

# Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy

## Zalecenia Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy 2009 Poznań – Warszawa – Rzeszów

Jarosław Walkowiak, Andrzej Pogorzelski, Dorota Sands, Wojciech Skorupa, Andrzej Milanowski, Anna Nowakowska, Teresa Orlik, Aleksandra Korzeniewska-Eksterowicz, Aleksandra Lisowska, Szczepan Cofta, Alina Minarowska, Robert Piotrowski, Anna Popiel, Marta Rachel, Agnieszka Sobczyńska-Tomaszewska, Radosława Staszak-Kowalska, Mikołaj Teisseyre, Maria Trawińska-Bartnicka, Katarzyna Walicka-Serzysko, Michał Witt, Halina Woś

### ROZPOZNAWANIE MUKOWISCYDOZY

#### Wstęp

Mukowiscydoza (zwłóknienie torbielowate, ang. *cystic fibrosis* – CF) jest jedną z najczęściej występujących w populacji kaukaskiej genetycznie uwarunkowanych chorób o autosomalnym recesywnym typie dziedziczenia. Jej przyczyną są mutacje genu kodującego białko CFTR (ang. *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), położonego na długim ramieniu 7. chromosomu. Białko to pełni m.in. rolę kanału chlorokowego zależnego od cAMP i zlokalizowanego w błonie szczytowej komórek nabłonkowych gruczołów wydzielania zewnętrznego. Efektem nieprawidłowej funkcji lub braku białka CFTR jest zaburzenie transportu jonów  $Cl^-$  przez błony komórkowe oraz zwiększenie absorpcji  $Na^+$  i wody, co powoduje zagęszczenie i zwiększenie lepkości wydzieliny. Następstwem kumulacji wydzieliny w przewodach wyprowadzających jest nieprawidłowa czynność gruczołów wydzielania zewnętrznego oraz zaburzenie funkcji i struktury narządów i układów bezpośrednio z nimi związanych, zwłaszcza układu oddechowego i pokarmowego.

Mukowiscydoza jest chorobą ogólnoustrojową o różnorodnej ekspresji klinicznej. W klasycznej (pełnoobjawowej) postaci występują zapalenia oskrzeli i płuc, niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki,

niepłodność mężczyzn oraz podwyższone stężenie  $Cl^-$  w pocie. Większość chorych wykazuje zaburzenia wielonarządowe, ale u części z nich choroba przebiega z prawidłową wydolnością trzustki. O jakości i długości życia zwykle decydują zmiany w układzie oddechowym.

Zgodnie z ICD-10 klasyfikacja mukowiscydozy obejmuje:

1. CF z objawami ze strony układu oddechowego (E84.0);
2. CF z objawami z przewodu pokarmowego (E84.1);
3. CF z objawami ze strony innych narządów (E84.8);
4. CF nieokreślona (E84.9).

Natomiast pojedyncze, izolowane objawy u chorych, u których zidentyfikowano przynajmniej jedną mutację genu *CFTR*, nie są klasyfikowane jako mukowiscydoza. Zalicza się je do grupy chorób zależnych od mutacji *CFTR* (ang.: *CFTR-related disorders*). Są to:

- przewlekłe zapalenie trzustki;
- alergiczna aspergilloza oskrzelowo-płucna;
- rozsiane rozstrzenie oskrzeli;
- rozsiane zapalenie oskrzelików (*panbronchiolitis*);
- azospermia obstrukcyjna;
- stwardniające zapalenie dróg żółciowych;
- przejściowa hipertrypsynogenemia noworodków.

#### Kryteria diagnostyczne

Do rozpoznania mukowiscydozy upoważnia stwierdzenie:

- przynajmniej jednego objawu klinicznego występującego w chorobie;
  - występowania mukowiscydozy u rodzeństwa i/lub rodziców;
  - dodatniego wyniku badania przesiewowego noworodków w kierunku mukowiscydozy
- łącznie** z nieprawidłowym wynikiem jednego z poniższych badań:

- próby potowej – wykazanie znamienne wysokich stężeń anionów chlorkowych<sup>1</sup> w pocie uzyskanym za pomocą jonoforezy pilokarpinowej;
- badania molekularnego – wykrycie mutacji w obu allelach genu *CFTR*;
- pomiaru potencjałów elektrycznych błony śluzowej nosa – typowe dla chorych na CF są bardziej ujemne wartości przeznabłonkowej różnicy potencjałów oraz istotna zmiana po podaniu amiloridu (stają się mniej ujemne) w przeciwieństwie do osób zdrowych.

## Postępowanie diagnostyczne

### DIAGNOSTYKA OBJAWOWA

Rozpoznanie mukowiscydozy opiera się przede wszystkim na kryterium klinicznym, tj. stwierdzeniu charakterystycznych dla choroby objawów. Najistotniejsze objawy kliniczne występujące u chorych na CF w różnych okresach życia zestawiono w **Tabeli 1**. Niektóre objawy mogą występować w różnym wieku.

### TESTY POTOWE

Wstępne rozpoznanie mukowiscydozy należy potwierdzić testem potowym wykazującym znamienne wysokie stężenia anionów chlorkowych w pocie ( $Cl^- >60$  mmol/l, u niemowląt  $>40$  mmol/l), w co najmniej dwóch odrębnie wykonanych badaniach. Próba potowa jest podstawowym testem w diagnostyce, wyjątkowo czułym i swoistym, pod warunkiem prawidłowego jej wykonania. Do analizy chemicznej nadają się próbki zawierające co najmniej 100 mg potu. Stężenie  $Cl^-$  powyżej 160 mmol/l świadczy o błędnie popełnionym przy zbieraniu potu lub wykonywaniu oznaczenia chemicznego. Badania powinny być wykonywane w ośrodkach specjalistycznych, które mają duże doświadczenie w wykonywaniu testów potowych (co najmniej 100 badań rocznie).

Wyniki fałszywie dodatnie mogą być spowodowane wyparowaniem wody z bibuły lub zanieczyszczeniem próbki. Podwyższone stężenie  $Cl^-$  w pocie zdarza się również w innych niż mukowiscydoza chorobach: nerkowopochodnej moczowce prostej, zapaleniu skóry o znacznym nasileniu, chorobie Addisona, dysplazji ektodermalnej, glikogenozie I typu, a także w nieleczonej chorobie trzewnej lub niedoczynności tarczycy. Wyniki fałszywie ujemne mogą być spowodowane złym rozcieńczeniem próbki albo znacznym niedożywieniem i obrzękami u chorego. U kilku procent chorych stężenia  $Cl^-$  w pocie mogą

**TABELA 1. Najczęstsze stany i objawy kliniczne występujące u chorych na mukowiscydozę.**

OKRES PŁODOWY I NOWORODKOWY	OKRES NIEMOWLĘCY I PONIEMOWLĘCY	OKRES DZIECIŃSTWA I DOROSŁOŚCI
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ zwapnienia w jamie otrzewnowej płodu</li> <li>■ poszerzenie jelita cienkiego płodu w badaniu USG</li> <li>■ niedrożność smółkowa</li> <li>■ przedłużająca się cholestaza wewnątrzwątrobowa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ niedobór masy ciała</li> <li>■ przewlekły kaszel</li> <li>■ nawracające zapalenia płuc, oskrzelików</li> <li>■ astma wczesnodziecięca</li> <li>■ przewlekłe zakażenie dróg oddechowych <i>P. aeruginosa</i> i/lub <i>S. aureus</i></li> <li>■ zmiany w RTG płuc – nawracająca niedodma, rozdęcie</li> <li>■ bardzo słony pot</li> <li>■ odwodnienie z hipokaliemią, hiponatremią i zasadowicą hipochloremiczną (rzekomy zespół Barttera)</li> <li>■ zapaść podczas upałów</li> <li>■ cuchnące, tłuszczowe, obfite stolce</li> <li>■ objawy zespołu złego wchłaniania (konieczność różnicowania z celiakią)</li> <li>■ wypadanie błony śluzowej odbytnicy</li> <li>■ objawy niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach</li> <li>■ hipoprotrombinemia</li> <li>■ hipoproteinemia i obrzęki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ przewlekły kaszel</li> <li>■ nawracające zapalenia płuc</li> <li>■ polipy nosa</li> <li>■ przewlekłe zapalenie zatok przynosowych</li> <li>■ rozstrzenie oskrzeli</li> <li>■ palce pęteczkowate</li> <li>■ krwioplucie</li> <li>■ marskość żółciowa wątroby</li> <li>■ kamica żółciowa u dzieci</li> <li>■ nadciśnienie wrotne, żylaki przełyku, splenomegalia</li> <li>■ nawracające zapalenie trzustki</li> <li>■ cukrzyca</li> <li>■ niedobór wysokości i masy ciała</li> <li>■ nawracające obrzęki ślinianek przyusznych</li> <li>■ opóźnione dojrzewanie płciowe</li> <li>■ niepłodność mężczyzn (azoospermia obstrukcyjna)</li> </ul>

być prawidłowe lub graniczne (40–60 mmol/l). O rozpoznaniu decydują wówczas obraz kliniczny i wynik badania mutacji genu *CFTR*.

Alternatywnym do klasycznego testu potowego jest test konduktometryczny (Macroduct, NanoDUCT), w którym oznacza się przewodnictwo elektryczne potu. Uzyskane wyniki są automatycznie przeliczane na stężenie wodnego roztworu NaCl o równoważnym przewodnictwie. Zaletą tego testu jest uzyskanie wyniku bezpośrednio po wykonaniu pomiaru. Za prawidłowe uznaje się wartości <60 mmol/l, za graniczne 60–80 mmol/l, za typowe dla mukowiscydozy >80 mmol/l. Uzyskanie wartości granicznych lub nieprawidłowych wymaga potwierdzenia metodą klasyczną.

#### DIAGNOSTYKA MOLEKULARNA

Ze względu na autosomalne recesywne dziedziczenie mukowiscydozy, molekularny test diagnostyczny ma na celu identyfikację mutacji w obu allelach genu *CFTR*. Większość komercyjnie dostępnych zestawów umożliwia identyfikację najczęściej występujących mutacji z ponad 1600 dotychczas zidentyfikowanych (*Cystic Fibrosis Mutation Database*, <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app>).

Wykrycie patogennych mutacji w dwóch allelach ostatecznie potwierdza rozpoznanie mukowiscydozy u chorego. Jeśli w trakcie procedury diagnostycznej udało się ustalić mutację tylko w jednym allelu lub nie zidentyfikowano żadnej mutacji wynik badania molekularnego nie potwierdza, ale i nie wyklucza rozpoznania mukowiscydozy. W takich przypadkach, jeśli obraz kliniczny choroby sugeruje podejrzenie mukowiscydozy, należy rozpatrzyć możliwość rozszerzenia panelu badanych mutacji poprzez:

- zastosowanie testu diagnostycznego identyfikującego większą liczbę mutacji;
- analizę rozległych delecji z zastosowaniem metody MLPA (ang. *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*);
- sekwencjonowanie fragmentów kodujących wraz z przylegającymi sekwencjami intronowymi;
- zastosowanie innych technik molekularnych.

Wykrywalność mutacji genu *CFTR* ograniczona jest różnicami w częstości występowania danego defektu w różnych populacjach oraz stosowanymi metodami diagnostycznymi. Dla przykładu F508del, najczęstsza mutacja *CFTR* powodująca CF, występuje u chorych z Europy Północnej z częstością 75–88%,

a w Polsce z częstością 53–73%. U chorych z łagodną lub atypową postacią mukowiscydozy oraz chorobą zależną od *CFTR* prawdopodobieństwo rzadkich mutacji jest większe niż u chorych z klasyczną postacią choroby.

Panel najczęstszych w polskiej populacji mutacji, których identyfikacja powinna być oferowana w przypadkach klinicznego rozpoznania/podejrzenia mukowiscydozy w Polsce obejmuje: F508del, dele2,3(21kb), 3849+10kbC>T, G542X, 1717-1G>A, N1303K, R553X, W1282X, 2143delT, 2183AA>G, 2184insA, R334W, R347P, G551D, 3272-26A>G, R117H (w przypadku wykrycia tej mutacji należy określić wariant IVS8-(TG)<sub>n</sub>).

Przed izolacją DNA z krwi należy się upewnić, czy choremu nie przetoczono krwi pełnej lub hemopreparatów; okres karencji po przetoczeniu powinien wynosić nie mniej niż 60 dni<sup>2</sup>. W takim przypadku źródłem DNA powinna być inna tkanka. Badany lub jego opiekun prawny musi wyrazić pisemną zgodę na wykonanie testu genetycznego (wypełnienie i podpisanie formularza świadomej zgody) oraz wyrazić swoją wolę odnośnie bankowania preparatu DNA i możliwości jego użycia do dalszych/innych badań w przyszłości.

Wszystkim rodzinom chorych na mukowiscydozę powinna być oferowana porada genetyczna zgodnie z zasadami tej procedury.

#### POMIAR PRZEZNABŁONKOWEJ RÓŻNICY POTENCJAŁÓW

W przypadkach wątpliwych (niediagnostyczny wynik testu potowego, niezidentyfikowanie dwóch mutacji genu *CFTR*) pomocny w rozpoznaniu może być pomiar przelnabłonkowej różnicy potencjałów w przewodach nosowych. Badanie przepływowych potencjałów przezbłonowych wykonywane jest w nielicznych ośrodkach specjalistycznych (w Polsce jeszcze niewykonywane). Typowe dla chorych na CF są wysokie wartości ujemne potencjałów oraz istotna zmiana ich wartości po perfuzji nosa roztworem amiloridu (stają się znacznie mniej ujemne). Po perfuzji nosa isoproterenolem, wartości potencjałów nie ulegają zmianie. U osób zdrowych obserwuje się brak reakcji na amilorid, a istotną zmianę po isoproterenolu (wartości stają się bardziej ujemne). Pomiar przelnabłonkowej różnicy potencjałów powinien być wykonany dwukrotnie. Przeciwwskazaniem do jego wykonania są przebyte zabiegi operacyjne w obrębie jam nosowych oraz ostra infekcja błony śluzowej nosa.

