен осмо- треть ребёнка.

1 Определение: младенец с неоднократным промежуточным ре- зультатом 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 c неустановленным диагнозом (ПСМНД) рекомендуется использовать для младенцев с неясным диагнозом после проведения СН [16].

1. Это может произойти в клинике по муковисци- дозу или в другой клинике с подходящими усло- виями.
2. Расширенное секвенирование гена следует про- водить при выявлении одной мутации или при отсутствии мутаций.
3. Анализ пота нужно повторить в центре со значи- тельным опытом (>150 потовых тестов в год), а уровень хлоридов пота следует измерять с помо- щью стандартной методики.
4. Семьи должны получать четкую устную и пись- менную информацию о текущем клиническом статусе младенца и планах дальнейших меропри- ятий и обследований. Следует признать, что для многих из этих младенцев существует неопреде- ленность относительно клинического развития и появления симптомов в будущем. Информация также должна быть отправлена лечащему врачу общей практики. Младенцев необходимо лечить согласно рекомендациям ECFS [15].

# Диагноз

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

Непременным условием оценки диагностиче- ских тестов на муковисцидоз является высокий уровень организации медицинской помощи. Диа- гностическое подтверждение требуется для детей и взрослых с наличием клинических признаков, а так- же в особых случаях, как, например, бессимптомные младенцы с положительным СН или отягощенным семейным анамнезом.

* 1. *Каковы требования к диагностике муковисцидоза? [17]*

1. Иметь возможность выполнить анализ пота в со- ответствии со стандартами, описанными ниже.
2. Иметь возможность провести генетическое те- стирование с использованием панели мутаций CFTR, наиболее подходящей для местной по- пуляции. Возможность расширенного анализа ДНК экзона должна быть доступна при необхо- димости.
3. Ресурсы для проведения оценки клинического состояния, включая оценку состояния дыхатель- ных путей (посевы мокроты на выявление пато- генов, характерных для муковисцидоза, соответ- ствующее возрасту тестирование респираторных функций и рентген), неинвазивной оценки экзо- кринной функции поджелудочной железы и ко- личества сперматозоидов у взрослых мужчин.
   1. *Каковы диагностические критерии муковисцидоза? [17,18]*

Положительный результат анализа СН или клини- ческие признаки, указывающие на наличие муковис- цидоза, включая (но не ограничиваясь) диффузные бронхоэктазы; положительные культуры мокроты с высевом патогномоничных для муковисцидоза пато- генов (особенно *P. aeruginosa);* экзокринную недо- статочность поджелудочной железы; синдром потери соли; обструктивную азооспермию у мужчин и хло-

риды пота >59 ммоль/л и/или две вызывающие муко- висцидоз мутации CFTR в *trans2 положении.*

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

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

1. Забор пота опытным персоналом (минимум 150 потовых тестов в год) в соответствии с нацио- нальными или международными руководствами и при условии проведения регулярной (по мень- шей мере ежегодной) независимой экспертизы.
2. Использование коммерчески доступного обору- дования, утвержденного для диагностического использования, в соответствии с национальны- ми нормативными требованиями или стандарта- ми ЕС, если местные стандарты отсутствуют.
3. Внутренний контроль качества (обычно три об- разца) с допустимыми согласованными предель- ными значениями для хлоридов перед каждым анализом пота.
4. Регулярное внешний контроль качества анали- зов в соответствии с национальными руковод- ствами.
5. Высокий показатель анализов QNS (количество недостаточно) свидетельствует о технических про- блемах. Такая ситуация требует повторного обу- чения персонала, который проводит анализ пота.
   1. *Каковы диагностические стандарты потового теста?*
6. Количество пота должно указывать на адекват- ную скорость потовыделения (15 мкл для систем Macroduct™).
7. Образец пота должен быть обработан сразу пос- ле сбора.
8. Показатель хлоридов пота >59 ммоль/л под- тверждает диагноз муковисцидоз.
9. Показатель солей пота <30 ммоль/л делает ди- агноз муковисцидоза маловероятным. Однако специфические мутации, вызывающие муко- висцидоз, могут быть связаны с показателем анализа пота ниже 30 ммоль/л. К ним относятся c.3718-2477C > T (3849 + 10kbC > T) и мутации, связанные с различными клиническими проявле- ниями, такими как c.617T > G (L206W), c.1040G

> A (R347H), и c.3454G > C (D1152H) [21].

1. Лица с пограничным уровнем хлоридов пота (30-59 ммоль/л) должны сделать повторный ана- лиз пота и пройти дополнительное обследование в специализированном центре муковисцидоза,

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

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

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

1. Лаборатория должна иметь возможность надеж- но извлекать ДНК из высушенных образцов ка- пель крови, цельной крови (ЭДТА) или буккаль- ных мазков.
2. Образцы следует анализировать еженедельно, не допуская длительных задержек.
3. Лаборатория должна участвовать в программе внешних проверок качества и проходить серти- фикацию не реже раза в год.
4. Первичная лаборатория должна быть способна предоставить ограниченную панель CFTR мута- ции в качестве отправной точки, чтобы распозна- вать как минимум один аномальный аллель у >96% лиц с муковисцидозом из местной популяции [22].
5. Когда распознается только одна мутация, рас- ширенный анализ ДНК экзона (секвенирование гена) должен быть доступен в первичной лабора- тории или во вторичной лаборатории для обнару- жения редких мутаций, при этом следует искать крупные делеции или дубликации. Предрасполо- женность к заболеванию в случае вариантов, об- наруженных секвенированием ДНК, должна быть проверена с помощью базы данных CFTR-2.
6. Об обнаружении новых мутаций или вариантов следует сообщать в специализированные базы данных для облегчения интерпретации вариан- тов с неизвестной клинической значимостью.
   1. *Какая мутация является клинически значимой при муковисцидозе?*
7. Мутация, вызывающая муковисцидоз, — это му- тация, которая вызывает данное заболевание при обнаружении *in trans* с известной вызывающей муковисцидоз мутацией [23]. Диагноз муковис- цидоз подтверждается у пациентов с двумя вы- зывающими муковисцидоз мутациями, обнару- женными *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 тестирова- ния ДНК при наличии типичных клинических или лабораторных признаков заболевания или аномальных биоанализов CFTR (см. пункт 4.10) не исключает наличие муковисцидоза.
8. Пациенты с «мутациями с варьирующимися клиническими последствиями» должны пройти дополнительное обследование в специализиро- ванном центре муковисцидоза. К таким случа- ям относятся мутации, которые приводят либо к муковисцидозу, либо к CFTR-обусловленным за- болеваниям, например, к диффузным бронхоэк- тазам, врожденному двустороннему отсутствию семявыносящего протока (CBAVD), рецидиви- рующему/хроническому идиопатическому пан- креатиту.
9. Носители мутаций с неподтвержденными или неясными клиническими последствиями также должны пройти дополнительное обследование в специализированном центре муковисцидоза.
   1. *Каковы минимально приемлемые стандарты организации помощи при сообщении о диагнозе муковисцидоз симптоматическому пациенту?*
10. Врач-специалист по муковисцидозу должен опе- ративно сообщить о положительном результате диагностического теста на муковисцидоз (в иде- але в течение 24 часов после получения резуль- тата анализа пота).
11. Пациент или родитель/опекун должен получить четкую письменную и устную информацию о бо- лезни и доступ к электронным средствам инфор- мации службы здравоохранения/национальной организации пациентов. Кроме того он должен по- лучить контактные данные соответствующего цен- тра муковисцидоза (в соответствии со стандартами лечения для первично диагностированного случая муковисцидоза в каждой конкретной стране).
12. Пациенту должна быть предложена генетиче- ская консультация и даны контакты для получе- ния клинических и генетических услуг. Это спо- собствует первичной и вторичной профилактике муковисцидоза в затронутых диагнозом семьях, в том числе среди родственников с повышенным риском заболевания.
13. Не позднее чем через неделю после постановки диагноза необходимо организовать визит к про- фильному специалисту по муковисцидозу и в центр муковисцидоза. Необходимо предоставить контактные данные центра муковисцидоза.
14. Следует рекомендовать пациентам и родителям/ опекунам дополнительные источники информа- ции, в том числе веб-ресурсы.
15. Во время первого диагностического визита паци- ент и родители/опекуны должны получить инфор- мацию о модели будущей клинической помощи.
16. Пациент и родители должны получить информа- цию (в том числе контактные данные) о соответ- ствующей национальной организации пациен- тов с муковисцидозом.
    1. *Каковы минимальные стандарты наблюдения и оказания помощи первично диагностированному пациенту?*

Пациент с диагнозом муковисцидоз должен иметь непосредственный доступ к специализирован- ному центру муковисцидоза, где есть многопрофиль- ная команда, способная обеспечить оказание помо- щи в соответствии со стандартами ECFS.