## BADANIE PRZESIEWOWE NOWORODKÓW

Od drugiej połowy roku 2006 w Polsce prowadzony jest program badań przesiewowych noworodków w kierunku mukowiscydozy. Obecna strategia przesiewu w Polsce IRT/DNA jest oparta na biochemicznym oznaczeniu stężenia immunoreaktywnej trypsyny (IRT) i analizie molekularnej genu *CFTR*. Jako pierwsze wykonuje się oznaczenie stężenia IRT (IRT I) we krwi pobranej w 3–6 dobie życia na bibułę stosowaną również w przesiewie w kierunku fenylketonurii i hipotyreozy. W przypadku nieprawidłowego stężenia IRT wykonywana jest analiza molekularna, pod warunkiem uzyskania pisemnej zgody rodziców dziecka. Ponadto ponownie oznaczane jest IRT we krwi pobranej na bibułę w czwartym tygodniu życia (IRT II), gdy stężenie IRT I przekracza ustalony cenny. W przypadkach niedrożności smółkowej u noworodków stężenie IRT często mieści się w granicach normy. Dlatego bardzo ważne jest podanie przez szpital wysyłający bibułę przesiewową informacji o tym objawie klinicznym, co zmieni procedurę postępowania (bezwzględna potrzeba wykonania badania molekularnego niezależnie od wyniku IRT).

Obecnie przyjęta strategia analizy molekularnej (stan na 01/04/2009) obejmuje identyfikację 16 mutacji najczęściej występujących w Polsce. Ponieważ jest oparta na sekwencjonowaniu wybranych fragmentów genu *CFTR* umożliwia również zidentyfikowanie do 505 rzadkich mutacji (zarejestrowanych w bazie *CFTR Mutation Database*) oraz wykrycie nowych defektów (mutacje o charakterze rodzinnym), jak dotąd nie zgłoszonych do rejestru mutacji genu.

Na badania konsultacyjne do specjalistycznego ośrodka wzywane są dzieci z nieprawidłowym wynikiem stężenia IRT II i/lub zidentyfikowaną jedną lub dwoma mutacjami genu *CFTR*. Konsultacja w ośrodku specjalistycznym połączona jest z wykonaniem badań weryfikujących, tj. dwóch typów testów potowych oraz oceną kliniczną stanu zdrowia dziecka. Rodzice są informowani o wynikach badania molekularnego, testu konduktometrycznego i dalszym postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym. Dzieci z rozpoznaną mukowiscydozą pozostają pod systematyczną opieką ośrodka specjalistycznego. Rodzicom dzieci z potwierdzonym rozpoznaniem mukowiscydozy oraz nosicielom mutacji genu *CFTR* po osiągnięciu dojrzałości należy zaproponować poradę genetyczną.

Identyfikacja mutacji w obydwu allelach genu *CFTR* jest ostatecznym potwierdzeniem rozpoznania

mukowiscydozy. Negatywny wynik badania molekularnego nie wyklucza choroby ze względu na heterogenność mutacji – liczba znanych obecnie mutacji wynosi ponad 1600. Kliniczne podejrzenie mukowiscydozy (np. w przypadkach niedrożności smółkowej) jest wskazaniem do pobrania, zabezpieczenia materiału i zlecenia badania molekularnego przed przetoczeniem krwi (szczególnie u noworodków i dzieci w ciężkim stanie ogólnym). W przypadku rozpoznania mukowiscydozy zaleca się wykonanie testu potowego u rodzeństwa chorego, a rodzinie udzielenie porady genetycznej. Chorych, u których objawy kliniczne odpowiadają klasycznej postaci choroby, ale u których badania nie wykazują dysfunkcji białka *CFTR* ani mutacji w obu allelach genu *CFTR*, należy systematycznie kontrolować i leczyć jak chorych na CF. U tych chorych, w miarę postępu diagnostyki molekularnej, należy okresowo rozszerzać zakres badań w celu identyfikacji mutacji w obu allelach genu *CFTR*.

## LECZENIE CHORYCH NA MUKOWISCYDOZĘ

### Podstawowe zasady leczenia

Leczenie chorych na CF musi być kompleksowe i wielospecjalistyczne. Ze względu na wielonarządową ekspresję choroby obejmuje ono:

- profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej;
- leczenie żywieniowe i terapię niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki;
- leczenie chorób towarzyszących i powikłań mukowiscydozy.

### Zasady leczenia choroby oskrzelowo-płucnej

Choroba oskrzelowo-płucna wymaga skojarzonego stosowania fizjoterapii, antybiotyków, mukolityków, leków rozszerzających oskrzela, leków przeciwzapalnych. Zaleca się unikanie kontaktów pomiędzy chorymi ze względu na niebezpieczeństwo krzyżowych zakażeń układu oddechowego.

### FIZJOTERAPIA

Fizjoterapia stanowi podstawę leczenia i zapobiegania postępowi choroby oskrzelowo-płucnej. Musi być stosowana codziennie, również u chorych, którzy nie

**TABELA 2. Kryteria doboru metody drenażowej z uwzględnieniem wieku chorego (opracowane na podstawie wieloletniego doświadczenia Zakładu Usprawniania Leczniczego Instytutu Matki i Dziecka).**

METODA	WIEK CHOREGO	UWAGI	WARIANT
technika natężonego wydechu	>3 lat	dzieci współpracujące	
technika aktywnego cyklu oddechowego	>4 lat	dzieci współpracujące	
system PEP	niemowlęta*	w uzasadnionych przypadkach	Maska
	3–5 lat*	wszyscy chorzy ze zmianami w płucach	Ustnik
	>5 lat*	dodatkowo chorzy z małą ilością wydzieliny i z suchym kaszlem	Maska
	–	chorzy z polipami i częstymi zapaleniami zatok	Ustnik
Acapella, Cornet	>7 lat*	chorzy współpracujący	
	>11 lat	w zależności od motywacji jako technika do samodzielnego stosowania	
Flutter	>10 lat*	chorzy współpracujący	
	>12 lat	w zależności od motywacji jako technika do samodzielnego stosowania	

\* stosować w połączeniu z drenażem tradycyjnym

wykazują objawów ze strony układu oddechowego. Powinna być kontynuowana przez całe życie pacjenta i traktowana jako obowiązkowy zabieg higieniczny.

U chorych na CF wymagane jest stosowanie długofalowego programu fizjoterapeutycznego. Powinien on obejmować:

- przyzwyczajanie do systematyczności wykonywania zabiegów fizjoterapeutycznych;
- jak najwcześniejsze wprowadzanie czynnych form fizjoterapii;
- dążenie do usamodzielnienia się pacjenta (nauka autodrenażu).

Celem fizjoterapii układu oddechowego jest systematyczne usuwanie wydzieliny zalegającej w drogach oddechowych realizowane za pomocą różnych technik drenażowych.

#### Techniki drenażu

Najstarszą metodą fizjoterapii jest drenaż ułożeniowy z oklepywaniem, wstrząsaniem, uciskami, wibracjami klatki piersiowej. Na ogół stosuje się 6–10 pozycji ułożeniowych. Skuteczniejsze i rekomendowane są tzw. techniki alternatywne, zalecane przez *International Physiotherapy Group for Cystic Fibrosis*. Do powyższych technik zalicza się:

- technikę natężonego wydechu;
- technikę aktywnego cyklu oddechowego;
- drenaż autogeniczny;
- technikę zmiennego ciśnienia oskrzelowego – Flutter<sup>®</sup>, Acapella<sup>®</sup>, Cornet<sup>®</sup>;
- technikę podwyższonego ciśnienia wydechowego – system PEP (ang. *Positive Expiratory Pressure*).

Metody alternatywne, w przeciwieństwie do drenażu ułożeniowego, wymagają czynnego udziału chorego. Pacjent może je wykonywać samodzielnie, a w przypadku dzieci pod kontrolą rodziców. Przy indywidualnym wyborze techniki dla każdego chorego uwzględnia się:

- wiek chorego;
- stan zaawansowania choroby;
- nadreaktywność oskrzeli;
- stopień motywacji.

W Tabeli 2. podano orientacyjne kryteria doboru określonej techniki z uwzględnieniem wieku chorego.

#### Metody fizjoterapii w zależności od wieku chorego

U niemowląt i dzieci do 3. r.ż., a także u niewspółpracujących dzieci starszych, zaleca się drenaż ułożeniowy z oklepywaniem, uciskaniem, wstrząsaniem klatki piersiowej oraz wspomaganie wydechów. W tej grupie wiekowej powinno się stosować prowokację kaszlu w czasie drenażu i/lub po jego zakończeniu. Przeciwwskazaniem do stosowania drenażu ułożeniowego może być refluks żołądkowo-przełykowy, niewydolność oddechowo-krażeniowa oraz duszność.

U niemowląt z refluksem żołądkowo-przełykowym, bez nasilonych zmian oskrzelowo-płucnych, zalecany jest zmodyfikowany drenaż ułożeniowy uwzględniający wysokie pozycje oraz pozycje ułożenia na wznak. Ze względu na mniejszą skuteczność zmodyfikowanego drenażu, u niemowląt z dużą ilością zalegającej wydzieliny można rozważyć zastosowanie klasycznego drenażu ułożeniowego uwzględ-

niającego pozycje ułożenia głową w dół. Alternatywą dla drenażu ułożeniowego u niemowląt i dzieci do 3. r.ż. może być technika przyspieszonego wydechu AFE (ang. *Acceleration Flow Expiration Technique*).

U dzieci po 3. r.ż., w miarę możliwości jak najwcześniej, wprowadzamy metody drenażowe alternatywne. Fizjoterapia stosowana u dzieci powyżej 10. r.ż. ukierunkowana jest na wprowadzanie samodzielnych technik drenażu z pełnym programem terapeutyczno-edukacyjnym zmierzającym do usamodzielnienia się pacjenta.

Chorzy dorośli, ze względu na zaawansowane zmiany w płucach, wymagają dokładniejszego doboru technik drenażowych niż dzieci i chorzy w wieku młodzieńczym oraz odpowiedniego oddziaływania psychologicznego. U chorych dorosłych zalecane są techniki do samodzielnego stosowania.

Czas stosowanego drenażu oskrzeli i liczba sesji drenażowych w ciągu dnia są zależne od ilości wydzieliny zalegającej w drogach oddechowych. Zwykle drenaż trwa około 15–20 minut i jest wykonywany 2–3 razy dziennie. W zaawansowanych stanach choroby czas drenażu jest wydłużany do 30–40 minut. U niemowląt czas drenażu jest krótszy i wynosi od 5 do 15 minut.

#### Aktywność fizyczna

Integralną częścią fizjoterapii jest systematyczny trening fizyczny dostosowany do wydolności wysiłkowej chorego. Tolerancja wysiłku u chorych na CF

jest bardzo zmienna i ulega znacznemu ograniczeniu w czasie zaostrzeń choroby płuc.

Najlepszą formą wysiłku jest kombinacja ćwiczeń ogólnorozwojowych (jazda na rowerze, bieg, pływanie, itp.) oraz zwiększających siłę i wytrzymałość mięśni. Ćwiczenia fizyczne zazwyczaj prowadzą do wykrztuszania większej ilości wydzieliny, jednakże nie zastępują drenażu oskrzeli. Nie należy ograniczać natężenia wysiłku chorym z niedoborem masy ciała. Zwalnianie z lekcji wychowania fizycznego jest uzasadnione tylko w wyjątkowych przypadkach, np. podczas zaostrzenia choroby.

Chorzy poddawani tlenoterapii mogą wykonywać umiarkowane ćwiczenia fizyczne. Warunkiem kwalifikacji do wysiłku fizycznego jest spoczynkowe wysycenie tlenem krwi tętniczej przekraczające 90%. Intensywność ćwiczeń uzależniona jest od stopnia odczuwania duszności i możliwości utrzymania prawidłowego utlenowania krwi w czasie wysiłku.

#### Fizjoterapia w powikłaniach

Najczęstszymi powikłaniami płucnymi wymagającymi modyfikacji fizjoterapii są odma opłucnowa i krwioplucie. W **Tabelach 3. i 4.** przedstawiono wskazane zasady postępowania fizjoterapeutycznego w powyższych powikłaniach

#### ANTYBIOTYKOTERAPIA

Antybiotyki stosuje się w przypadku nowych zakażeń oraz w zaostrzeniu przewlekłej choroby oskrzelowo-

**TABELA 3. Postępowanie fizjoterapeutyczne u chorego z odmą opłucnową.**

TYP ODMY	WSKAZANE	PRZECIWSKAZANE
<b>Mała</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ technika aktywnego cyklu oddechowego (bez oklepywania i wstrząsania klatki piersiowej)</li> <li>■ ekspansywne ćwiczenia torakalne* (pomagają usunąć powietrze z opłucnej)</li> <li>■ drenaż autogeniczny</li> <li>■ technika natężonego wydechu w zmodyfikowanej formie</li> <li>■ kaszel kontrolowany</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ drenaż w pozycjach ułożenia głową w dół (nasila duszność)</li> <li>■ oklepywanie, wstrząsanie, uciski, wibracje (wzrasta ciśnienie w klatce piersiowej)</li> <li>■ technika podwyższonego ciśnienia wydechowego – PEP i PEP oscylacyjny (Flutter, Cornet, Acapella)</li> <li>■ częste lub wydłużone natężone wydechy</li> <li>■ zatrzymywanie powietrza w płucach</li> <li>■ kaszel napadowy**</li> <li>■ kaszel markowany</li> </ul>
<b>duża lub przewlekła bez drenażu ssącego</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ optymalne leczenie mukolityczne</li> <li>■ tlenoterapia</li> </ul>	wszystkie zabiegi fizjoterapeutyczne (drenażowe)
<b>z założonym drenażem</b>	jak w odmie małej	jak w odmie małej

\* *Ekspansywne ćwiczenia torakalne* polegają na głębokim oddychaniu (wdech i spokojny długi wydech). W czasie wdechu chory stara się w optymalny sposób rozszerzyć dolną część klatki piersiowej w płaszczyźnie czołowej.

\*\* Unikanie sytuacji wywołującej kaszel spontaniczny (napadowy), a w przypadku jego wystąpienia próba wytłumienia go.

**TABELA 4. Postępowanie fizjoterapeutyczne w krwiopłuciu.**

KRWIOPŁUCIE	WSKAZANIA	PRZECIWSKAZANIA
<b>pojedyncze żyłki krwi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ kontynuacja zabiegów fizjoterapeutycznych</li> <li>■ umiarkowane ćwiczenia fizyczne</li> </ul>	intensywny wysiłek fizyczny
<b>krwiopłucie małe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ technika aktywnego cyklu oddechowego (bez oklepywania i wstrząsania klatki piersiowej)</li> <li>■ drenaż autogeniczny</li> <li>■ PEP przez maskę lub ustnik</li> <li>■ technika natężonego wydechu (delikatna i efektywna, bez nasilonego wydechu)</li> <li>■ dopuszczalny delikatny i efektywny kaszel</li> <li>■ umiarkowane ćwiczenia fizyczne (wzrost tętna maksymalnie do 20/min w stosunku do tętna spoczynkowego)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ drenaż ułożeniowy z oklepaniem klatki piersiowej i wibracjami</li> <li>■ PEP oscylacyjny (Flutter, Cornet, Acapella)</li> <li>■ intensywne ćwiczenia fizyczne</li> </ul>
<b>krwiopłucie umiarkowane i duże</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ odpoczynek</li> <li>■ spacer w obrębie oddziału szpitalnego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ jakiegokolwiek wysiłku fizycznego</li> <li>■ fizjoterapii w jakiegokolwiek formie</li> </ul>
po utrwalonym zatrzymaniu krwiopłucia można podjąć na nowo fizjoterapię i ćwiczenia fizyczne o stopniowo rosnącym natężeniu		

-płucnej. U chorych na mukowiscydozę, ze względu na przewlekłe utrzymywanie się niektórych objawów, zaostrzenie jest ściśle zdefiniowane wystąpieniem co najmniej dwóch z niżej wymienionych objawów:

- nasilenie kaszlu;
- zwiększenie ilości wykrztuszanej wydzieliny lub zmiana jej charakteru na bardziej ropny;
- duszność, świszczący oddech, nieproduktywny kaszel;
- stwierdzenie w badaniu przedmiotowym nowych zmian osłuchowych;
- nowe zmiany w badaniu radiologicznym lub progresja zmian wcześniej istniejących;
- wyhodowanie nowych patogenów układu oddechowego, szczególnie *Pseudomonas aeruginosa*;
- pogorszenie wskaźników spirometrycznych;
- nasilenie hipoksemii i/lub hiperkapnii (pulsoksymetria, gazometria);
- utrata łaknienia;
- ubytek masy ciała;
- pogorszenie tolerancji wysiłku;
- gorączka lub stany podgorączkowe;
- podwyższenie wskaźników stanu zapalnego (leukocytoza, OB, CRP).

Stwierdzenie zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej jest wskazaniem do przeprowadzenia celowanej antybiotykoterapii, zazwyczaj 14-dniowego leczenia dożylnego, a w łagodniejszych przypadkach leczenia doustnego, opartego o lekowrażliwość flory bakteryjnej.

Ze względu na zwiększoną eliminację leków z organizmu chorych na mukowiscydozę oraz na słabą

penetrację do wydzieliny oskrzelowej, dawki antybiotyków powinny być większe niż zalecane u innych chorych (**Tabela 5**).

Zasady doboru antybiotyku w zależności od flory bakteryjnej układu oddechowego

Uwaga! Prawidłowo prowadzony chory powinien mieć regularnie wykonywane badania bakteriologiczne.

I. Leczenie empiryczne przy braku wyniku badań bakteriologicznych:

- aminoglikozyd + ceftazydym

II. Najczęściej zalecany dobór antybiotyków zależnie od patogenów stwierdzanych w wydzielinie oskrzelowej:

1. *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*:
  - amoksycylina, amoksycylina z kwasem klawulanowym, ceftriakson, cefotaksym.
2. *Staphylococcus aureus*:
  - lekki przebieg zakażenia: kloksacylina, amoksycylina z kwasem klawulanowym, kotrimoksazol, klindamycyna;
  - ciężki przebieg zakażenia (dożylnie): kloksacylina, amoksycylina z kwasem klawulanowym, klindamycyna;
  - szczepy metycylinyoporne (MRSA): linezolid, wankomycyna z rifampicyną, teikoplanina.
3. *Pseudomonas aeruginosa* – nowe zakażenie (również u chorych bez klinicznych objawów zaostrzenia):

**TABELA 5. Dawkowanie antybiotyków u chorych na mukowiscydozę.**

ANTYBIOTYK	DROGA PODANIA	mg/kg m.c./DOBĘ (JEŻELI NIE PODANO INACZEJ)	DOBOWA LICZBA DAWEK	MAKSYMALNA DAWKA DOBOWA (w g) (JEŻELI NIE PODANO INACZEJ)
amikacin	i.v.	20–35	1–3	–
amoxicillin	p.o.	80–100	2–3	6,0
amoxicillin + clavulanic acid	p.o.	80–100	2–3	6,0
	i.v.	150	3–4	8,0
azithromycin	p.o.	5–10	1	–
aztreonam	i.v.	150–200	3–4	8,0
cefadroxil	p.o.	50–100	2	4,0
cefepime	i.v.	100–150	2–3	6,0
cefoperazone + sulbactam	i.v.	60–80	2–3	8,0
cefotaxime	i.v.	100–200	3–4	12,0
ceftazidime	i.v.	150–250	3–4	12,0
ceftriaxone	i.v.	50–100	1–2	4,0
ciprofloxacin (uwaga na fotodermatozy)	p.o.	20–50	2–3	2,0
	i.v.	10–25	2–3	0,8
clarithromycin	p.o.	15	2	1,0
clindamycin	p.o.	20–30	3–4	2,4
	i.v.	25–40	3–4	4,8
cloxacillin	p.o.	50–100	3–4	4,0
	i.v.	100–150	3–4	6,0
colistin	i.v.	50 000–75 000 j.m.	3	6 000 0000 j.m.
cotrimoxazole	p.o.	10–20 (trimethoprim)	2–3	2,88
gentamicin	i.v.	10–20	1–3	–
imipenem	i.v.	50–100	3–4	4,0
linezolid	p.o.	20–30	2–3	1,2
	i.v.	20–30	2–3	1,2
meropenem	i.v.	60–120	3	6,0
netilmicin	i.v.	10–20	1–3	–
ofloxacin	p.o.	20–30	2	1,6
piperacillin	i.v.	300–400	3–4	20,0
piperacillin + tazobactam	i.v.	300–400	3–4	18,0
quinupristin + dalfopristin	i.v.	20–22	3	-
rifampicin (tylko w leczeniu skojarzonym)	p.o.	15–20	1	1,2
teicoplanin	i.v.	10	1	0,4
ticarcillin + clavulanic acid	i.v.	300	3–4	24,0
tobramycin	i.v.	10–12	1–3	–
vancomycin	i.v.	40–45	4	2,0



- ciprofloksacyna doustnie przez 3 tygodnie + kolistyna lub tobramycyna wziewnie przez 3 miesiące  
lub
  - aminoglikozyd + ceftazydym lub piperacylina; w przypadku braku eradykacji należy kontynuować antybiotyk wziewnie.
4. *Pseudomonas aeruginosa* – zakażenie przewlekłe:
- dożylnie leczenie zaostrzeń zgodnie z wynikiem lekowrażliwości  
oraz
  - sekwencyjna lub ciągła antybiotykoterapia wziewna.
5. *Burkholderia cepacia* – wyhodowanie tej bakterii w płwocinie wymaga jednoznacznego potwierdzenia i przeprowadzenia antybiotykoterapii dożylnej przez 2–3 tygodnie zgodnie z antybiogramem. Zakażeni wymagają bezwzględnej izolacji od innych chorych na CF.

### Uczulenie na antybiotyki

Częste podawanie antybiotyków zwiększa ryzyko powstawania uczuleń na wiele z nich. Znaczna lekooporność flory bakteryjnej niejednokrotnie wymusza zastosowanie leku, na który chory jest uczulony. Rozpoczęcie leczenia metodą desensytyzacji umożliwia kontynuację leczenia. Proponowany schemat dochodzenia do dawki terapeutycznej u chorego dorosłego uczulonego na cefazydym to:

- dawka 1: 0,004 mg w 45 ml 0,9% NaCl;
- dawka 2: 0,04 mg w 45 ml 0,9% NaCl;
- dawka 3: 0,4 mg w 45 ml 0,9% NaCl;
- dawka 4: 4 mg w 45 ml 0,9% NaCl;
- dawka 5: 40 mg w 45 ml 0,9% NaCl;
- dawka 6: 400 w 45 ml 0,9% NaCl;
- dawka 7: 4000 mg w 45 ml 0,9% NaCl.

Każda dawka powinna być podawana przez 20 minut. Desensytyzację należy prowadzić przed **każdym** kolejnym kursem leczenia dożylnego.

### ZAKŁADANIE PORTÓW NACZYNIOWYCH

U chorych, którzy wielokrotnie wymagają dożylnych kuracji antybiotykowych (3–4 razy w ciągu roku), często występują problemy z założeniem obwodowego dostępu do żyły (wenflonu). W tych przypadkach pacjenta należy skierować do ośrodka specjalistycznego w celu założenia stałego dojścia do żyły z zastosowaniem wszczepianego pod skórę zestawu do podawania leków. Port wymaga regularnego, wykonywanego raz

w miesiącu, płukania roztworem heparyny w 0,9% NaCl, w stężeniu 100 j.m./ml.

### AEROZOLOTERAPIA

#### Sprzęt do nebulizacji

Właściwy dobór leku, nebulizatora i sprężarki powietrza zapewnia optymalną efektywność leczenia. Rejestracja leków podawanych w nebulizacji powinna, oprócz leku, obejmować również typ nebulizatora. Wśród stosowanych w naszym kraju sprężarek odpowiednie do stosowania w mukowiscydozie są te, które generują przepływ powietrza rzędu 4–8 l/min. (zwykle stosowane: *Portaneb*, *Pari Boy*, *Pari Master*). Filtry w sprężarce powietrza powinny być regularnie wymieniane, zgodnie z zaleceniami producenta.

Nebulizator powinien być dostosowany do leczenia przewlekłego – wielomiesięcznego (wymiana po 12 miesiącach). Zwykle stosowane są: *Pari (LC Plus, LL, LC Star, LC Sprint)*, *Sidestream Durable*, *Ventstream*. Nebulizatory muszą być myte i dezynfekowane po każdym użyciu. Niedopuszczalne jest długotrwałe stosowanie nebulizatorów do użytku indywidualnego i jednorazowego.

Stosowanie maski w czasie nebulizacji zmniejsza znacznie depozycję płucną leku, dlatego też zalecane jest wyłącznie u małych dzieci. Jak najwcześniej, zwykle od 2–3. r.ż., nebulizacje powinny być prowadzone przez ustnik.

#### Zasady stosowania

Pierwsze podanie każdego nowego leku w nebulizacji powinno następować pod kontrolą lekarza, ze względu na możliwość wystąpienia indywidualnie uwarunkowanych reakcji niepożądanych, ze skurczem oskrzeli włącznie. U pacjentów współpracujących wskazane jest wykonanie badania spirometrycznego przed i po nebulizacji nowego leku, u młodszych dzieci konieczna jest uważna obserwacja i dokładne badanie przedmiotowe. W przypadku zgłoszenia przez chorego złego samopoczucia konieczne jest natychmiastowe przerwanie inhalacji.

#### Antybiotykoterapia wziewna

W utrwalonym zakażeniu dróg oddechowych przez *Pseudomonas aeruginosa* wskazane jest przewlekłe podawanie antybiotyku w inhalacji. Stosowane są: kolistyna i tobramycyna. Leczenie może być prowadzone w trybie ciągłym (kolistyna) lub sekwencyjnym (tobramycyna).

Preparaty tobramycyny, zarejestrowane wyłącznie do stosowania w inhalacji, są bardziej skuteczne w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych na mukowiscydozę. Stosuje się je u chorych w wieku 6 lat i więcej: w średnim lub dużym zaawansowaniu zmian płucnych – dla poprawy funkcji płuc i zmniejszenia częstości zaostrzeń, u chorych z niewielkimi objawami płucnymi lub asymptomatycznymi – do ograniczenia częstości zaostrzeń.

Przed inhalacją antybiotyku zaleca się podanie leku rozszerzającego oskrzela i wykonanie zabiegu fizjoterapeutycznego. Do antybiotykoterapii wziewnej należy stosować nebulizatory z regularnie wymienianym filtrem lub usuwać powietrze wydechowe na zewnątrz pomieszczenia. (Tabela 6.)

#### Leki mukolityczne

Są stosowane w celu upłynnienia gęstej, lepkiej wydzieliny oskrzelowej. Część chorych odnosi korzyść z inhalacji N-acetylocysteiny lub ambroksolu. Jednak najlepsze efekty uzyskuje się stosując dornazę alfa i hipertoniczne roztwory NaCl.

#### Dornaza alfa – zasady stosowania

- Kryteria kwalifikacji chorych do leczenia:
  - potwierdzone rozpoznanie mukowiscydozy;
  - obecność choroby oskrzelowo-płucnej;
  - dobra współpraca chorego w czasie zabiegów inhalacyjnych i fizjoterapeutycznych;
  - u dzieci <5. r.ż. oraz u chorych z FEV1 <40% wartości należnej wskazania do stosowania leku ustala się indywidualnie.
- Leczenie należy rozpoczynać w ośrodku specjalistycznym i tam monitorować jego efekty.
- Zalecana dawka 2,5 mg raz dziennie.
- Podawać **wyłącznie** przy użyciu inhalatora dyfuzyjnego.
- Fizjoterapia powinna być wykonywana bezpośrednio przed inhalacją oraz po podaniu leku, ale nie wcześniej niż po 2 godzinach od inhalacji.
- Leczenie należy prowadzić przewlekłe, niezależnie od innych leków stosowanych wziewnie. Należy systematycznie oceniać jego skuteczność.

#### Hipertoniczne roztwory NaCl

Roztwory NaCl o stężeniu 3–10%, podawane wziewnie 2–4 razy dziennie, w objętości 4–5 ml na jedną inhalację, skutecznie wspomagają ewakuację wydzieliny

**TABELA 6. Dawkowanie antybiotyków stosowanych wziewnie u chorych na mukowiscydozę.**

NAZWA LEKU	DAWKA JEDNORAZOWA	LICZBA DAWEK/DOBĘ
kolistyna	500 000–2 000 000 j.m.	2–3
tobramycyna	300 mg	2

oskrzelowej bez wywoływania znaczących objawów ubocznych. Jałowy roztwór NaCl o wybranym stężeniu należy przygotowywać bezpośrednio przed inhalacją. Zaleca się poprzedzenie inhalacji podaniem wziewnych leków rozszerzających oskrzela oraz wykonanie zabiegu fizjoterapii po inhalacji.