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

1. Пациент с симптомами, характерными для муко- висцидоза, с концентрацией хлоридов пота между 30 и 59 ммоль/л и с одной мутацией или отсутстви- ем мутаций, вызывающих муковисцидоз, должен

получить доступ в специализированный центр му- ковисцидоза 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 специа- лизированным центром муковисцидоза.

1. Необходимо провести вспомогательные анали- зы для выявления экзокринной недостаточности поджелудочной железы (определение панкреа- тической эластазы в стуле), CBAVD у мужчин, поражения легких или синуса и выявления ано- малии ионного канала (см. пункт 4.10).
2. Такие пациенты должны находиться под наблю- дением для своевременного выявления любых ос- ложнений и получать соответствующую терапию.
   1. *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 прохо- дить обследование в специализированном центре муковисцидоза.

В случае промежуточных результатов потового теста следует назначить дополнительные электро- физиологические обследования (разность назальных потенциалов и измерение тока короткого замыкания в биоптате кишки), если такие исследования доступ- ны. Анализы необходимо проводить в центре с боль- шим опытом выполнения процедур такого рода.

# Лечение болезни легких

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

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

* 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 ухуд- шение 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 незамедлитель- но (не позднее, чем через 4 недели после получения культуры с наличием роста). Существуют убедитель- ные доказательства эффективности эрадикационной терапии *P. aeruginosa*, но ни один режим пока не про- демонстрировал своих преимуществ по сравнению с остальными [29]. Варианты включают 28 дней рас- твора тобрамицина для ингаляции (TIS) и до 3 ме- сяцев комбинации ингаляционного колистиметата и перорального ципрофлоксацина [30]. Эрадикация после лечения должна подтверждаться результатами бактериологического посева.

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

При неэффективности эрадикационной терапии ставится диагноз хроническая инфекция, и назнача- ется долгосрочная ингаляционная терапия антибиоти- ками [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 эквивалент- ных 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 эквивалент- ную эффективность [33]. Азтреонам лизин для инга- ляций [34] рекомендуется в качестве альтернативы как европейскими, так и американскими руководствами. Колистиметат (2 MU два раза в день) широко исполь- зуется в Европе и теперь доступен также в виде сухо- го порошка [35]. Специалист-физиотерапевт должен рассказать о режиме и последовательности введения ингаляционных препаратов, а также ознакомить с раз- личными методами проведения ингаляции.

* 1. *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 длитель- ной поддерживающей терапии для бактерий, отлич- ных от *P. aeruginosa.*

* 1. *Показана ли профилактическая антибактериальная терапия?*

Назначение флуклоксациллина в первые годы жиз- ни с профилактической целью, чтобы предотвратить заражение *Staphylococcus aureus,* одобрено руковод- ствами в некоторых странах и рекомендовано в других, однако его использование остается спорным [30]. Нет доказательств, подтверждающих эффективность про- филактического лечения для других видов бактерий.

* 1. *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 одо- брена в руководствах Великобритании [36] и США [37] и должна быть доступна всем пациентам с му- ковисцидозом. Недавнее прямое сравнительное исследование [38] показало, что традиционное по- ложительное давление при выдохе (PEP) предпочти- тельней, чем высокочастотная осцилляция грудной клетки (которая проводится на дорогостоящем обо- рудовании). Однако в большинстве случаев имеется мало доказательств в пользу преимуществ одного метода перед другим. Таким образом, метод очист- ки 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, патофизио- логию 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 каж- дого пациента с муковисцидозом независимо от воз- раста и тяжести заболевания. Снижение толерант- ности к физической нагрузке связано со снижением функции дыхания и выживаемости [41].

* 1. *Каковы важные компоненты лечения пациентов во время эпизодов клинического ухудшения?*
     1. *Ранняя диагностика и лечение*

Прогрессирование заболевания легких при му- ковисцидозе характеризуется периодами стабиль- ности и промежуточными эпизодами клинического ухудшения, которые называют легочными обостре- ниями (ЛО). Не существует согласованного опреде- ления ЛО, но важно быстро выявлять такие эпизоды и назначать лечение. Пациенты, которые заметили у себя изменение симптомов, которое может свиде- тельствовать о ЛО, должны немедленно обратиться в специализированный центр. Комплекс диагностиче- ских средств, необходимых для оценки ЛО, включа- ет измерение функции легких, микробиологические исследования и радиологические тесты. Лечение ЛО обычно требует применения антибиотиков, которые вводятся перорально, в виде ингаляции и/или вну- тривенно. Если пациент нуждается в госпитализации для внутривенной антибактериальной терапии, важ- но сделать это безотлагательно.

* + 1. *Многопрофильное лечение*

Лечение обострений муковисцидоза зависит не только от антибиотикотерапии и требует многодис- циплинарного подхода. Пациентов должен регуляр- но осматривать специалист-физиотерапевт, который при необходимости будет корректировать очищение дыхательных путей и оптимизировать схемы ингаля- ционной терапии.

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

специалисту-диетологу. Внутривенные антибио- тики следует выбирать с помощью фармацевта и специалиста по инфекционным заболеваниям/ми- кробиолога.

* + 1. *Антибактериальные режимы*

Фармакокинетика антибиотиков различается у па- циентов с муковисцидозом и без него, и дозы анти- биотиков необходимо корректировать в соответствии с руководствами по конкретным заболеваниям (вклю- чая повышенные дозы в некоторых случаях) [42]. Для

*P. aeruginosa* рекомендуется комбинация двух или более антибиотиков и, хотя сведений о выборе анти- биотиков и оптимальной продолжительности лечения недостаточно, 14 дней внутривенного введения яв- ляются 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 анти- бактериальная терапия на дому, но программа ухода на дому должна гарантировать, что план лечения бу- дет включать все аспекты, описанные выше. Поэто- му стандартом для большинства пациентов, которым требуется внутривенная антибактериальная терапия, остается стационарное лечение.

* + 1. *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 ин- тенсивное лечение, у 25% пациентов с ЛО, которым необходима внутривенная антибактериальная тера- пия, сохраняется сниженная функция легких [27], что говорит о необходимости поддерживающей те- рапии для предотвращения обострений.

* 1. *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 актив- ность и поддерживающее питание являются важными компонентами поддержания здоровья легких; здесь же речь идет только о медикаментозной терапии.

* + 1. *Муколитики*

Единственным средством, уменьшающим количе- ство слизи, которое доказало свою эффективность при муковисцидозе, является дорназа альфа. Исследования показали улучшение функции легких и снижение чис- ла ЛО у пациентов независимо от тяжести заболевания [45]. Недавние результаты анализа большой базы дан- ных свидетельствуют о том, что дорназа альфа замедля- ет 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 эффек- тивность у пациентов с муковисцидозом [47].

* + 1. *Гидратационная терапия*

Дыхательные пути при муковисцидозе обезво- живаются, и увеличение количества жидкости на

поверхности дыхательных путей может осущест- вляться с помощью осмотических агентов, которые называются гидрататорами. Механизм действия от- личается от механизма дорназы альфа, и оба подхода являются взаимодополняющими. Гипертонический солевой раствор и маннитол доступны в виде инга- ляционных препаратов в Европе. Гипертонический солевой раствор (7%) снижает частоту ЛО и незна- чительно улучшает функцию легких, что подтвер- жается данными систематического обзора [48]. Ги- пертонический солевой раствор в настоящее время используется многими пациентами с умеренным и тяжелым поражением легких и одобрен различны- ми 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 пред- варительного применения бронходилататора и пред- варительного тестирования переносимости.

* + 1. *Антибиотикотерапия*

Инфекции дыхательных путей при муковис- цидозе подразделяются на ранние, рецидивирую- щие и хронические. Эта схема применима как к

*P. aeruginosa* (см. пункт 5.1), так и к другим бакте- риям. Доказано, что если эрадикация не увенчалась успехом, и инфекция *P. aeruginosa* переходит в хро- ническую форму, эффективна ингаляционная анти- биотикотерапия, 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. Че- редование различных антибиотиков используется и у тех пациентов, состояние которых ухудшается при длительном отсутствии антибиотиков, хотя данные об эффективности этого подхода ограничены. Преи- мущества лечения перевешивают риски, связанные с развитием противомикробной резистентности, кото- рая зачастую преодолевается высокими концентра- циями топических антибиотиков.

* + 1. *Макролиды*

Макролиды подходят для пациентов с муковис- цидозом, вероятно, из-за одновременного воздей- ствия на инфекцию и воспаление. Хотя они не оказы- вают одновременного воздействия на *P. aeruginosa,* есть данные о том, что они воздействуют на микро- организмы в биопленке, которая формируется при хронической инфекции *P. aeruginosa*. Доказано, что поддерживающая терапия азитромицином улучшает функцию легких и уменьшает число ЛО у хрониче- ски инфицированных пациентов [51] и поэтому явля- ется частью рекомендуемого лечения [32]. Снижение ЛО также наблюдалось у пациентов младшего воз- раста, не инфицированных *P. aeruginosa* [52]. При этом остаются открытыми вопросы об продолжи- тельности этого эффекта и возможном влиянии на индуцирование резистентности других бактерий.

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

Воспаление является значимым компонентом за- болевания легких при муковисцидозе. Воспаление дыхательных путей при муковисцидозе протекает с преобладанием нейтрофилов, и такие противовоспа- лительные препараты общего действия как кортико- стериоды, как системные, так и ингаляционные, не доказали эффективность у пациентов с муковисци- дозом за рамками лечения сопутствующей астмы. Высокие дозы ибупрофена уменьшают снижение функции легких у педиатрических пациентов с со- храненной 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 под- креплены достаточными доказательствами и не мо- гут применяться для клинической помощи.

* 1. *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 направ- лена на увеличение экспрессии белка на поверхности клетки или улучшение его функции с помощью меди- каментов [32]. Потенциально эта стратегия лечения может изменить или даже остановить патологиче- ский процесс. В настоящее время изучается несколь- ко препаратов, предназначенных для определенных классов CTFR-нарушений; на сегодняшний день два из них продемонстрировали клиническую эффектив- ность. Ивакафтор, CFTR*-*потенциатор, изначально изученный у пациентов с гейтинг-мутацией G551D, продемонстрировал усиление ионного транспорта, проявившееся в уменьшении концентрации хлори- дов пота, а также улучшил такие клинические пока- затели как функция легких и частота ЛО [54]. Более позднее исследование, включавшее пациентов с дру- гими гейтинг-мутациями, подтвердило эти положи- тельные результаты [55]. Масштаб эффективности изменения функции легких превысил наблюдаемый эффект от всей остальной медикаментозной терапии, доступной для пациентов с муковисцидозом на се- годняшний день. Хотя гейтинг-мутации встречаются только у <5% пациентов по всему миру, клинические исследования ивакафтора демонстрируют потенци- альное влияние CFTR*-*фармакотерапии. Для пациен- тов с гейтинг-мутациями одобренный регулирующи- ми органами ивакафтор следует рассматривать как часть стандарта терапии. Ивакафтор также проде- монстрировал эффективность при наличии мутаций с остаточной функцией CFTR [56]. Было доказано, что лумакафтор, корректор внутриклеточного траф- фика CFTR, в сочетании с потенциатором ивакаф- тором, улучшает функцию легких и уменьшает ЛО у пациентов, гомозиготных для наиболее распро- страненной мутации (508del) [57]. Первоначальные исследования включали пациентов 12 лет и старше,

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

* 1. *Как следует лечить грибковые инфекции*

*и тяжелые/рецидивирующие аллергические бронхолегочные аспергиллезы (ABPA)?*

ABPA является хорошо изученным осложнением у пациентов с муковисцидозом и должен принимать- ся во внимание для любого пациента с клиническим ухудшением, не отвечающим на антибиотикотера- пию [30]. Диагностические тесты включают кожные аллергопробы, измерение сывороточного IgE и IgE, специфичных для *Aspergillus,* и сывороточных пре- ципитинов для *Aspergillus.* Эти тесты должны прово- диться во всех учреждениях, специализирующихся на лечении муковисцидоза. Лечение проводится с помощью перорального преднизолона плюс/минус противогрибковая терапия [30].

*Aspergillus fumigatus* и другие грибы часто встре- чаются в мокроте пациентов с муковисцидозом. У большинства этих пациентов ABPA не развивается, а значение грибов в отсутствие APBA при муковисци- дозе не совсем ясно. Более свежие данные показыва- ют, что *A. fumigatus* может действовать как патоген, по крайней мере у некоторых пациентов с муковис- цидозом [59]. Таким образом, анализ культур на на- личие грибов должен быть доступен для пациентов с муковисцидозом.

* 1. *1. Как следует контролировать заболевание легких?*

1. Для оценки и обсуждения всех аспектов лече- ния муковисцидоза требуется многопрофильная группа.
2. Регулярный мониторинг включает в себя анализ методов очищения дыхательных путей (кинези- терапии) и ингаляционной техники, и контроль приверженности к терапии (см. пункт 9.4).
3. Клиническое обследование следует проводить не реже одного раза в 3 месяца, а также при сим- птоматическом ухудшении [60].
4. Поскольку инфекция дыхательных путей являет- ся основным фактором заболевания легких при муковисцидозе, посев культур дыхательных пу- тей следует проводить при каждом посещении клиники [30].
5. Микробиологическое исследование требует ис- пользовать соответствующие питательные среды для выделения основных этиологически значи- мых патогенов при муковисцидозе, чтобы иден- тифицировать все значимые микроорганизмы.
6. Лечение CFTR-модуляторами требует контроля безопасности, который включает проверки функ- ции печени как наиболее часто встречающегося лабораторного отклонения, обследования по по- воду катаракты у детей, и отслеживание возмож- ного взаимодействия препаратов.
7. Тестирование функции легких проводится для коррекции терапии и осуществляется при каж- дом посещении клиники начиная с возраста, в котором пациенты способны сотрудничать с вра- чом (обычно старше 5 лет) [60]. В настоящее вре- мя разрабатываются тесты для детей младшего возраста. Регулярное тестирование функции лег- ких должно включать спирометрию, выполняе- мую в соответствии с критериями ATS/ERS [61], кроме того тестирование должно проводиться до и после применения бронходилататора.
8. Рентгенограммы грудной клетки делаются в большинстве центров муковисцидоза ежегод- но, а также в периоды клинического ухудшения. Также должны быть доступны другие методы визуализации, в том числе КТ высокого разреше- ния, которые в некоторых центрах муковисцидо- за используются в плановом порядке.

# Питание и метаболические осложнения

Анне Мюнк (Франция), Сара Джейн Шварцен- берг (США), Сью Вулфе (Великобритания).

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

* 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 старше- го возраста и подростки должны расти как здоровые сверстники, чтобы достичь 50-го процентиля индек- са 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 пациен- ты должны иметь нормальный уровень содержания жирорастворимых витаминов и микроэлементов. Необходимо контролировать уровень содержания незаменимых жирных кислот, если такой анализ до- ступен. Руководящие принципы оценки и контроля нутритивного статуса были опубликованы ранее [5, 13, 63-71].