#### Leki rozszerzające oskrzela

Krótko- i długodziałające leki rozszerzające oskrzela (najczęściej betamimetyki) stosuje się u chorych z odwracalną i częściowo odwracalną obturacją oskrzeli. Leki krótko działające z reguły podaje się przed planowanym wysiłkiem fizycznym, fizjoterapią oraz przed wziewnym podaniem antybiotyku lub hipertonicznych roztworów NaCl. W czasie leczenia konieczna jest okresowa kontrola skuteczności działania tej grupy leków.

#### Glikokortykosteroidy wziewne

Są stosowane w przypadkach współistniejącej nadreaktywności oskrzeli lub astmy oskrzelowej.

#### LECZENIE PRZECIWPALNE

Wskazania do przewlekłego, wieloletniego leczenia przeciwzapalnego powinien ustalać wyłącznie ośrodek specjalistyczny, kontrolujący efekty terapii i jej skutki uboczne. W leczeniu stosowane są makrolidy (azytromycyna), niesterydowe leki przeciwzapalne i glikokortykosteroidy systemowe.

#### Makrolidy

Korzystne efekty stosowania azytromycyny w kompleksowej terapii chorych na CF wynikają z pozaantybiotykowych właściwości tej grupy leków, takich jak działanie przeciwzapalne, działanie antyadhezyjne, hamowanie wytwarzania egzoenzymów bakteryjnych i hamowanie ruchu bakterii. Zalecane dawki azytromycyny to podawane co drugi dzień:

- 10 mg/kg m.c. u chorych o masie ciała <25 kg;
- 250 mg u chorych o masie ciała 25–40 kg;
- 500 mg u chorych o masie ciała >40 kg.

Lek stosowany jest zwykle przez okres wielu miesięcy, a nawet wielu lat.

### Glikokortykosteroidy systemowe

U niektórych chorych z progresją zmian w płucach, występującą pomimo stosowania kompleksowego leczenia, można zastosować glikokortykosteroidy systemowe (np. prednizon). Podawanie prednizonu jest ponadto podstawową metodą leczenia alergicznej aspergillozy oskrzelowo-płucnej.

### Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Ibuprofen podawany przewlekłe w wysokich dawkach wykazuje korzystny efekt terapeutyczny. Leczenie powinno być zalecane i stosowane pod kontrolą ośrodka specjalistycznego (konieczne jest oznaczanie stężenia leku we krwi i okresowe jego monitorowanie w czasie leczenia).

### POWIĘKLANIA CHOROBY OSKRZELOWO-PŁUCNEJ

#### Odma opłucnowa

Leczenie odmy opłucnowej powinno być prowadzone zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami. Dodatkowo u chorych na CF należy:

- równolegle prowadzić leczenie jak w zaostrzeniu infekcyjnym (antybiotykoterapia, tlenoterapia itd.);
- prowadzić odpowiednią rehabilitację oddechową. Transport chorego z rozpoznąną lub podejrzaną odmą opłucnową powinien odbywać się karetką reanimacyjną. Decyzja o ewentualnym leczeniu operacyjnym musi uwzględniać jego konsekwencje, które w przyszłości mogą utrudnić lub uniemożliwić ewentualny przeszczep płuc.

#### Krwioplucie

Pierwszorazowe pojawienie się krwiopłucia wymaga kontroli lekarskiej i ustalenia jego przyczyny. Kolejne, rzadko występujące, epizody nieznacznego krwiopłucia powinny być rejestrowane przez chorego i zgłaszane przy każdej wizycie u lekarza. Niewielka ilość krwi w wykrztuszonej płwocinie (pojedyncze żyłki krwi) w większości przypadków nie wymaga dodatkowego postępowania leczniczego.

Małe krwiopłucie, definiowane jako dobowy utrata krwi nie przekraczająca 50 ml i trwające nie dłużej niż 3 dni, wymaga modyfikacji prowadzonej fizjoterapii i leczenia doustnego z zastosowaniem etamsylatu (np. Cyclonamine 3–4 razy na dobę po 500 mg,

u dzieci – połowa dawki) i kwasu traneksamowego (np. Exacyl, 20 mg/kg m.c./dobę w 2–3 dawkach) oraz oceny pod kątem zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej. W razie potrzeby leczenie rozszerza się o antybiotykoterapię prowadzoną według wyżej podanych zasad.

Obfite krwiopłucie wymaga przyjęcia do szpitala, najlepiej do ośrodka specjalistycznego (pulmologia). W leczeniu objawowym stosuje się dożylnie podawanie leków przeciwkrwotocznych, endoskopowe tamowanie krwawienia oraz przetoczenia krwi, a w leczeniu przyczynowym embolizację tętnic oskrzelowych lub resekcję mięszu płucnego.

#### Alergiczna aspergilloza oskrzelowo-płucna (AAOP)

AAOP jest spowodowana nadwrażliwością na antygeny grzyba *Aspergillus fumigatus*, który kolonizuje drogi oddechowe. Rozpoznanie u chorych na CF jest trudne ze względu na podobieństwo objawów towarzyszących obu tym chorobom. AAOP należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej w przypadku występowania u chorego innych niż zwykle objawów zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej lub braku skuteczności standardowego leczenia.

- Typowy obraz AAOP u chorych na CF obejmuje:
- ostre lub podostre objawy kliniczne takie, jak: kaszel, świsty, ograniczenie tolerancji wysiłku, astma wysiłkowa, pogorszenie wskaźników czynnościowych płuc, zwiększone wykrztuszanie ropnej płwociny o trudnej do wytłumaczenia przyczynie;
  - nowe zmiany w radiogramie lub tomografii komputerowej klatki piersiowej nieulegające poprawie po standardowym leczeniu;
  - stężenie całkowitego IgE w surowicy krwi >1000 IU/ml (2400 ng/ml), o ile pacjent nie jest leczony kortykosteroidami o ogólnoustrojowym działaniu (jeśli je otrzymuje to należy powtórzyć badanie po ich odstawieniu);
  - punktowy test skórny z naciekiem >3 mm lub obecność w surowicy krwi swoistych IgE dla antygenów *A. fumigatus*;
  - dodatni odczyn precypitacyjny z aspergiliną lub obecność w surowicy krwi przeciwciał dla *A. fumigatus* w klasie IgG.

W leczeniu zaostrzenia spowodowanego AAOP stosuje się kortykosteroidy. Najczęściej jest to prednizon w dawce 0,5–0,75 mg/kg m.c./dobę przez pierwsze 6–14 dni. Dawkę obniża się w zależności od wyników leczenia. Dodatkowo zalecany jest itrakonazol w dawce

5 mg/kg/dobę (max. 400 mg). Jeżeli dawka dobowa przekracza 200 mg, lek podaje się dwa razy dziennie, w trakcie posiłku. Czas leczenia AAOP zależy od jego skuteczności, z reguły jednak nie przekracza 6 miesięcy.

### Niewydolność oddechowa

W okresie przewlekłej niewydolności oddechowej stosuje się kryteria kwalifikacji do domowego leczenia tlenem takie, jak w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc.

1.  $\text{PaO}_2 < 55$  mmHg lub
2.  $\text{PaO}_2 = 55\text{--}60$  mmHg **przy spełnieniu co najmniej jednego spośród poniższych czynników:**

- radiologicznych cechach nadciśnienia płucnego;
- elektrokardiograficznych cechach przerostu prawej komory serca;
- poliglobulii ( $\text{Ht} > 55\%$ ).

Należy pamiętać, że kryteria dotyczą okresu stabilizacji w przebiegu choroby (nie stosuje się ich w okresie zaostrzenia!). Ostra niewydolność oddechowa w przebiegu zaostrzenia powinna być leczona zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami tlenoterapii.

W terminalnej fazie mukowiscydozy zasadność stosowania wentylacji mechanicznej jest wątpliwa, chociaż w niektórych sytuacjach może ona zostać wprowadzona. Przy kolejnej kwalifikacji do wentylacji mechanicznej ważne jest ustalenie postępowania wspólnie z pacjentem. W wybranych przypadkach zaostrzeń niewydolności oddechowej przebiegających z kwasimą oddechową korzystne może być nieinwazyjne wspomaganie wentylacji (metoda BiPAP lub CPAP). Jego zaletą jest możliwość prowadzenia skuteczniejszego drenażu oskrzeli.

### PRZESZCZEPIANIE PŁUC

Ciężkie zmiany oskrzelowo-płucne są główną przyczyną zgonów chorych na CF. Przeszczep płuc może przedłużyć życie chorego i zdecydowanie poprawić jego jakość. Ostateczną decyzję o kwalifikacji do przeszczepu podejmuje ośrodek transplantacyjny w oparciu o dostarczone wyniki badań według **Załącznika 1**. Skierowanie chorego do oceny wskazań należy rozważyć w przypadku:

- $\text{FEV}_1 < 30\%$  wartości należnej;
- przewlekłej niewydolności oddechowej;
- gwałtownej progresji zmian oskrzelowo-płucnych;
- szacowanego prawdopodobieństwa przeżycia 2 lat poniżej 50%.

**TABELA 7. Zapotrzebowanie żywieniowe chorych na mukowiscydozę.**

SKŁADNIK	ZALECANA PODAŻ
<b>Energia</b>	120–150% zapotrzebowania zdrowych rówieśników
<b>Białka</b>	około 15% energii
<b>Tłuszcze</b>	około 35–45% energii
<b>Węglowodany</b>	około 40–50% energii

### Zasady leczenia żywieniowego

#### PODSTAWOWE ZASADY POSTĘPOWANIA ŻYWIENIOWEGO

Celem leczenia żywieniowego jest utrzymanie optymalnego (prawidłowego) stanu odżywienia oraz zapobieganie niedożywieniu, a także jego leczenie. Podaż energii powinna być ustalana indywidualnie. U większości chorych dieta powinna być wysokoenergetyczna, wysokotłuszczowa i wysokobiałkowa (**Tabela 7**). U niewielkiego odsetka chorych wystarczająca okazać się może standardowa podaż energii i składników pokarmowych, stosownie do płci i wieku.

U niemowląt zaleca się karmienie piersią. Należy jednakże uwzględnić, że podaż wybranych składników pokarmowych może być niewystarczająca (np. białko i NaCl), stąd konieczne może być dokarmianie. Dzieci żywione sztucznie powinny otrzymywać mieszanki mleczne odpowiednie dla wieku. Za szczególnie wskazane należy uznać preparaty mleczne przygotowane specjalnie dla chorych na CF (Cystilac®).

W wyborze diety uzupełniającej należy kierować się wiekiem chorego, stadium rozwoju (większe zapotrzebowanie w okresie skoku pokwitaniowego) i drogą podaży. Doustna, dodatkowa podaż energii musi opierać się na produktach akceptowanych ze względu na ich smak. Przy podaży przez zgłębnik lub gastrostomię smak pożywienia nie ma znaczenia. W leczeniu żywieniowym preparatami uzupełniającymi należy stosować takie, których gęstość energetyczna wynosi co najmniej 1 kcal/ml. Stosować można także jednoskładnikowe suplementy diety (białka, węglowodany lub tłuszcze).

Diety opartą o silne hydrolizaty białkowe należy zarezerwować dla dzieci ze znacznymi zaburzeniami trawienia i wchłaniania (niedożywienie/niepoddająca się leczeniu biegunka tłuszczowa). Szczególną grupę stanowią niemowlęta po przebytej niedrożności smólkowej, które wymagają podaży hydrolizatu ze zmodyfikowanym składem tłuszczów

(preparaty MCT – z trójglicerydami zawierającymi średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe). W wyborze diety peptydowej lub elementarnej należy kierować się wydolnością układu pokarmowego i współistnieniem takich zaburzeń, jak: alergia pokarmowa, nietolerancja laktozy i zespół krótkiego jelita. Powikłaniem stosowania diety elementarnej może być biegunka osmotyczna.

U starszych dzieci niezwykle ważną rolę odgrywa wpływ lekarza i diety na utrwalanie właściwych postaw chorego, związanych z przyjmowaniem pokarmów. Jest to szczególnie istotne gdyż u chorych na CF występują problemy związane z przyjmowaniem pokarmu (upośledzone łaknienie, dłuższy czas jedzenia, trudności w zaakceptowaniu nowych produktów, preferowanie produktów płynnych). Duży nacisk należy położyć na unikanie produktów o niskiej zawartości energii. Jednocześnie, oprócz aspektu ilościowego, należy uwzględnić jakość podawanego żywienia (np. długołańcuchowe kwasy tłuszczowe z rodziny  $\omega$ -3 oraz kwas linolowy). Uzasadniona jest suplementacja kwasem dokozaheksaenowym, najlepiej w czystej postaci (w Polsce jest niedostępny).

#### Metody inwazyjne

W razie braku skuteczności „zachowawczych” metod leczenia żywieniowego należy rozważyć zastosowanie metod inwazyjnych, do których zalicza się żywienie dojelitowe i pozajelitowe. Żywienie dojelitowe może

być prowadzone za pomocą zgłębnika nosowo-żołądkowego lub gastrostomii (PEG – przeszłona endoskopowa gastrostomia). Wskazaniem do założenia PEG jest brak skuteczności lub akceptacji przez chorego żywienia przez zgłębnik oraz planowany długi okres takiej terapii. Podaż preparatów odżywczych przez PEG powinna towarzyszyć podaż enzymów trzustkowych. Żywienie pozajelitowe należy stosować u chorych ze znacznymi niedoborami białkowo-energetycznymi i niedoborami pierwiastków śladowych oraz witamin. Stały dostęp do żyły centralnej założony ze względu na konieczność częstego stosowania antybiotykoterapii dożylną można także wykorzystać do żywienia pozajelitowego. Zarówno żywienie dojelitowe, jak i pozajelitowe prowadzić można w warunkach domowych.

#### Suplementacja NaCl

Niezbędne jest uzupełnianie diety w NaCl (dosalanie potraw lub podaż NaCl w opłatkach), szczególnie podczas upałów i gorączki. Zapotrzebowanie może podlegać istotnym wahaniom, ale najczęściej wynosi:

- 50–100 mg/kg m.c./dobę u niemowląt (większe zapotrzebowanie w pierwszych miesiącach życia);
- 25–50 mg/kg m.c./dobę u dzieci w wieku 1–10 lat;
- 1200–1800 mg/dobę >11 roku życia.

Niemowlętom NaCl podaje się w postaci 10% roztworu (1 ml 10% NaCl = 100 mg NaCl). W zaleceniach żywieniowych należy uwzględnić wszystkie źródła podaży NaCl (np. Cystilac®).

#### WITAMINY

Niezbędna jest stała podaż witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, szczególnie u chorych z objawami niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki i znaczną utratą tłuszczu ze stolcem. Sugerowane wstępne dawki witamin przedstawiono w **Tabeli 8**. Dawkowanie witamin powinno być zindywidualizowane (konieczna jest kontrola, przeprowadzana przynajmniej raz w roku, ich surowiczych stężeń). Z praktycznego punktu widzenia najkorzystniejsze jest używanie preparatów wieloskładnikowych wyprodukowanych specjalnie dla chorych na CF. W codziennej praktyce powinny być stosowane roztwory wodne.

#### Witamina A

Prawidłowe stężenia surowicze witaminy A wynoszą: 200–800  $\mu$ g/l. Powinny być kontrolowane raz w roku.

**TABELA 8. Sugerowane wstępne dawki witamin.**

WITAMINA	DAWKOWANIE	PRZELICZNIKI
<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 2000–6000 j.m. w 1. r.ż.</li> <li>■ 3000–10 000 j.m. powyżej 1. r.ż.</li> </ul>	1 $\mu$ g = 3,3 j.m.
<b>D</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 400 j.m. dla niemowląt</li> <li>■ 400–800 j.m. powyżej 1. r.ż.*</li> </ul>	1 $\mu$ g = 40 j.m.
<b>E</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 50–100 mg dla niemowląt</li> <li>■ 100–300 mg dla dzieci 1–10 lat</li> <li>■ 200–400 mg dla dzieci &gt;10 r.ż.</li> </ul>	1 mg = 1,5 j.m.
<b>K</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ dawka podstawowa**: 0,15–0,3 mg/dobę u dzieci; 0,3–0,5 mg/dobę u dorosłych;</li> <li>■ dawka terapeutyczna: 2,5–20 mg/tydzień</li> </ul>	
<b><math>\beta</math>-karoten</b>	0,5–1,0 mg/kg m.c./dobę (max. 30 mg/dobę)	

\* w wyjątkowych przypadkach wymagane mogą być znacznie wyższe dawki (do 2000 j.m.)  
 \*\* wskazana ocena wiarygodnych markerów ustrojowych zasobów witaminy K

Po ewentualnej modyfikacji dawki stężenie witaminy w surowicy powinno być ponownie ocenione po 3–6 miesiącach.

Niskie stężenia witaminy A, pomimo jej suplementacji, wymagają oceny stężeń białka wiążącego retinol (ang. *Retinol Binding Protein* – RBP) oraz cynku. Przy niskich stężeniach RBP wskazane jest zwiększenie dawki witaminy A nawet do 20 000 j.m./dobę. U kobiet w ciąży ocena surowiczego stężenia witaminy A powinna nastąpić na początku ciąży; przy niskich poziomach dawka suplementacyjna nie powinna przekraczać 10 000 j.m./dobę (czynnik teratogeny).

### Witamina D

Prawidłowe surowicze stężenie witaminy 25-OH-D<sub>3</sub> wynoszą: 7,6–75,0 ng/ml (u chorych na CF wskazane jest utrzymanie stężenia >30 ng/ml). U chorych z uszkodzeniem mięszu wątroby witamina D powinna być podawana w postaci kalcyfediolu. W zaburzeniach gęstości mineralnej kości należy rozważyć podaż kalcytriolu.

### Witamina K

Rozpiętość zalecanej dawki suplementacyjnej zawiera się w przedziale od 1 do 20 mg na tydzień. Wskazaniem do leczniczego stosowania witaminy K są zaburzenia krzepnięcia, krwioplucie, długotrwała i intensywne antybiotykoterapia oraz zabiegi operacyjne. Niedobór witaminy K stanowi istotny czynnik ryzyka występowania osteoporozy. Jej parenteralna podaż jest zarezerwowana dla pacjentów ciężko niedożywionych oraz z niewydolnością wątroby. Oceny ustrojowych zasobów witaminy K dokonuje się na podstawie pomiaru stężenia białka indukowanego niedoborem witaminy K (PIVKA II). Jego stężenie powinno być niższe od 2 ng/ml (dane dotyczące okresu niemowlęcego nie są jednoznaczne).

### β-karoten

Suplementacja β-karotenem powinna być prowadzona pod kontrolą jego surowicznych stężeń. Prawidłowe stężenia wynoszą: 0,4–3,0 mmol/l.

### Witaminy rozpuszczalne w wodzie

Niedobory witamin rozpuszczalnych w wodzie u chorych na CF występują rzadko. U pacjentów po resekcji jelita cienkiego konieczna może być długofalowa podaż witaminy B<sub>12</sub> (100 μg jeden raz w miesiącu i.m.).

### Enzymy trzustkowe

Wskazaniem do rozpoczęcia suplementacji enzymatycznej są kliniczne objawy zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki (przewlekła biegunka, zwłaszcza o charakterze tłuszczowym; u dzieci słaby przyrost masy ciała lub jego brak, a u dorosłych spadek masy ciała) potwierdzone badaniami laboratoryjnymi (niskie stężenia elastazy-1 w stolcu: <100 μg/g stolca, nieprawidłowe wydalanie tłuszczów w stolcu: >7g/dobę dla chorych powyżej 10. r.ż., >4–5 g w wieku 2–10 lat). Obecnie na rynku farmaceutycznym dostępne są preparaty o wysokiej aktywności enzymatycznej w formie kwasoopornych mikrogranulek dojelitowych. Różnią się one składem ilościowym enzymów i rodzajem substancji chemicznych wchodzących w skład otoczki granulek. Preparaty enzymatyczne o dużej koncentracji, zawierające w 1 kapsułce więcej niż 20 000 j. FIP lipazy, lepiej stosować u chorych powyżej 10. r.ż., wymagających bardzo wysokich dawek enzymów. U młodszych dzieci, zwłaszcza niemowląt wskazane jest stosowanie preparatów mniej skoncetrowanych (≤10 000 j. FIP lipazy w kapsułce).

Preparaty enzymów trzustkowych powinny być podawane podczas posiłków, najlepiej w dwóch porcjach (na początku i w połowie posiłku), żeby umożliwić jak najlepsze ich wymieszanie z treścią pokarmową. Niemowlętom nie wolno dodawać mikrogranulek do mieszanki mlecznej w butelce, należy je podawać łyżeczką jako zawiesinę z niewielką ilością soku lub przecieru owocowego. Najczęściej zalecane wstępne dawki enzymów wynoszą:

- dla niemowląt: 2000–4000 j. FIP lipazy/120 ml mieszanki mlecznej lub jedno karmienie piersią;
- u dzieci <4. r.ż.: 1000 j. FIP lipazy/kg m.c./posiłek;
- u dzieci >4. r.ż.: 500 j. FIP lipazy/kg m.c./posiłek.

Należy pamiętać, że dla każdego chorego dawkę enzymów należy dostosować indywidualnie, w zależności od objawów klinicznych oraz wyników badań laboratoryjnych. Analiza objawów raportowanych przez pacjenta, chociaż bardzo przydatna, może prowadzić do błędnych wniosków. Kryterium obiektywnym jest ocena wydalania tłuszczów w stolcu.

Przy podaży enzymów należy przestrzegać następujących zasad:

- preparatów enzymatycznych nie podaje się do soków, owoców, jarzyn i innych produktów beztłuszczowych;
- należy je podawać również do przekąsek (dostosowując dawkę enzymów do podaży tłuszczów);

**TABELA 9. Preparaty enzymów trzustkowych dostępne w Polsce.**

NAZWA PREPARATU	ZAWARTOŚĆ ENZYMÓW		
	LIPAZA	PROTEZA	AMYLAZA
<b>Kreon 10 000</b>	10 000 j.	600 j.	8 000 j.
<b>Kreon 25 000</b>	25 000 j.	1000 j.	18 000 j.
<b>Lipancrea 16 000</b>	16 000 j.	900 j.	11 500 j.
<b>Lipancrea 8000</b>	8 000 j.	450 j.	5 750 j.
<b>Panzytrat 10 000</b>	10 000 j.	500 j.	9 000 j.
<b>Panzytrat 25 000</b>	25 000 j.	1 250 j.	22 500 j.

- podaż standardowych odżywek wysokoenergetycznych wymaga dodatkowej suplementacji enzymatycznej;
- ustalaną indywidualnie dawkę należy zwiększać stopniowo, kontrolując objawy kliniczne i nie przekraczając 2500 j. FIP lipazy/kg m.c./posiłek;
- maksymalna dawka dobową wynosi 10 000 j. FIP lipazy/kg m.c.

Za właściwą dawkę preparatów uznaje się taką, która zapewnia zmniejszenie utraty tłuszczu wraz ze stolcem (normalizacja liczby i charakteru stolców), ustąpienie wzdęć i bólów brzucha oraz stały przyrost masy ciała u dzieci lub jej utrzymanie u dorosłych. Zbyt małe dawki preparatów enzymów trzustkowych mogą być przyczyną utrzymywania się biegunki tłuszczowej, natomiast zbyt duże są czynnikiem ryzyka wystąpienia kolonopatii włókniejącej. Podkreślić należy znaczenie obiektywnych metod oceny efektywności suplementacji enzymatycznej, zwłaszcza u chorych z wątpliwościami diagnostycznymi (np. niepoddająca się leczeniu biegunka tłuszczowa, brak stosownego przyrostu masy ciała u dziecka). W przypadku braku skuteczności preparatów enzymatycznych rozważyć należy zastosowanie inhibitorów pompy protonowej, co pozwala na korektę pH dwunastniczego i poprawę aktywności podawanych enzymów trzustkowych. (Tabela 9.)

## Choroby współistniejące i powikłania gastroenterologiczne

### CHOROBA REFLUKSOWA PRZEŁYKU

Choroba refluksowa przełyku bardzo często występuje u chorych na CF i nie ma tendencji do samoistnego ustępowania z wiekiem. Należy podkreślić, że często obserwuje się jej nawroty. Jej objawy kliniczne mogą zostać błędnie zinterpretowane jako objaw niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki bądź choroby

wątroby. Fizjoterapia, zaostrzenia oskrzelowo-płucne i niedożywienie stanowią czynniki ryzyka jej występowania. Leczenie jest typowe, aczkolwiek zazwyczaj mniej skuteczne i dłuższe niż w izolowanej postaci choroby refluksowej. Należy pamiętać, że choroba refluksowa przełyku może bezpośrednio przekładać się na nasilenie przebiegu choroby oskrzelowo-płucnej.

### NIEDROŻNOŚĆ SMÓŁKOWA

Niedrożność smółkowa (ang. *Meconium Ileus* – MI) dotyczy 10–15% noworodków z CF. Charakterystycznym objawem klinicznym jest nieoddanie stolca (smółki) w ciągu pierwszych 24–48 godzin życia dziecka z towarzyszącym wzdęciem i powiększeniem obwodu brzucha, wymiotami, niepokojem lub apatią. Objawy powyższe występują w połączeniu z charakterystycznymi zmianami w obrazie rtg jamy brzusznej: poszerzeniem światła pętli jelitowych, dominującym w prawym dolnym kwadrancie, bez poziomu płynu oraz bezpowietrznym obszarem odpowiadającym masom zagęszczonej smółki w jelicie krętym (obraz „matowego szkła”).

W każdym przypadku MI należy podjąć próbę leczenia zachowawczego, polegającą na podaży dojelitowych i doodbytniczych wlewów z hiperosmolarnych roztworów niejonowych środków kontrastowych, w celu uwodnienia i przemieszczenia gęstej smółki. Jednakże takie postępowanie u noworodków niesie za sobą ryzyko wywołania znacznych zaburzeń wodno-elektrolitowych. Dlatego niezbędne jest zabezpieczenie kontaktu żylnego oraz gotowości zespołu chirurgicznego do podjęcia stosownych działań. Operacyjne leczenie MI polega na resekcji fragmentu jelita krętego, z wyłonieniem stomii oraz z następnym odtworzeniem ciągłości przewodu pokarmowego po osiągnięciu przez dziecko odpowiedniego wieku i masy ciała. Alternatywną metodą chirurgiczną jest

zastosowanie drenu T (zamiast klasycznej stomii) jako korzystniejszej w przebiegu pooperacyjnym; ponadto pacjent nie wymaga wtedy reoperacji.

Niedrożność smółkowa może być powikłana perforacją ściany jelita i prowadzić do smółkowego zapalenia otrzewnej.

### EKWIWALENTY NIEDROŻNOŚCI SMÓŁKOWEJ

Nawracające bóle i wzdęcia brzucha mogą być spowodowane przez zespół dystalnej niedrożności jelit (ang. *Distal Intestinal Obstruction Syndrome* – DIOS). Niepełny zespół DIOS należy rozpoznać w przypadku zalegania mas kałowych w okolicy krętniczo-kątniczej. Do rozpoznania pełnego zespołu DIOS niezbędne jest współwystępowanie wymiotów podbarwionych żółcią i/lub poziomów płynu w jelicie cienkim w zdjęciu przeglądowym jamy brzusznej. Zazwyczaj objawy kliniczne nasilają się stopniowo, występując coraz częściej, zarówno w dzień, jak i w nocy. Przebieg jest bezgorączkowy, a ból ma charakter kolkowy. W profilaktyce zespołu uwzględnić należy stosowne spożycie płynów oraz błonnika, konieczne jest także dostosowanie odpowiedniej dawki enzymów. W leczeniu stosuje się doustne środki przeczyszczające oraz wlewki doodbytnicze z płynów wieloelektrolitowych lub hiperosmolarnych środków kontrastowych. Opcję terapeutyczną, również u dzieci młodszych, stanowić może podaż makrogoli (czynnikiem ograniczającym jest ryzyko odwodnienia).