* 1. *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 необхо- димо преобразовывать в ИМТ (старше 2 лет) и срав- нивать с национальными нормами. Особое внима- ние нужно уделять детям 1-3 лет и подросткам из-за ускоренного роста. Уровень жирорастворимых вита- минов следует проверять не реже раза в год, чтобы выявить дефицит или избыток на раннем этапе [13, 60, 63-70, 71-73].

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

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы требует подтверждения. Коэффициент аб- сорбции жиров (КАЖ) остается «золотым стандар- том», но является слишком трудоемким.

Анализ фекальной панкреатической эластазы-1 (FE1) представляет собой простой и надежный мар- кер начиная с двухнедельного возраста при отсут- ствии 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 тера- пии препаратами поджелудочной железы (ЗФТППЖ) определяется клинически, с помощью контроля ну- тритивного статуса, признаков и симптомов мальаб- сорбции, а также при плохом наборе веса на фоне чрезмерного аппетита. Избыточные дозы панкреа- тических ферментов могут вызывать боли в животе и запоры. Рекомендации по тестированию ЭНПЖ и дозированию ферментов доступны [13, 63-65, 67-70,

74].

* 1. *Каковы основные стратегии профилактики нарушений нутритивного статуса?*

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

1. Обследование ЭНПЖ и назначение ЗФТФПЖ.
2. Выбор подходящей диеты, которая должна со- держать значительное количество жиров.
3. Коррекция поведения — чтобы помочь пациенту испытывать удовольствие от приема пищи.
4. При необходимости — получение дополнитель- ного натрия, при этом особого внимания требу- ют младенцы, выявленные при скрининге ново- рожденных.
5. Дополнительное назначение жирорастворимых витаминов по результатам лабораторных иссле- дований.
6. Женщины с муковисцидозом, которые планиру- ют беременность, должны получить консульта- цию по улучшению нутритивного статуса перед зачатием [75].
   1. *Какие факторы следует оценивать у пациентов с замедленным ростом?*

Обследование должно проводиться в случае по- тери массы, снижении массы тела или процентиля длины/роста (младше 2 лет), снижения процентиля ИМТ согласно возрасту и полу (старше 2 лет), пло- хого 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 об- следования и мультидисциплинарного подхода. Воз- можные причины: недостаточное потребление пищи, избыточные потери питательных веществ со стулом (неадекватная ЗФТППЖ или несоблюдение правил приема ферментов), инфекция *Giardia*, целиакия, ги- перкатаболизм из-за заболевания легких, рвота или гастропарез, гликозурия и психологические послед- ствия муковисцидоза [13, 63-65, 67-70, 74].

* 1. *Каковы варианты дополнительного лечебного питания?*

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

1. Предварительные указания. Более строгое со- блюдение диеты и рекомендаций по натрию и ферментам, поведенческое вмешательство для коррекции проблем при кормлении младенцев и детей младшего возраста [78] или мотивацион- ные беседы с пациентами старшего возраста.
2. Умеренное снижение нутритивного статуса. Для повышения калорийности в течение огра- ниченного времени следует использовать пита- тельные пероральные добавки, которые могут временно заменять еду для пациентов. В этом случае могут пригодиться временные назога- стральные (НГ)/назокишечные (НК) зонды для кормления.
3. Выраженное снижение нутритивного статуса. Энтеральное питание через НГ зонды или га- стростомические трубки обычно улучшает и поддерживает состояние пациента с муковисци- дозом.
4. 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.
5. Реабилитация с помощью нутритивной под- держки может занять 3-6 месяцев, поэтому если пациенту предстоит операция (например, транс- плантация), следует начать восстановительный курс заблаговременно [63-65, 69, 70, 76].
   1. *Когда и как проводится скрининг на сахарный диабет?*

Начиная с 10 лет все пациенты с муковисцидозом без установленного диагноза диабет/ диабет, связан- ный с муковисцидозом (ДСМВ), включая тех, у кого может быть гестационный диабет, должны ежегодно проходить скрининг в период клинической стабиль- ности на базе стандартного протокола ВОЗ. Отклоне- ния, выявленные в ходе единичного орального глю- козотолерантного теста, должны быть подтверждены повторным тестом. Некоторые центры в процессе диагностики используют непрерывный мониторинг

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

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

Лечение пациентов с ДСМВ должно соответство- вать стандартам помощи всеми пациентам с диабе- том; особые требования к лечению пациентов с му- ковисцидозом приведены ниже [81-83].

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

* 1. *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 возни- кать у детей при ухудшении клинического состоя- ния. 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 фак- торы, способствуют снижению МПКТ при муковис- цидозе, и каким образом можно снизить эти риски. Основными факторами риска являются легочные ин- фекции, плохой режим питания, недостаток весовой нагрузки, замедленное половое созревание, лечение глюкокортикоидами, гипогонадизм, а также дефицит витамина D, кальция и витамина К [84-86].

* 1. *Каково современное лечение снижения минеральной плотности костной ткани?*

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

# Лечение осложнений

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

* 1. *Легочные осложнения:*

У пациентов с муковисцидозом могут развиваться различные осложнения, которые встречаются повсе- местно, 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.

* + 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 нали- чие этого осложнения у пациентов с острой болью в грудной клетке и одышкой и быть готовым поста- вить диагноз с помощью радиологических исследо- ваний (рентген грудной клетки, КТ грудной клетки). Опубликованы руководства по лечению [88]; центр должен быть готов оказать базовую медицинскую помощь (плевральная дренажная трубка, купирова- ние боли). Для пациентов, которые нуждаются в бо- лее сложных процедурах (например, видеоассисти- рованная торакальная хирургия), в центре должна существовать согласованная процедура направления пациентов в отделение торакальной хирургии, где также могут потребоваться дополнительные новые стратегии [89].

* + 1. *Каков наилучший способ лечения гемоптизиса у пациентов с муковисцидозом?*

Гемоптизис — это распространенное осложне- ние, имеющее разную степень тяжести — от скуд- ного 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 происхо- дит кровохарканье, и должен быть готов оказать ре- комендуемую медицинскую помощь. При сильном кровотечении центр должен иметь доступ к интер- венционной радиологии (например, эмболизация бронхиальной артерии) и/или торакальной хирургии.

* + 1. *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 обсу- жение вопроса о трансплантации легких и о других передовых рекомендациях (см. раздел 8). На поздних стадиях заболевания следует оценить потребность пациента в дополнительной подаче кислорода (объ- ем 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].

* 1. *Осложнения со стороны печени и поджелудочной железы*
     1. *Каков наилучший способ лечения заболевания печени у пациентов с муковисцидозом?*

Многие пациенты с недостаточностью поджелу- дочной железы (НПЖ) при муковисцидозе имеют признаки заболеваний печени разной степени тя- жести — от легкой формы билиарного фиброза до цирроза в конечной стадии. Связанное с муковис- цидозом заболевание печени (CFLD) представляет собой билиарный цирроз, который обычно проявля- ется в возрасте до 20 лет и может привести к пор- тальной гипертензии и печеночной недостаточности [94]. Центр должен контролировать всех пациентов с помощью физикального осмотра и периодического анализа ферментов печени.

Рекомендации по использованию УЗИ и приме- нению урсодезоксихолевой кислоты («Урсо»), а так- же основания для биопсии печени доступны в опу- бликованных руководствах [94-97].

Пациентов с портальной гипертензией следует направить на консультацию к гастроэнтерологу/ге- патологу для проведения скрининга, эндоскопии и лечения осложнений легочной гипертензии. Регуляр- ное лечение пациентов с циррозом при муковисци- дозе должно включать иммунизацию против вирусов гепатита А и В, исключение приема НПВС и гепато- токсичных веществ (например, алкоголя) и контроль функционального состояния печени (коагуляция, альбумин).

Недавно были представлены модуляторы и кор- ректоры CFTR. Ивакафтор и комбинация лумакафтор/ ивакафтор могут вызывать печеночную недостаточ- ность. 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.