### CHOROBY WĄTROBY I DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

W przebiegu mukowiscydozy mogą się pojawić powikłania ze strony wątroby i dróg żółciowych. W okresie noworodkowym wystąpić może przedłużająca się żółtaczka o cechach cholestatycznych. Jej przebieg nie przesądza o dalszej progresji patologii wątroby. Częstym powikłaniem hepatologicznym, występującym u około 30% chorych, jest stłuszczenie wątroby. Nie można jednoznacznie stwierdzić, czy stłuszczenie wątroby jest stanem potencjalnie odwracalnym czy też stanowi pierwszy etap zmian prowadzących do marskości wątroby. U pacjentów z marskością wątroby obserwuje się dysproporcję pomiędzy długo zachowaną prawidłową czynnością wątroby w zakresie syntezy białek, w tym czynników krzepnięcia, a nasilonymi objawami nadciśnienia wrotnego z rozwojem żylaków przełyku oraz powiększeniem śledziony (splenomegalia) z cechami nadczynności

śledziony (hipersplenizm). Najczęstsze choroby dróg żółciowych w CF to kamica żółciowa i hipoplazja pęcherzyka żółciowego. Wystąpić też może zwężenie przewodu żółciowego wspólnego oraz stwardniające zapalenie dróg żółciowych.

Ze względu na często bezobjawowy przebieg choroby wątroby w CF konieczne jest okresowe wykonywanie (minimum raz w roku) podstawowych badań oceniających czynność wątroby (stężenie bilirubiny, albumin, wskaźnik protrombinowy, aktywność aminotransferaz i gammaglutamylotranspeptydazy) oraz badania ultrasonograficznego jamy brzusznej metodą Dopplera z oceną przepływu wrotnego.

W leczeniu pacjentów z patologią wątroby i dróg żółciowych, a także u wszystkich po przebyciu cholestazy w okresie noworodkowym, należy podawać preparaty kwasu ursodeoksycholowego w dawce 10–40 mg/kg m.c./dobę. Ze względu na możliwość wystąpienia biegunki, dawkę należy zwiększać stopniowo. U niemowląt dawka początkowa powinna wynosić 7,5 mg/kg m.c./dobę. Ze względu na niejasną etiopatogenezę stłuszczenia wątroby nie można obecnie zaproponować standardu postępowania w tym powikłaniu, poza poprawą stanu odżywienia.

U pacjentów z podejrzeniem nadciśnienia wrotnego (powiększenie śledziony, w USG dopplerowskim zwolnienie przepływu wrotnego <15 cm/sek.) należy wykonać gastroskopię. W razie pojawienia się żylaków przełyku należy rozważyć zabiegi endoskopowego opaskowania żylaków przełyku (ang. *Endoscopic Variceal Ligation* – EVL). Zabiegi EVL stosujemy w prewencji pierwotnej krwotoków z żylaków przełyku (u pacjentów, którzy nie krwawili z żylaków – w razie stwierdzenia dużych żylaków zagrażających krwotokiem) i w prewencji wtórnej (u chorych po przebytych krwotoku, w celu zapobieżenia nawrotom krwotoku). U pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym należy rozważyć transplantację wątroby – chorzy powinni być kierowani do specjalistycznego ośrodka hepatologicznego.

### ZESPÓŁ JELITOWEGO PRZEROSTU BAKTERYJNEGO

Zespół jelitowego przerostu bakteryjnego (nadmierna kolonizacja jelita cienkiego przez mikroorganizmy bakteryjne) może prowadzić do powstawania niewchłanianych i toksycznych metabolitów, które – poprzez uszkodzenie śluzówki – mogą nasilać zaburzenia trawienia i wchłaniania. Jego typowe objawy



to: dyskomfort, bóle i wzdęcia brzucha, odbijania, uporczywe oddawanie gazów, niekiedy biegunka – mogą u chorego na CF pozostać niezauważone. Jednocześnie szereg czynników związanych z patogenezą i przebiegiem CF, jak kumulacja gęstego, lepkiego śluzu w przewodzie pokarmowym, zaburzenia motoryki, rutynowa antybiotykoterapia czy długotrwała podaż inhibitorów pompy protonowej, predysponują tych chorych do częstszego występowania powyższego zespołu. Diagnostyka wymaga wykonania wodorowego lub wodorowo-metanowego testu oddechowego (ze względu na potencjalną obecność flory metanogennej). Leczenie zespołu jelitowego przerostu bakteryjnego polega na 7–10-dniowej doustnej podaży wchłaniających się z przewodu pokarmowego metronidazolu/ciprofloksacyny lub niewchłaniającej się rifaksyminy.

### Cukrzyca (ang. *Cystic Fibrosis Related Diabetes – CFRD*)

Częstość występowania zaburzeń tolerancji glukozy oraz cukrzycy u chorych na CF wzrasta wraz z wiekiem. Ponieważ etiologia i przebieg kliniczny CFRD różni się od cukrzycy typu 1., jak i typu 2., została ona wyodrębniona jako oddzielna jednostka chorobowa, należąca do kategorii III C: „Inne specyficzne typy cukrzycy, choroby części zewnątrzwydzielniczej trzustki”.

CFRD jest złożoną chorobą charakteryzującą się postępującym niedoborem insuliny oraz zmienną insulinoopornością. Na niedobór insuliny może wskazywać pogorszenie czynności płuc, spadek masy ciała, przemijające, a następnie trwałe, zaburzenia metabolizmu glukozy. Obniżone i opóźnione wydzielanie insuliny jest wynikiem zmniejszenia liczby komórek beta wysp Langerhansa oraz zaburzeniami ich czynności. Z kolei na rozwój insulinooporności mają wpływ infekcje, steroidoterapia, ciąża, choroby wątroby, niedożywienie.

### KRYTERIA ROZPOZNANIA CFRD

Kryteria diagnostyczne CFRD zestawiono w **Tabela 10**. Metodą z wyboru w rozpoznawaniu CFRD jest doustny test tolerancji glukozy (ang. *Oral Glucose Tolerance Test – OGTT*). Jest to jedyne badanie o wysokiej czułości w diagnostyce zaburzeń tolerancji glukozy u chorych na CF bez hiperglikemii na czczo (**Tabela 11**).

Test OGTT, wykonywany corocznie, powinien być częścią rutynowego postępowania u chorych od 10. r.ż. Test powinien być wykonany w stabilnym stanie klinicznym, około miesiąca od zaostrzenia zmian oskrzelowo-płucnych lub steroidoterapii. Badanie należy wykonać podczas normalnej diety (bez ograniczeń węglowodanów). W okresie poprzedzającym test (minimum 3 dni) pacjent powinien spożywać pełnowartościowe, bogate w węglowodany produkty i prowadzić normalny tryb życia. Głodzenie, brak ruchu (chory leżący) zmniejszają tolerancję węglowodanów, co powoduje, że wynik obciążenia może być nieprawidłowy.

Podział przedstawiony w tab. 11. jest specyficzny dla CFRD i stanowi ważną wskazówkę dotyczącą dalszego leczenia oraz rokowania. U chorych na CF „cukrzycowy wynik testu OGTT” nie zawsze oznacza rozpoznanie cukrzycy, ale wskazuje na nieprawidłową kontrolę glikemii w tym czasie. Tolerancja glukozy może się zmieniać w zależności od stanu klinicznego chorego na CF, dlatego konieczne jest systematyczne wykonywanie badań kontrolnych w zależności od wyników testu OGTT (**Tabela 12**).

### LECZENIE CFRD

Etiologia CFRD jest złożona, ale główny problem stanowi całkowity lub względny niedobór insuliny wraz ze zmienną insulinoopornością. Leczenie ma na celu uzupełnianie insuliny. Chorzy na CF wymagają kompleksowego leczenia, zarówno dietetycznego, jak

**TABELA 10. Kryteria rozpoznania CFRD.**

OZNACZENIE	KRYTERIA*
Glikemia na czczo	≥126 mg/dl (7,0 mmol/l) ≥2-krotnie
Glikemia przygodna	≥200 mg/dl (11,1 mmol/l) ≥2-krotnie + objawy hiperglikemii
Glikemia na czczo i glikemia przygodna	≥126 mg/dl (7,0 mmol/l) + ≥200 mg/dl (11,1 mmol/l)
OGTT	w 2 godz. ≥200 mg/dl (11,1 mmol/l)
*Glikemia oznaczana w osoczu krwi żyłnej	

**TABELA 11. Kryteria rozpoznawania i klasyfikacji zaburzeń tolerancji glukozy na podstawie wyników testu OGTT.**

	GLIKEMIA NA CZCZO	GLIKEMIA W 2 GODZINY PO OGTT
prawidłowa tolerancja glukozy (ang. <i>normal glucose tolerance</i> – NGT)	<126 mg% (7 mmol/l)	<140 mg% (7,8 mmol/l)
nieprawidłowa tolerancja glukozy (ang. <i>impaired glucose tolerance</i> – IGT)	<126 mg% (7 mmol/l)	140–199 mg% (7,8–11,1 mmol/l)
CFRD bez hiperglikemii na czczo	<126 mg% (7 mmol/l)	≥200 mg% (11,1 mmol/l)
CFRD z hiperglikemią na czczo	≥126 mg% (7 mmol/l)	wykonanie OGTT nie jest konieczne

i farmakologicznego. Postępowanie takie powinno zmniejszyć nasilenie objawów klinicznych, zminimalizować metaboliczne efekty niedoboru insuliny, zredukować ryzyko wystąpienia późnych powikłań naczyniowych, nie wpływając negatywnie na inne składowe leczenia.

#### Insulinoterapia

Insulinoterapia jest leczeniem z wyboru u pacjentów z CFRD. Sposób postępowania zależy od stadium choroby, stopnia ryzyka i celów specjalistycznego leczenia pacjenta. Leczenie powinno mieć na celu wyeliminowanie objawów klinicznych hiperglikemii i utrzymanie adekwatnego stanu odżywienia i funkcji płuc oraz wzrastania u dzieci. Modyfikacja leczenia może być potrzebna podczas zaostrzenia zmian oskrzelowo-płucnych, steroidoterapii i dodatkowego żywienia enteralnego. Optymalna kontrola cukrzycy zmniejsza ryzyko wystąpienia późnych powikłań naczyniowych. Dopasowanie insulinoterapii powinno być indywidualne dla każdego pacjenta, w zależności od stanu klinicznego, nawyków żywieniowych oraz stylu życia. Optymalna kontrola glikemii często nie jest możliwa do osiągnięcia z powodu słabej współpracy pacjenta oraz złożonego leczenia.

#### POSTĘPOWANIE W RÓŻNYCH ZABURZENIACH TOLERANCJI GLUKOZY

##### Upośledzona tolerancja glukozy (IGT)

U osób z IGT, które nie mają objawów klinicznych hiperglikemii, mają stałą masę ciała, stabilną funkcję płuc i prawidłowy poziom Hb<sub>A1c</sub>, leczenie nie jest zalecane. Natomiast u osób, u których występuje ubytek masy ciała lub długotrwałe pogorszenie funkcji płuc, może być wskazane dalsze leczenie uzupełniające. Szybko działające analogi insuliny ludzkiej powinny być podawane z posiłkami podnoszącymi stężenie glukozy.

##### CFRD z prawidłową glikemią na czczo

Pacjenci powinni być leczeni, jeśli występuje u nich hiperglikemia, podwyższony poziom Hb<sub>A1c</sub>, pogorszenie funkcji płuc lub zmniejszenie masy ciała. Wielu pacjentów zachowuje opóźnione wydzielanie insuliny po posiłkach, stąd też korzystne jest stosowanie szybko działających analogów insuliny ludzkiej. Insuliny krótkodziałające powinny być podawane z posiłkami powodującymi hiperglikemię.

##### CFRD z hiperglikemią na czczo

CFRD z hiperglikemią na czczo wymaga zarówno zabezpieczenia podstawowego stężenia insuliny, jak i dodatkowych wstrzyknięć insuliny podczas posiłków. Pacjentom z przewidywalną porą posiłków i podażą jedzenia do regulacji glikemii wystarczająco może podaż mieszanek insulinowych 2 razy dziennie. Wielu chorych ma jednak zmienną podaż pokarmów spowodowaną utratą apetytu, nudnościami oraz dolegliwościami bólowymi. Pacjenci ci zwykle wymagają podstawowego bolusu insuliny, a krótkodziałająca insulina jest podawana z posiłkami. Insulina o pośrednim czasie działania lub długodziałająca wstrzykiwana jest wieczorem.

**TABELA 12. Postępowanie w zależności od wyników testu OGTT.**

WYNIK TESTU OGTT	POSTĘPOWANIE
NGT	powtórzenie OGTT za rok
IGT	powtórzenie OGTT za rok lub wcześniej, jeśli dojdzie do pogorszenia parametrów klinicznych, np. pogorszenie funkcji płuc, spadek masy ciała
CFRD u pacjenta bez objawów klinicznych	monitorowanie glikemii w warunkach domowych przez 2 tygodnie z prowadzeniem dzienniczka żywieniowego i aktywności fizycznej; jeśli wyniki będą prawidłowe, OGTT należy powtórzyć w ciągu 6 miesięcy

## Zaburzenia gęstości masy kostnej związane z mukowiscydozą

Na występowanie zaburzeń masy kostnej u chorych na CF wpływa: choroba oskrzelowo-płucna, niedożywienie, niedobór witaminy D<sub>3</sub>, K i wapnia, obniżone stężenie hormonów płciowych, podaż egzogennych glikokortykosteroidów oraz zmniejszenie aktywności fizycznej. Szczyt występowania zaburzeń w mukowiscydozie i pełne nasilenie zmian ma miejsce w wieku dorosłym. Jednakże problem rozpoczyna się w okresie pokwitania albo jeszcze wcześniej. Obniżenie masy kostnej, oprócz dolegliwości bólowych, osłabienia siły mięśniowej, złamań żeber i kręgow, powoduje występowanie zniekształceń klatki piersiowej, pogarsza funkcję płuc, hamuje efektywny kaszel, utrudnia oczyszczanie dróg oddechowych i przyspiesza progresję choroby płuc.

Standardem oceny gęstości mineralnej kości jest badanie DEXA (metoda dwuwiązkowej absorbcjometrii) w co najmniej dwóch projekcjach: całego szkieletu i odcinka L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> (lub L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub>) u dzieci oraz odcinka L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> (L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub>) i głowy kości udowej (w obszarze densytometrycznym, tzw. „total hip” lub „femoral neck”) u dorosłych. Pierwsze badanie DEXA należy wykonać w wieku 10 lat. W przypadku występowania niedożywienia i nasilonej choroby oskrzelowo-płucnej rozważyć należy wcześniejsze wykonanie badania.