* + 1. *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-сканиро- ванию (холесцинтиграфии) для обследования желч- ного пузыря. При наличии симптомов желчнокамен- ной болезни урсодезоксихолевая кислота является неэффективной, и обычно требуется направление на консультацию к хирургу [100].

* + 1. *Каков наилучший способ лечения панкреатита у пациентов с муковисцидозом?*

Панкреатит является менее распространенным осложнением при муковисцидозе, но может беспо- коить некоторых пациентов без панкреатической недостаточности [101]. Рецидивирующий острый панкреатит на фоне муковисцидоза может привести к экзокринной недостаточности изначально сохран- ной поджелудочной железы. Одно из проявлений — неспецифические боли в животе, поэтому следует подозревать панкреатит при обследовании пациен- тов с рецидивирующей болью неизвестной этиоло- гии, сопровождающейся тошнотой и рвотой. Центр должен иметь возможность провести стандартные лабораторные анализы (на амилазу, липазу) и диа- гностическую визуализацию (например, ультрасоно- графию, КТ или МРТ). Принципы лечения такие же, как при лечении панкреатита в отсутствие муковис- цидоза. Тем не менее острый панкреатит приводит к серьезному обезвоживанию, что у пациентов с муко- висцидозом требует пристального внимания к реги- дратации и контроля уровня электролитов. Недавно разработанные CFTR корректоры и потенциаторы могут играть определенную роль в лечении реци- дивирующего панкреатита, поскольку стимулируют бикарбонатную и водную секрецию в поджелудоч- ной железе [102].

* 1. *Желудочно-кишечные осложнения*
     1. *Каков наилучший способ лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у пациентов с муковисцидозом?*

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

* + 1. *Каков наилучший способ лечения запоров у пациентов с муковисцидозом?*

Запор развивается постепенно, начинаясь с сокра- щения частоты стула [108]. Он часто встречается у пациентов с муковисцидозом и может усугубляться с применением наркотиков. В большинстве случаев за- пор реагирует на гидратационную терапию, слабитель- ные средства или лаксативы (например, полиэтилен- гликоль). Клизмы используются редко [106, 107, 109].

* + 1. *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 от- вечать на пероральную регидратацию в сочетании со слабительными препаратами, но для более тяжелых случаев может потребоваться в/в гидратация, назога- стральная аспирация и клизмы. Пациентам, которые не отвечают на такие консервативные методы лечения, необходимо обратиться к гастроэнтерологу с опытом лечения ДКН. Заместительная терапия панкреатиче- скими ферментами у таких пациентов с ДКН требует пересмотра [106, 107]. Запоздалая госпитализация по- сле 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.

* + 1. *Каков наилучший способ предотвратить фиброзирующую колонопатию (ФК)?*

Это довольно редкое осложнение. В настоящее время единственной четкой рекомендацией по предот- вращению 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].

* + 1. *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.

* + 1. *Каков наилучший способ лечения избыточного бактериального роста в тонком кишечнике (ИБРТК) у пациентов с муковисцидозом?*

Диагноз ИБРТК следует подозревать, если у па- циентов наблюдается диффузная или околопупоч- ная боль в животе, чрезмерное газообразование в кишечнике, диарея, тошнота и мальабсорбция, не- смотря на адекватную заместительную ферментную терапию. Риск выше у пациентов, которые прошли через хирургическое вмешательство на кишечнике или принимают наркотики. Несмотря использова- ние ряда неинвазивных процедур для диагностики,

«золотого стандарта» методики выявления ИБРТК не существует [107, 117]. Рекомендуется ставить ди- агноз, назначая пробный курс метронидазола [118]. Лечение включает циклический прием пероральных антибиотиков, эффективных в ЖК-просвете, пре- и пробиотиков, слабительных и прокинетиков [107]. Из-за различий в дизайне исследований и критери-

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

* + 1. *Каков наилучший способ лечения мекониевой непроходимости кишечника (МНК) у пациентов с муковисцидозом?*

МНК — это неотложное состояние новорожден- ных, 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 эксперти- зой нехирургического и хирургического лечения дан- ной патологии [120-122].

Осложненную МНК лечить тяжело и сложно, мо- жет потребоваться длительная госпитализация. При послеоперационном лечении может потребоваться консультация центра, компетентного в лечении ко- роткого кишечника. МНК не предрасполагает к раз- витию ДКН, однако операции ДКН проводятся у де- тей с МНК чаще, чем у остальных [111].

* + 1. *Существует ли повышенный риск злокачественных новообразований ЖКТ у пациентов с муковисцидозом?*

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

* 1. *Другие осложнения*
     1. *Каков наилучший способ предотвращения токсического воздействия лекарственных препаратов?*

Лечение болезни легких при муковисцидозе мо- жет приводить к осложнениям, связанным с токси- ческим воздействием препаратов, особенно аминог- ликозидов (например, нефро-, ото- и вестибулярной токсичности) [128]. Взаимодействие препаратов, особенно после введения корректоров и модулято- ров CFTR, вызывает осложнения, о которых следует знать и при возможности предотвращать их, коррек- тируя дозы. Важно, чтобы в состав команды по му- ковисцидозу входил квалифицированный фармацевт. Центр должен использовать стандартные протоколы для мониторинга концентрации лекарственных пре- паратов в крови при назначении аминогликозидов и следовать рекомендуемой дозировке [30]. При назна- чении внутривенных (в/в) аминогликозидов следует избегать применения НПВС, чтобы предотвратить нефротоксичность. Центр должен проводить оценку ототоксичности с использованием аудиологическо- го 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.

* + 1. *Каков наилучший способ лечения нефролитиаза у пациентов с муковисцидозом?*

Нефролитиаз распространен у пациентов с му- ковисцидозом [129]. Центр должен знать признаки и симптомы, связанные с нефролитиазом и быть гото- вым выявить этот диагноз с помощью анализа мочи и КТ-ВВП (внутривенной пиелограммы). Следует выявлять метаболические расстройства, вызываю- щие 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 содер- жанием кальция [130, 131]. Центр должен иметь до- ступ к нефрологу, урологу и интервенционному ради- ологу на случай развития осложнений нефролитиаза.

* + 1. *Каков наилучший способ лечения артропатии у пациентов с муковисцидозом?*

Артралгии являются распространенным симпто- мом у пациентов с муковисцидозом [26], но артро- патия остается недостаточно изученной. Центр дол- жен знать об этой проблеме. Может потребоваться лечение анальгетиками и противовоспалительными средствами. Глюкокортикоиды и антиревматические препараты, модифицирующие течение заболевания, можно рассматривать в рефрактерных случаях, про- консультировавшись с ревматологом, компетентным в лечении муковисцидоза [132].

* + 1. *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 инфек- ции 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 за- болеваниях пазух носа [135].

* + 1. *Каков наилучший способ лечения аллергических заболеваний у пациентов с муковисцидозом?*

За исключением ABPA (пункт 5.10) аллергические заболевания у пациентов с муковисцидозом встреча- ются не чаще, чем у остального населения, и лечатся так же, как и при отсутствии муковисцидоза. У паци- ентов может развиться аллергическая реакция на ан- тибиотики (особенно бета-лактамы), что повышает риск развития жизнеугрожающих реакций и может осложнять лечение пациентов с прогрессирующей болезнью легких, которые часто подвергаются воз- действию 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 десенси- билизации с учетом рекомендаций аллерголога, если терапия важна и других вариантов лечения нет [137, 139-142]. Пациенты, которые самостоятельно вводят внутривенные антибиотики на дому, должны полу- чить письменные инструкции по оказанию неотлож- ной помощи в случае аллергических реакций [139].

* + 1. *Каков наилучший способ избежать осложнений, вызванных применением постоянных внутривенных*

*(в/в) катетеров у пациентов с муковисцидозом?*

Постоянный катетер следует устанавливать в со- ответствии с пожеланиями пациента, если существу- ют трудности при проведении внутривенной терапии. Центр должен иметь доступ к специалистам, имею- щим опыт установки постоянных катетеров (напри- мер, катетеры средней линии, периферические цен- тральные катетеры [PICC], имплантируемые катетеры Port-A-Cath). Доступ к постоянному катетеру должны иметь только специально обученные лица, которые соблюдают стандартизированные протоколы инфек- ционного контроля и ухода за катетером. Наиболее распространенные осложнения, вызванные примене- нием катетеров, включают сосудистые проблемы (на- пример, инфекция, тромбы, синдром верхней полой вены) [143-144]. Центр должен пристально следить за признаками и симптомами осложнений, связанных с применением катетеров, и иметь возможность прове- сти надлежащее обследование, включая анализ крови, ультрасонографию и контрастные рентгенологиче- ские исследования для выявления инфекций и окклю- зии сосудов. Внутрисосудистые инфекции, связанные с катетером, следует лечить в соответствии с опубли- кованными рекомендациями [145, 146].

* + 1. *Каков наилучший способ лечения пациенток с муковисцидозом на фоне беременности?*

Беременность может усложнить лечение женщи- ны с муковисцидозом. При обследовании женщин де- тородного возраста в центре следует всегда задавать вопрос о возможной беременности, особенно при на- значении дополнительных лекарств, противопоказан- ных беременным. Беременность на фоне муковисци- доза считается беременностью с повышенным риском из-за возможных легочных, нутритивных и метабо- лических осложнений. Такие пациентки должны на- блюдаться у акушера с опытом ведения осложненных беременностей. Опубликованы рекомендации лечения беременных пациенток с муковисцидозом [75].

* + 1. *Каков наилучший способ лечения бесплодия у пациентов*

*с муковисцидозом?*

Женщины с муковисцидозом могут забеременеть, а при хорошей функции легких и питании — успеш- но 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 соответ- ствующем возрасте. Анализ спермы следует предла- гать тем пациентам, которые интересуются своим со- стоянием. Пациенты должны получать надлежащие консультации о возможных вариантах зачатия, вклю- чая вспомогательные методы репродукции.

# Трансплантация и вопросы, связанные с заключительным этапом жизни

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

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

Результаты трансплантации легких для пациен- тов с муковисцидозом продолжают улучшаться, и по- казатели 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 транспланта- ции и ухода на заключительном этапе жизни, кото- рые освещены с учетом опубликованных данных и рекомендаций. Подробный обзор всех аспектов темы содержится в документе «Practical guidelines: Lung transplantation in patients with cystic fibrosis» («Прак- тические рекомендации: трансплантация легких у пациентов с муковисцидозом»), подготовленном Ев- ропейской исследовательской группой по изучению муковисцидоза (ECORN-CF) [149] и в руководстве по уходу на заключительном этапе жизни ECFS [150].

* 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 мо- жет составлять более двух лет. Факторы, связанные с повышением смертности, и случаи, когда рекоменду- ется направление для рассмотрения вопроса о транс- плантации [151]:

1. Объём форсированного выдоха за 1 секунду ОФВ1 ≤30 % от расчетного показателя.
2. Быстрое ухудшение состояния, особенно у жен- щин и молодых пациентов.
3. Кислородная терапия по причине гипоксии.
4. Гиперкапния.
5. Частые обострения, которые плохо поддаются лечению внутривенными антибиотиками.

Следует взвесить более раннее направление для пациентов с рефрактерным пневмотораксом и реци- дивирующим массивным кровотечением [152]. По- вышение выживаемости, ограниченная доступность доноров и различия в схемах распределения органов привели к разработке прогностической модели смерт- ности/выживаемости, которая помогает определить очередность при решении вопроса о трансплантации [153, 154]. При направлении на трансплантацию су- ществует ряд помех, в том числе мнение врачей о ее целесообразности, проблемы прогнозирования сро- ков для принятия решения и социально-экономиче- ские факторы [155-157]. Сложности со определением сроков при направлении на трансплантацию требу- ют тесной связи со службой трансплантации. Кро- ме 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 про- грессировании заболевания у всех пациентов, которые находятся в списке ожидания. Недавний анализ дан- ных реестра пациентов фонда муковисцидоза США, показал, что прогностическими факторами для отказа в направлении на трансплантацию являются старший возраст, низкий социально-экономический статус и вы- явление *B. cepacia* комплекса в посеве мокроты [155].

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

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

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

1. Кислородзависимой респираторной недостаточ- ности.
2. Хронической гиперкапнии.
3. Гипертонии легких [162, 163].
4. Снижении физического (нутритивного) статуса

— особенно женщины.

Ограниченный пул доноров определяет количе- ство возможных трансплантаций. Национальная по- литика оптимизирует эффективность распределения донорских органов по-разному, в зависимости от си- стемы идентификации доноров и практической/гео- графической логистики.

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

рассматривать у всех пациентов со сниженной мас- сой тела, которые могут быть направлены на транс- плантацию легких*.*

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

Исключения для трансплантации легких [151] включают:

1. Злокачественные новообразования в течение по- следних 2 лет. Обычно требуется, чтобы период ремиссии составлял 5 лет. Можно рассматривать вопрос о трансплантации при наличии кожных и некоторых урогенитальных видов рака.
2. Неизлечимая дисфункция другого жизненно важ- ного органа (например, сердца, печени, почек).
3. Хроническая внелегочная инфекция (например, гепатит В, гепатит С, ВИЧ).
4. Тяжелая деформация скелета.
5. Продолжительная низкая приверженность к лече- нию или нерегулярное посещение клиники.
6. Неизлечимое психологическое состояние, кото- рое ограничивает возможность участвовать в те- рапии.
7. Отсутствие устойчивой системы социальной под- держки.
8. Токсикологическая зависимость (например, ал- коголь, табак в течение предшествующих 6 меся- цев).

Большинство служб по трансплантации не при- нимают на обследование пациентов с наличием хро- нической инфекции *Burkholderia cenocepacia* и/или *Mycobacteria abscessus (M. abscessus).*

Воздействие инфекции *M. abscessus* остается неяс- ным, хотя недавние исследования говорят о повышен- ных показателях посттрансплантационной инфекции, требующей интенсивной терапии, что не всегда уве- личивает смертность [166, 167], *M. abscessus* часто связывают с повышенной заболеваемостью после трансплантации. При рассмотрении вопроса о соот- ветствии для включения в лист ожидания учитывается положительный результат анализа мокроты и наличие полирезистентного *M. abscessus* [168].

Решение при других инфекциях (например, по- лирезистентн*ые Pseudomonas aeruginosa,* виды *Scedosporium* и *Clostridium difficile) з*ависит от мест- ной политики и опыта трансплантологов и требует более детального обсуждения.

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

Повторная трансплантация может быть рассмо- трена при определенных обстоятельствах у некото- рых реципиентов [173].

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

Оптимизация нутритивного статуса является при- оритетом для пациентов, которые находятся в листе ожидания, но не должна быть существенным факто- ром, 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% па- циентов. Повышенная смертность, инфекции и свя- занная с отторжением госпитализация наблюдались у пациентов с ДСМВ при трансплантации [174, 175]. Оптимизация контроля ДСМВ имеет большое значе- ние для пациентов в листе ожидания [175, 176].

Хроническая болезнь почек (ХБП) встречается у многих взрослых пациентов с муковисцидозом, и по возможности следует ограничить дозы нефротоксич- ных препаратов перед проведением трансплантации [177]. Влияние долговременного системного исполь- зования аминогликозидов перед трансплантацией на почечную функцию после трансплантации неизвест- но [178]. Ингибиторы кальциневрина, гипертония и ДСМВ были связаны с развитием ХБП после транс- плантации.

Остеопороз (24%) и остеопатия (38%) наблю- даются у пациентов с муковисцидозом [179]. Бис- фосфонатная терапия может потребоваться для поддержания и улучшения состояния костей перед трансплантацией.

Системные кортикостероиды необходимы для не- которых пациентов с прогрессирующей болезнью лег- ких (например, ABPA). Считается, что ограничение суточной дозы преднизолона до <15 мг/день ускоряет процесс заживления и уменьшает риск послеопераци- онных инфекций и дальнейшее снижение плотности костей, хотя необходимость более высоких доз не ис- ключает проведения трансплантации [180].