Wszystkim chorym należy zapewnić stosowną podaż energii, wapnia oraz witaminy D i K. Istotne jest wczesne leczenie zaostrzeń oskrzelowo-płucnych, ograniczenie do minimum podaży kortykosteroidów oraz promocja aktywności fizycznej. Podstawowe zasady postępowania przedstawiono w **Tabeli 13**.

## Zaburzenia płodności, planowanie rodziny i ciąży

### NIEPŁODNOŚĆ MĘSKA

U 97% mężczyzn chorych na CF występuje azospermia spowodowana wrodzonym obustronnym brakiem nasieniowodów (ang. *Congenital Bilateral Absence of Vas Deferens* – CBAVD). Stwierdza się również atrofię lub aplazję pęcherzyków nasiennych oraz ogona, trzonu i przewodu najądrza. Chorzy nie wykazują pierwotnych zaburzeń w spermiogenezie oraz w sferze sprawności seksualnej. Około 3% mężczyzn z CF ma zachowaną płodność, zwłaszcza w przypadku mutacji 3849+10kbC>T. W celu potwierdzenia niepłodności chorego należy

skierować na konsultację urologiczną i/lub andrologiczną z badaniem nasienia oraz USG miednicy mniejszej, moszny i powrózka nasiennego.

Rozwój metod wspomaganego rozrodu stwarza możliwości posiadania potomstwa przez mężczyzn z CBAVD. Chorzy, którzy decydują się na posiadanie potomstwa, powinni być, wraz z partnerką, skierowani do specjalistycznego ośrodka leczenia niepłodności. Należy im zaproponować konsultację genetyczną (np. porada oraz badanie molekularne genu *CFTR* u partnerki).

### ZABURZENIA PŁODNOŚCI U KOBIET

Budowa anatomiczna układu rozrodczego kobiet chorych na CF jest prawidłowa. Postęp choroby i nieprawidłowy stan odżywienia są przyczyną opóźnionego dojrzewania płciowego (średnio o 2 lata w stosunku do zdrowej populacji), zaburzeń miesiączkowania i owulacji. Występowanie w szyjce macicy śluzu o zmienionych właściwościach reologicznych utrudnia penetrację plemników do jamy macicy i jest przyczyną obniżonej płodności. Brak cech dojrzewania płciowego u dziewcząt po 15. r.ż. wymaga konsultacji endokrynologicznej i ginekologicznej.

### ANTYKONCEPCJA

U dziewcząt i kobiet chorych na CF stosowane mogą być wszystkie rodzaje metod antykoncepcyjnych z wyjątkiem tzw. naturalnych metod regulacji poczęć. Z uwagi na często obserwowane zaburzenia cyklu miesiączkowego oraz brak zmian charakteru śluzu szyjkowego w trakcie cyklu i nietypową zmienność temperatury ciała powyższe metody nie znajdują zastosowania w powyższej populacji.

### CIAŻA

Ciąża u chorej na CF powinna być planowana, z uwzględnieniem wielokrotnie wyższego od populacyjnego ryzyka urodzenia chorego dziecka, osiągającego 50% w przypadku partnera będącego nosicielem mutacji w genie *CFTR*. Potencjalna para rodzicielska powinna skorzystać z porady genetycznej obejmującej informowanie o diagnostyce prenatalnej i preimplantacyjnej.

Ciąża u chorej na CF w każdym przypadku musi być traktowana jako ciąża wysokiego ryzyka. Czynniki wpływające na jej przebieg to:

- stopień zaawansowania choroby oskrzelowo-płucnej;

**TABELA 13. Kategorie gęstości mineralnej kości u chorych na mukowiscydozę.**

T/Z SCORE	GĘSTOŚĆ KOŚCI	ZALECENIA	DEXA
>-1	prawidłowa	Wskazane utrzymanie stężenia 25OH-D <sub>3</sub> >30 ng/ml (70 nmol/l). Przy niższych stężeniach zalecana podaż witaminy D: 1000–4000 j.m./dobę przez 8 tygodni. Stosowna podaż wapnia (mg/dobę): 0–6 m.ż. – 300; 6–12 m.ż. – 500; 1–10 r.ż. – 800; 11–18 r.ż. – 1200; >18 r.ż. – 1200–1500.	co 5 lat
≤-1 – >-2	obniżona	Podaż witamin i wapnia j.w. (wskazane rozważenie zmiany preparatu witaminy D na kalcytriol). W przypadkach złamań lub u pacjentów kwalifikowanych do przeszczepu płuc lub spadku gęstości masy kostnej >3%/rok okolicy L <sub>1</sub> –L <sub>4</sub> (L <sub>2</sub> –L <sub>4</sub> ) lub >5% okolicy głowy kości udowej – zastosować bifosfoniany.	co 2–4 lata
<-2	znacznie obniżona	Podaż witamin i wapnia j.w., zastosowanie bifosfonianów u dorosłych.	co rok

- częstość zaostrzeń choroby;
- stan odżywienia;
- współistnienie cukrzycy;
- flora bakteryjna drzewa oskrzelowego (szczególne znaczenie – zakażenie dróg oddechowych przez *Burkholderia cepacia*).

U wszystkich kobiet z CF występuje istotnie wyższe ryzyko porodu przedwczesnego oraz urodzenia dziecka z małą urodzeniową masą ciała. Do czynników ryzyka porodu przedwczesnego oraz istotnego pogorszenia stanu zdrowia i rokowania dotyczącego czasu przeżycia, po przebytej ciąży, należą:

- znacznego stopnia zaawansowanie choroby oskrzelowo-płucnej (FEV<sub>1</sub><50%);
- zakażenie *Burkholderia cepacia*;
- znaczny stopień niedożywienia;
- nadciśnienie płucne;
- choroba wątroby.

Kobieta planująca ciążę powinna być objęta wielospecjalistyczną opieką i otrzymać pełną informację dotyczącą zagrożeń związanych z ciążą. Parze należy zaproponować konsultację genetyczną (porada oraz badanie molekularne genu *CFTR* partnera). Ciężarna chora na CF powinna być objęta systematyczną opieką lekarską. W trakcie ciąży, poza rutynowymi badaniami wykonywanymi u każdej ciężarnej (ze szczególnym uwzględnieniem cukrzycy), należy ściśle monitorować stan odżywienia oraz funkcję płuc. Najistotniejszym aspektem opieki nad ciężarną jest wczesne wykrycie i zdecydowane leczenie zaostrzeń choroby oskrzelowo-płucnej. W leczeniu zaostrzeń należy wybierać leki o potencjalnie najmniejszym niepożądanym działaniu dla płodu. Stosowane przed ciążą podstawowe leczenie farmakologiczne należy zweryfikować pod kątem potencjalnej toksyczności

dla płodu przy jednoczesnym zachowaniu optymalnego postępowania dla matki. Stosowanie leków należących do klasy C powinno być zindywidualizowane. Optymalnym sposobem rozwiązania ciąży jest poród drogami natury z zastosowaniem znieczulenia zewnątrzoponowego. Rozwiązanie ciąży drogą cięcia cesarskiego wykonywane jest ze wskazań położniczych, rzadziej z uwagi na znaczne uszkodzenie lub pogorszenie funkcji płuc. Zasady opieki nad chorą na CF przed i w trakcie ciąży przedstawiono w **Załącznikach 2. i 3.**

#### KARMIENIE PIERSIĄ

Mukowiscydoza nie stanowi przeciwwskazania do karmienia piersią; pokarm chorych kobiet jest pełnowartościowy i bezpieczny dla dziecka. Niepowikłany okres poporodowy oraz brak podaży leków przeciwwskazanych w laktacji stanowią podstawowe kryteria decydujące o rozpoczęciu karmienia piersią. Należy pamiętać o konieczności dostarczenia chorej dodatkowej energii w ilości około 500 kcal/dobę.

#### Nietrzymanie moczu

U kobiet chorych na CF nietrzymanie moczu występuje częściej niż w populacji ogólnej i dotyczy ponad połowy pacjentek. Pierwszy incydent wysiłkowego nietrzymania moczu (WNM) pojawia się średnio już w 13. r.ż. Nasilenie dolegliwości zależy od wieku chorych oraz ciężkości choroby, związanej z nią intensywności fizjoterapii układu oddechowego oraz stopnia niedożywienia. Główną przyczyną WNM jest przewlekły kaszel i intensywna fizjoterapia. Niemal wszystkie techniki fizjoterapeutyczne, a w szczególności technika natężonego wydechu, podwyższonego zmiennego ciśnienia wydechowego (Flutter) oraz pod-

wyższego ciśnienia wydechowego (maska PEP), powodują gwałtowny wzrost ciśnienia w jamie brzusznej, prowadzący do systematycznego osłabiania mięśni dna miednicy. Ponieważ w mukowiscydozie nie jest możliwa eliminacja przyczyn występowania WNM, skuteczną metodą zapobiegania i łagodzenia objawów są regularne ćwiczenia mięśni dna miednicy i elektrostymulacja.

Pytania dotyczące obecności objawów WNM powinny być rutynowymi pytaniami zadawanymi w trakcie badania podmiotowego dziewcząt po ukończeniu 12. r.ż. Pacjentki, u których występują incydenty WNM, powinny uzyskać pełną informację dotyczącą przyczyn dolegliwości i metod leczenia oraz być objęte opieką urologa i ginekologa (diagnostyka stadium i stopnia WNM, wykluczenie innych przyczyn WNM, ustalenie indywidualnego programu ćwiczeń). Istotne znaczenie posiada także leczenie stanu zapalnego dróg moczowych i rodnych oraz monitorowanie występowania dodatkowych czynników mogących powodować lub nasilać WNM, takich jak: cukrzyca, neuropatie, nadmierna podaż płynów, podaż leków (sympatykomimetyki, beta-blokery, diuretyki). Nielezione WNM stanowi duży problem psychologiczny. Związek pomiędzy kaszlem i fizjoterapią a występowaniem nietrzymania moczu, dostrzegany przez pacjentki, może przyczyniać się do ograniczania lub zaniechania zabiegów fizjoterapeutycznych.

### Kamica nerkowa

Młodzież i dorośli chorzy na CF są predysponowani do rozwoju kamicy układu moczowego. Niezależnie od braku/występowania złożeń udokumentowano występowanie hiperoksalurii oraz hipocitraturii. Predyspozycja do tworzenia kamieni szczawianowych wynika z zaburzeń wchłaniania. Dodatkowym czynnikiem jest dysbakterioza układu pokarmowego (brak *Oxalobacter formigens* – bakterii metabolizującej szczawiany w okrężnicy) zwiększająca absorpcję szczawianów.

Zaburzenia wchłaniania tłuszczów są przyczyną zwiększonej reabsorpcji cytrynianów w cewkach nerkowych, a dodatkowym czynnikiem sprzyjającym temu procesowi jest kwasica metaboliczna i kwaśne pH wewnątrzkomórkowe. Z uwagi na zwiększone ryzyko rozwoju kamicy układu moczowego, chorzy po 13. r.ż. raz w roku powinni mieć wykonywane badania oceniające stopień zagrożenia wystąpieniem kamicy układu moczowego oraz USG brzucha. Pod-

stawowe znaczenie zapobiegawcze ma zapewnienie odpowiedniej podaży dobowej płynów i diurezy, profilaktyka zakażeń układu moczowego oraz wyrównanie zaburzeń wchłaniania i niedoborów żywieniowych. W postępowaniu profilaktycznym ograniczenia dietetyczne są kontrowersyjne. U chorych, u których stwierdza się zagrożenie rozwojem kamicy, należy dodatkowo rozważyć podawanie preparatów zapobiegających tworzeniu się złożeń oraz ułatwiających ich rozpuszczanie i wydalanie. U chorych z hipocitraturią należy rozważyć podawanie cytrynianów. Objawowa kamica układu moczowego powinna być leczona według ogólnie przyjętych standardów.

### Układ sercowo-naczyniowy

Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym u chorych na CF mogą być następstwem choroby zasadniczej (nadciśnienie płucne i serce płucne) lub niezależne od niej (zaburzenia rytmu serca, wady serca, nadciśnienie tętnicze, niektóre typy kardiomiopatii). Sugeruje się występowanie wczesnych zaburzeń funkcji mięśnia sercowego. Opisywano występowanie kardiomiopatii u niemowląt i dzieci poniżej 3. r.ż. oraz nagłe zgony z powodu ostrej lewokomorowej niewydolności krążenia u niemowląt. Współistnienie kardiomiopatii znacząco pogarsza rokowanie u chorych z CF; większość zgonów z powodu niewydolności krążenia występuje przed 10. r.ż. Kardiomiopatia powinna być brana pod uwagę w każdym przypadku niewydolności krążenia u najmłodszych pacjentów z CF. Konsultacja kardiologiczna oraz badanie echokardiograficzne powinny być wykonane po rozpoznaniu CF w najszybszym możliwym terminie. Chorzy, niezależnie od obecności objawów ze strony układu krążenia, powinni być poddawani raz do roku kontroli kardiologicznej (konsultacja, EKG i ECHO). Chorzy z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego powinni pozostawać pod stałą opieką kardiologiczną.

### Opieka paliatywna

Opieka paliatywna jest wszechstronną, całościową opieką i leczeniem świadczonym chorym na nieuleczalne, postępujące choroby. Obejmuje uśmierzanie bólu, duszności i innych dokuczliwych objawów (leczenie objawowe), łagodzenie cierpień psychicznych, duchowych oraz zabezpieczanie potrzeb socjalnych. Ważnym elementem działalności jest wspomaganie rodziny chorego zarówno w czasie choroby, jak i po śmierci, w okresie żałoby.

Optymalnym modelem jest opieka sprawowana w domu chorego przez zespół hospicjum domowego (lekarz, pielęgniarka, fizjoterapeuta, psycholog, pracownik socjalny, duchowny). W przypadku mukowiscydozy kwalifikacja chorego do tego rodzaju opieki jest trudna; dotychczas nie opracowano jednoznacznych kryteriów kwalifikacji, a podstawową trudność stanowi określenie spodziewanego czasu zgonu. Opiekę terminalną należy rozważyć u chorych:

- w schyłkowej fazie choroby, którzy nie wyrażają zgody na dalsze leczenie w warunkach szpitalnych, a w szczególności na podejmowanie działań resuscytacyjnych;
- u których stwierdzono bezwzględne przeciwwskazania do przeszczepu lub którzy nie wyrazili na niego zgody;
- z całkowitą niewydolnością oddechową i bardzo niskim  $FEV_1$ .