Хотя программы трансплантации во всем мире опираются на разные руководящие принципы и предусматривают разные сроки, лица, которые зло- употребляют алкоголем или имеют наркотическую зависимость, оцениваются для определения пригод- ности. 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 про- граммы упражнений считается важным для пациен- тов, 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 про- верки 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. Па- циенты, ожидающие трансплантации, и их родствен- ники говорят, что ожидание — самый мучительный

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

* 1. *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 пациен- тов, у которых дыхательная недостаточность разви- вается при наличии обостряющего фактора и в слу- чаях, когда можно рассчитывать на восстановление (например, массивный гемоптизис, пневмоторакс, грипп, послеоперационный уход) [182, 183].

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

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

* 1. *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 родственни- ками и привлечь к этому многопрофильную команду. При этом нужна серьезная психологическая поддерж- ка (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, анкси- олитиков, поддержка клиренса дыхательных путей, применение психологических стратегий, кислород- ная и неинвазивная вентиляции 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 луч- ше контролировать симптомы в случае необходимо- сти [190, 193, 194].

Баланс между эффективными, активными метода- ми лечения на фоне адекватного контроля симптомов, может быть затруднен, особенно у пациентов, ожида- ющих трансплантацию [190, 195]. В условиях быстро- го ухудшения, когда человек готовится к транспланта- ции, 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, те- чение муковисцидоза может оказаться непредска- зуемым, 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 транспланта- цию легких, однако необходимо, чтобы команда по муковисцидозу поддерживала тесную связь с коман- дой по трансплантации [190].

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

* 1. *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 сле- дует ухаживать за умирающим пациентом, и какие меры следует принять для выполнения этих пожела- ний [196]. Важно учитывать возможность поддержки на дому для эффективного контроля всех симптомов (например, очищение дыхательных путей, своевре- менность купирования симптомов).

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

Активное ведение пациентов для максимального купирования симптомов часто продолжается в тече- ние 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 чис- ле оказывающие первичную медицинскую помощь), пациент и его родственники поддерживали тесную связь между собой.

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

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

служба трансплантации осуществляет полный уход за пациентом. Однако центр по муковисцидозу дол- жен оставиться доступным для оказания помощи в случае необходимости. Кроме того может понадо- биться социально-психологическая поддержка для лечения психопатологии (например, психоза, связан- ного с наркотиками или посттравматических стрес- совых реакций).

Даже когда пациенты находятся в хорошем физи- ческом состоянии после трансплантации, они могут столкнуться с проблемами по восстановлению своих прежних социальных ролей, например, с членами се- мьи и партнерами. Прочие факторы риска включают финансовые проблемы (в том числе потерю посо- бий), занятость и образование. На это накладывает- ся стресс от необходимости изменить образ жизни (например, регулярная физическая активность, здо- ровое 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.

# Психосоциальная помощь

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

Жизнь с муковисцидозом может быть эмоцио- нально и физически сложной для пациентов и их родственников. Заболевание и его лечение влияют на способность справляться с повседневными задачами и неожиданными ситуациями. Хорошая психосоци- альная помощь теперь интегрирована в команду му- ковисцидоза, и существует обширный корпус лите- ратуры, которая определяет ее задачи [60, 199, 200]. Основное внимание в этой главе уделяется ключевым психосоциальныам 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 об- суждаются в разделе 8.

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

Диагноз муковисцидоз в большинстве случаев ставится во время скрининга новорожденных, кото- рый направлен на минимизацию заболеваемости и смертности. Однако следует признать потенциаль- ные недостатки такого подхода [12]. Постановка диа- гноза муковисцидоз является травматичной, особен- но если у ребенка нет других заболеваний. Родители не верят, что этот диагноз реален, и это может про- должаться довольно долго [199]. Следует провести превентивную консультацию и оказать родителям эмоциональню поддержку, чтобы понять (i) в какой мере они осознали информацию, (ii) как отреагиро- вали на диагноз и (iii) каковы их ресурсы, стиль пре- одоления трудностей и потребности в поддержке.

Родители должны изучить информацию о том, как растет и развивается ребенок с муковисцидозом, и най- ти 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 дости- жениях от здоровых сверстников. Консультирование помогает решить следующие ключевые задачи:

1. Наладить лечение, которое должно стать частью повседневной жизни ребенка.
2. Помочь родителям принять и выполнять все на- значения.
3. Проинформировать родственников и друзей о состоянии здоровья ребенка.
4. Обеспечить психосоциальное наблюдение за ро- дителями, а при необходимости сеансы терапии для супружеских пар.
5. Обеспечить информацию о доступной финан- совой поддержке/льготах/пособиях и других источниках поддержки.
6. Помочь сориентироваться в интернете и социаль- ных сетях для доступа к достоверной информа- ции о муковисцидозе и новых методах лечения.
   1. *Каким образом следует предотвращать, выявлять и устранять проблемы психического здоровья?*

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

Команда по муковисцидозу должна ежегодно вы- являть симптомы психических расстройств у паци- ентов с муковисцидозом (начиная с 12 лет) и роди- телей детей и молодых людей с муковисцидозом. В руководствах описывается психометрический скри- нинг и последующие методы наблюдения [202]. Если в команде по муковисцидозу нет психолога, следует рассмотреть направление в психиатрические учреж- дения. Психолог по муковисцидозу также должен ежегодно оценивать другие серьезные или возника- ющие проблемы эмоционального здоровья и пробле- мы, связанные с организацией лечения (см. Стандар- ты оказания помощи ECFS, организация доступа к специалистам-психологам [7]).

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

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

Переломные моменты связаны с серьезными из- менениями личных планов и перспектив развития

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

Переломные моменты:

1. Адаптация родителей к диагнозу муковисцидоз.
2. Начало обучения; детский сад, начальная и стар- шая школа.
3. Переход от лечения родителями к самостоятель- ному лечению.
4. Переход из педиатрических отделений медицин- ского учреждения во взрослые.
5. Трудоустройство или дальнейшее обучение.
6. Потеря независимости (например, выход на пен- сию, потеря физической активности и функци- онирования, рост ограничений, связанных с ле- чением, зависимость от лиц, осуществляющих уход, надвигающаяся трансплантация).
7. Помощь в конце жизни.

Психосоциальная устойчивость — это способ- ность восстанавливаться после негативных событий с отсутствием длительных эмоциональных наруше- ний. Это многофакторное явление, и не все его эле- менты поддаются изменению [204]. Основное вни- мание следует уделять усилению психосоциальной поддержки и укреплению надежды (в первую оче- редь, с помощью подготовки детей к взрослой жиз- ни, повышению уверенности в себе и способности контролировать ситуацию). Следует превентивно работать с эмоциональной уязвимостью в каждый переломный момент.

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

Повышение приверженности к лечению, осо- бенно применительно к небулайзерам, — ключевой момент для предупреждения прогрессирования забо- левания. Успешность психосоциального вмешатель- ства определяется (i) стремлением команды помочь пациенту, (ii) формированием доверительных отно- шений с пациентом для повышения его мотивации и (iii) выявлением барьеров и активной поддержкой стремления пациента повысить качество лечения.

1. Команда должна поддерживать готовность со- трудничать и сознательный целостный подход к соблюдению режима терапии, который опира- ется на эффективный обмен информацией и эм- патию. Открытое обсуждение любых вопросов облегчает оказание помощи с учетом индиви- дуальных особенностей пациента, что помога- ет ему стать участником процесса и принимать осознанные решения. Команда должна обсуж- дать приверженность к терапии при каждом по- сещении, а специалисты по психосоциальной работе — помогать членам команды вовлекать пациента в диалог с применением навыков ак- тивного слушания.
2. Убеждение пациентов, которые в течение дли- тельного 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].

1. Некоторые методы эффективны, но их приме- нение зависит от стадии развития пациента (на- пример, упрощает и регулирует лечение там, где это возможно, рассеивает опасения, связанные с лечением и планированием реабилитиции, и по- могает решению проблем). Клинические иссле- дования вмешательств такого рода и разработка электронных приложений ведутся непрерывно.
   1. *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, беспло- дие) и проблем, связанных с муковисцидозом. Такие люди требуют более гибкого и индивидуализиро- ванного подхода, который отличается от оказания помощи пациентам, диагностированным в раннем детстве. Особое внимание следует уделять прогно- зу, личной поддержке, проблемам фертильности и анализу источников информации по муковисцидозу (некоторые источники могут вводить пациентов в за- блуждение) [206, 207].

* 1. *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 му- ковисцидоза, 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 на- рушениях пищевого поведения и проблемах с воспри- ятием своего тела у людей с муковисцидозом [208].

Диетотерапия должна учитывать отношение па- циента к еде, своей фигуре и внешнему виду, а не просто сосредоточиться на потреблении калорий и наборе веса. Оценка потребления питательных ве- ществ должна включать вопросы, касающиеся пере- численных аспектов, и диетические режимы на осно- ве идей правильного питания.

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

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

Основные проблемы во взрослом возрасте: (i) муковисцидоз усложняет обычные задачи, (ii) при- нятие сложных решений (например, планы профес- сиональной жизни, рождение ребенка или решения

o лечении), (iii) борьба с ухудшающимся состояни- ем здоровья, потеря мобильности и независимости, новые осложнения/ диагнозы (например, диабет, связанный с муковисцидозом), (iv) жизнь с неизле- чимым заболеванием — ожидание трансплантации и/или организация помощи на терминальной стадии (см. раздел 6). С возрастом эти проблемы могут при- вести 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 лич- ном воздействии, хотя имеет и свои отличия [209].

Ключевые подходы: (i) упреждающая тактика при рутинных и ежегодных обследованиях помогает выявить потребности в эмоциональной, практиче- ской 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 страте- гий преодоления проблем помогает обрести эмоци- ональную стабильность и повышает психологиче- скую 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 пси- хосоциальной поддержке и других специалистов по муковисцидозу обеспечивают решение сложных про- блем, связанных со старением при муковисцидозе.

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

1. Все члены команды по муковисцидозу долж- ны иметь развитые навыки в разных областях, включая способность оказывать психологиче- скую поддержку при общении, умение эффек- тивно доносить информацию и способность распознавать и реагировать на стрессовые пере- живания.
2. Некоторых членов команды по муковисцидозу следует обучить более специфическим навыкам, таким как умение сообщать плохие новости, вы- явление серьезной психопатологии и направле- ние пациента в соответствующие учреждения, в том числе в службы неотложной психиатриче- ской помощи.
3. На следующем уровне психологической под- держки некоторые подготовленные и аккреди- тованные сотрудники могут использовать такие методы, как решение проблем, релаксационные тренинги, десенсибилизация к болезненным процедурам и психологическая «первая по- мощь» в сложных ситуациях или после травми- рующих событий.
4. 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 про- блемы эмоционального здоровья и проблемы, возникающие в процессе лечения.

Профессионал-психолог в составе команды по муковисцидозу также играет важную роль в разви- тии навыков и поддержке других членов команды в соответствующих областях (например, посредством обучения и наблюдения). Временами члены команды испытывают стресс, и при такой эмоционально на- пряженной работе необходимы механизмы поддерж- ки. Такие компоненты, как групповые встречи после особенно тяжелых событий, включая смерть пациен- тов, а также возможность обсудить и проанализиро- вать сложные проблемы оказались полезными и для других профильных специалистов [200]. Эффектив- ная система выявления психологического стресса и других проблем, связанных с муковисцидозом, необ- ходима всем службам по муковисцидозу.

# Конфликт интересов

К. Кастеллани: личные гонорары от PTC терапии, Gilead, Vertex, Pharmaxis за рамками представленной работы; A. Дж. A. Дафф: гранты и личные гонора- ры от Chiesi Pharmaceuticals UK Ltd., персональные гонорары от Novartis Pharmaceuticals UK Ltd., пер- сональные гонорары и нефинансовая поддержка от Profile Pharma/Zambon и TEVA Ltd., за рамками пред- ставленной работы; С. К. Белл персональные гонора- ры 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 путе- шествий от Gilead, за рамками представленной рабо- ты; Х. Г. М. Хейерман: личные гонорары от Vertex, Horizon Pharma, PTC и Gilead за рамками представ- ленной работы; A. Манк сообщает о личных гонора- рах от Vertex, Novartis и Mayoli Spindler за рамками представленной работы; Ф. Ратьен: сообщает о гран- тах и личных гонорарах от Vertex и личных гонорарах от Novartis и Genetech за рамками представленной работы; П.А. Фламе: гранты и персональные гоно- рары от Bayer Healthcare AG, Corbus Pharmaceuticals, Insmed, 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 представлен- ной работы; П. Ходкова: персональные гонорары от Vertex за рамками предоставленной работы; Н. Ка- ширская: 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 под- держке путешествий от Horizon и Vertex за рамками представленной работы; Х. Оксли: нефинансовая поддержка TEVA за рамками представленной рабо- ты; С. Дж. Шварценберг: персональные гонорары от Spark HealthCare за рамками представленной работы; T.O.Ф. Вагнер: гранты от Bayer, Boehringer, Novartis и Vertex за рамками представленной работы; П. Дре- винек: персональные гонорары от Vertex, Galapagos и ProQR за рамками предоставленной работы и финан- совой поддержки от Европейского общества муко- висцидоза за текущий проект «Стандарты лечения»; Дж. Барбен, Б. Плант, И. Серме-Гауделус, A. 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 Зоммер- бург (основной комитет рабочей группы по обследо- ванию эпидемиологии новорожденных ECFS); До- миник Пугеон-Бертран, Мартин Стерн, Жиль Роуд, Романа Лаусерова (Рабочая группа по стандартам ECFS); Жаклин Нордхук, Хильде Де Кейсер (Груп- па по муковисцидозу в Европе); Эммануэль Булан- де, генетик (Париж, Франция); Корнелис К. ван дер Ент (Европейская информационно-справочная сеть по легким ERN-Lung, подсеть по муковисцидозу CF Europe); Тесса Вуистер и Хлоя Фишер, интерны, кли- ническая 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](http://www.cff.org/Our-Research/CF-Patient-Registry/2015-).cff.or[g/Our-Research/CF-Patient-Registry/2015-](http://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, Hadjiliadis 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].](http://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. PaediatrRespir 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, Dřevínek 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.

[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].](http://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, Sabadosa KA, Spear SL, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. J Pediatr 2009;155:S73–93. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.09.001.

[68] Robinson KA, Saldanha IJ,McKoy NA.Management of infantswith 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].](http://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-forage, 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, Sufi B, Simon RH, Rodman

D. Cystic fi adult care: consensus conference report. Chest 2004;125:1S–39S [[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14734689].](http://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.

[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] RobinsonWM, 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].](http://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.

[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].](http://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.](http://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] Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;49:498–547. 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 insuffi and liver disease in cystic fi 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](http://www/). ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10819672].

[117] Miazga A, Osiński M, Cichy W, Żaba R. Current views on the etiopathogenesis, clinicalmanifestation, 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.Areviewofpathophysiology 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, Zauber AG, Cenin DR, Omidvari A, Hemstead SE, Fink AK, et al. Cost effectiveness of screening individuals with cystic fibrosis for colorectal cancer. Gastrolenterology 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 fi 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.

[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.200202-087OC.

[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/petr.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/](http://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/](http://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 pre- operative 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. Infl of diabetes on survival in patients with cystic fi 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, HammM,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, Yusen 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] Slieker 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, Leverson 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. Chicester: 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/petr.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/](http://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/](http://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 pre- operative 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. Infl of diabetes on survival in patients with cystic fi 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. JCyst 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, HammM,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, Yusen 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] Slieker 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 fi Intensive Care Med 2006;32: 754–8. https://doi.org/10.1007/s00134-006-0085-x.

[183] Bartz RR, Love RB, Leverson 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 andpalliative care. Chicester: 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.