Opieką paliatywną mogą być okresowo objęci również chorzy oczekujący na przeszczep narządów.

Podstawowymi objawami wymagającymi działań medycznych w terminalnej fazie mukowiscydozy są: duszność, ból, nudności i wymioty, strach i natręctwa oraz stan deliryczny przed zgonem (majaczenia z natręctwami ruchowymi). W schyłkowej fazie choroby oskrzelowo-płucnej należy nadal stosować tlenoterapię oraz prowadzić leczenie inhalacyjne i fizjoterapię (w ograniczonym zakresie).

Podstawowym lekiem w opanowaniu duszności terminalnej jest morfina stosowana doustnie i/lub pozajelitowo. U dzieci doustne podawanie morfiny (postać krótkodziałająca) rozpoczyna się od dawki 0,15–0,3 mg/kg m.c., u młodzieży i dorosłych – 2,5–5 mg, stosowanej co 4 godziny, zwiększając lub zmniejszając dawkę zależnie od uzyskiwanego efektu. W ostatnim okresie życia lek podaje się w infuzji podskórnej lub dożylniej stosując dawkę 2–3-krotnie mniejszą niż podawana doustnie. Morfinę można podawać jednocześnie z benzodiazepinami, lekami antydepresyjnymi oraz hioscyną. W początkowym okresie leczenia można podjąć próbę podawania morfiny w inhalacjach (2,5–5 mg/dawkę), jednakże efekt jej podania tą drogą jest osobniczo zmienny. W fazie leczenia poprzedzającej agonii i w trakcie agonii szczególne zastosowanie znajduje hioscyna. Początkowo podawana może być doustnie lub doodbytniczo w dawkach zależnych od wieku chorego, odpowiednio 10 mg 2–3 razy na dobę lub 7,5–10 mg 2–5

razy na dobę, następnie w stałym wlewie podskórnym lub dożylnym w dawce 20–40 mg/dobę.

Ból jest bardzo częstym, jednak nierzadko lekceważonym, objawem u chorych na CF, pomimo że znacznie pogarsza ich jakość życia. Leczenie przeciwbólowe prowadzone jest zgodnie z zasadami drabiny analgetycznej WHO (**Załącznik 4.**)

### Zasady opieki ambulatoryjnej

Leczenie chorych na CF, ze względu na złożoność choroby, powinno być prowadzone przez ośrodki referencyjne i specjalistyczne, w stałej współpracy z lekarzem podstawowej opieki zdrowotnej.

I. Opieka w ośrodku specjalistycznym obejmuje ambulatoryjne wizyty kontrolne nie rzadziej niż co 3 miesiące (zalecane częściej, zwłaszcza w przypadku niemowląt i ciężkiego przebiegu choroby), podczas których należy wykonać:

- badanie lekarskie;
- pomiary antropometryczne;
- badanie spirometryczne;
- badanie bakteriologiczne płwociny, płwociny indukowanej lub wymazu z gardła;
- w miarę potrzeby – RTG klatki piersiowej, pulsoksymetrię lub gazometrię.

II. Jeden raz w roku chory na CF powinien być poddany kompleksowej ocenie stanu zdrowia w ośrodku referencyjnym. Poza podstawowymi badaniami laboratoryjnymi, należy ocenić rozwój fizyczny chorego oraz ewolucję zmian w układzie oddechowym i pokarmowym. W tym celu należy wykonać:

- pomiary antropometryczne (wysokość, masa ciała, obwód, głębokość i szerokość klatki piersiowej, a u dzieci do 2. r.ż. również obwód głowy);
- badania czynnościowe płuc – badanie spirometryczne, badanie gazometryczne (ewentualnie pulsoksymetria) a u dzieci młodszych ew. pomiar PEFR;
- RTG klatki piersiowej z ustaleniem wskazań do TK klatki piersiowej;
- badanie bakteriologiczne płwociny, płwociny indukowanej lub wymazu z gardła;
- USG jamy brzusznej (zalecana ocena wątrobowego przepływu krwi – USG dopplerowskie);
- EKG i badanie echokardiograficzne;
- ocenę efektywności suplementacji enzymatycznej u chorych niewydolnych trzustkowo/funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki u chorych wydol-

nych trzustkowo (odpowiednio bilans tłuszczowy albo stężenie elastazy-1 w kale);

- badania laboratoryjne moczu i krwi (morfologia, OB, jonogram, mocznik, kreatynina, glukoza, kwas moczowy, proteinogram, markery wirusowego zapalenia wątroby typu A, B i C, transaminazy, GGTP, fosfataza alkaliczna, bilirubina, stężenie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, ferrytyna, układ krzepnięcia, badanie ogólne moczu);
- ocenę kliniczną według punktacji Shwachmana i Kulczyckiego (**Załącznik 5.**);
- badanie laryngologiczne (ustalenie wskazań do TK zatok);
- densytometrię (powyżej 10. r.ż.);
- doustny test obciążenia glukozą (u chorych powyżej 10. r.ż.).

W ośrodku specjalistycznym chory i jego rodzina powinni otrzymać poradę żywieniową, psychologiczną i fizjoterapeutyczną, powinni być również skierowani do poradni genetycznej. ■

**Uwaga! U chorego na mukowiscydozę może wystąpić każda inna jednostka chorobowa.**

### Przypisy

<sup>1</sup> W żargonie medycznym potocznie określane jako stężenie chlorków w pocie.

<sup>2</sup> Wyjątek stanowią preparaty podawane noworodkom (tzw. KKCz), które są odpowiednio przygotowane (filtracja) i domieszka komórek jądrzastych (leukocytów) jest zaniebdywalna przy diagnostyce molekularnej prowadzonej metodami jakościowymi, a nie ilościowymi.

## Załączniki

### **1. Zestaw badań wymaganych do oceny wskazań do przeszczepu płuc i kwalifikacji na listę oczekujących na transplantację**

- zestaw rutynowych badań laboratoryjnych (ocena czynności wątroby, nerek, morfologia, lipidogram, cholinesteraza, gazometria);
- 24-godzinny klirens kreatyniny;
- TSH, T3, T4;
- parathormon, kalcytonina, osteokalcyna, stężenie witaminy D<sub>3</sub>;
- typowanie HLA;
- przeciwciała przeciwnarządowe (anty-HLA) (*panel reactive antibodies*);
- badanie serologiczne w kierunku kiły i toksoplazmozy;
- odczyn tuberkulinowy;
- badania wirusologiczne: CMV IgG, IgM, EBV, HIV, HAV, HBV, HCV;
- grupa krwi – potwierdzenie na osobnej kartce, nie tylko w zestawieniu wyników;
- zaświadczenie o przebytych szczepieniach, w tym przeciwko grypie, przeciwko WZW B, przeciwko *Streptococcus pneumoniae*;
- badanie mikrobiologiczne płwociny z antybiogramem;
- zdjęcia przeglądowe klatki piersiowej w projekcji tyłno-przedniej i bocznej;
- tomografia komputerowa klatki piersiowej;
- badania mechaniki wentylacji – wraz z pletyzmografią;
- elektrokardiogram;
- echokardiografia;
- cewnikowanie prawostronne (u wybranych pacjentów)
- badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej;
- ocena stomatologiczna;
- badanie densytometryczne (DEXA);
- tomografia komputerowa zatok przynosowych;
- wentylacyjno-perfuzyjna scyntygrafia płuc;
- ocena ginekologiczna – u miesięczkujących dziewcząt i kobiet;
- kwalifikacja psychologiczna.

### **2. Zasady opieki nad chorą na mukowiscydozę przed planowaną ciążą**

Każda kobieta planująca posiadanie potomstwa powinna otrzymać rzetelną informację dotyczącą możliwości i zagrożeń związanych z ciążą i przyszłym macierzyństwem. Plan opieki i postępowania przed ciążą powinien być zindywidualizowany. W postępowaniu zespołu prowadzącego chorą należy uwzględnić:

1. omówienie ryzyka dziedziczenia mukowiscydozy u dziecka – konsultacja genetyczna i badanie molekularne genu *CFTR* partnera;
  2. omówienie problemów socjalnych i psychologicznych w kontekście zwiększonego prawdopodobieństwa przedwczesnego zgonu matki;
  3. ustalenie stopnia zaawansowania choroby oskrzelowo-płucnej i omówienie rokowania;
  4. przeprowadzenie diagnostyki w kierunku cukrzycy; w przypadku nowego rozpoznania niezwłoczne rozpoczęcie leczenia; u kobiet z wcześniej rozpoznaną cukrzycą należy dążyć do optymalnego wyrównania zaburzeń metabolicznych;
  5. ocenę stanu odżywienia i opracowanie zasad postępowania dietetycznego:
    - BMI (wartości optymalne jak u osób zdrowych);
    - ocena kwestionariusza żywieniowego;
    - ocena skuteczności leczenia suplementacyjnego
- (utrata tłuszczów w kale, optymalizacja dawek enzymów, ocena poziomu witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i modyfikacja suplementacji);
- opracowanie zasad postępowania żywieniowego w celu poprawy stanu odżywienia przed ciążą;
  - ocena ustrojowych zasobów żelaza i kwasu foliowego, wyrównanie niedoborów wg ogólnie przyjętych zasad;
  - suplementacja kwasu foliowego w okresie 3 miesięcy przed planowaną ciążą wg ogólnie przyjętych zasad, tj. 0,4 mg/dobę przy negatywnym wywiadzie rodzinnym dotyczącym występowania wad cewy nerwowej, 4 mg/dobę w przypadkach występowania wad w rodzinie;
6. ocenę aktualnego leczenia farmakologicznego choroby podstawowej i opracowanie planu leczenia w trakcie ciąży;
  7. omówienie zasad i częstości kontroli lekarskiej w trakcie ciąży;
  8. omówienie ryzyka porodu przedwczesnego i jego konsekwencji;
  9. omówienie ryzyka zahamowania wewnątrzmacicznego rozwoju płodu i jego konsekwencji;
  10. omówienie możliwości dotyczących sposobów rozwiązania ciąży.



### **3. Zasady opieki nad chorą na mukowiscydozę w trakcie ciąży**

Kobieta w trakcie ciąży powinna pozostawać pod ścisłą kontrolą wielospecjalistycznego zespołu w składzie: pulmonolog, gastroenterolog, dietetyk, fizjoterapeuta, psycholog, genetyk, ginekolog-położnik i anestezjolog.

Zależnie od przebiegu ciąży wizyty kontrolne powinny odbywać się w odstępach od 2 do 6 tygodni, średnio co 4 tygodnie. W przypadku ciąży nieplanowanej należy niezwłocznie wdrożyć postępowanie opisane powyżej. W wybranych przypadkach (np. brak możliwości badania ojca, ojciec nosiciel mutacji genu *CFTR*, obciążający wywiad rodzinny w kierunku innych chorób/wad uwarunkowanych genetycznie) należy poinformować chorą o możliwości wykonania badań prenatalnych.

Leczenie farmakologiczne choroby podstawowej powinno zostać zmodyfikowane z uwagi na bezpieczeństwo płodu.

#### **Stan odżywienia**

Optymalny przyrost masy ciała w ciąży powinien kształtować się na poziomie 10 kg (0,5 kg/tydzień od 20. tygodnia ciąży). W drugim i trzecim trymestrze ciąży wzrasta zapotrzebowanie kaloryczne, od 300 do 500 kcal/dobę, co należy uwzględnić w zaleceniach dietetycznych. W przypadku niezadawalającego przyrostu masy ciała w trakcie ciąży należy rozważyć wprowadzenie żywienia dojelitowego przez sondę lub żywienia pozajelitowego. W trakcie ciąży należy zapewnić adekwatną suplementację kwasu foliowego i żelaza.

Chorą należy poinformować o zasadach profilaktyki zakażeń układu pokarmowego (np. salmonella, listeria, tasiemczyce).

#### **Cukrzyca**

U kobiet nie chorujących na cukrzycę przed ciążą należy wykonać doustny test obciążenia glukozą w każdym trymestrze ciąży. U kobiet z rozpoznaną wcześniej lub w trakcie ciąży cukrzycą należy prowadzić leczenie insuliną w celu zapewnienia optymalnego wyrównania metabolicznego. W wybranych przypadkach należy rozważyć intensywne leczenie za pomocą pompy insulinowej.

#### **Choroba oskrzelowo-płucna**

W trakcie ciąży u kobiet chorych na CF obserwowane jest pogorszenie wskaźników oceniających czynność płuc w stosunku do wartości wyjściowych sprzed ciąży. Dlatego też czynność płuc oraz badanie bakteriologiczne płwociny powinny być systematycznie monitorowane na wizytach kontrolnych. W trakcie ciąży należy dążyć do wczesnego wykrywania zaostrzeń choroby oskrzelowo-płucnej, które powinny być leczone zdecydowanie i intensywnie.

#### **Fizjoterapia**

Fizjoterapia układu oddechowego powinna być kontynuowana w trakcie ciąży. Program fizjoterapii powinien być zindywidualizowany, ustalony wspólnie z lekarzem prowadzącym, fizjoterapeutą i lekarzem ginekologiem. W zależności od ogólnego stanu pacjentki i czasu trwania ciąży techniki fizjoterapeutyczne powinny być modyfikowane. Wskazana jest umiarkowana i lekka aktywność fizyczna, w szczególności ćwiczenia w wodzie, pływanie i spacer. Ciężarne należy zachęcać do uczestnictwa w zajęciach w szkołach rodzenia. Szczególną uwagę należy zwrócić na ćwiczenia wzmacniające mięśnie dna miednicy.

#### 4. Dawkowanie leków w opiece terminalnej.

##### DAWKOWANIE LEKÓW PRZECIWBÓLOWYCH:

<b>paracetamol</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ noworodki: p.o. 10 mg/kg m.c. co 4 godziny lub 15 mg/kg m.c. co 6 godzin, maksymalnie 60 mg/kg m.c./dobę;</li> <li>■ niemowlęta i dzieci starsze: p.o. 15 mg/kg m.c. co 4 godziny lub p.r. 20 mg/kg m.c. co 4 godziny, maksymalnie 90 mg/kg m.c./dobę;</li> <li>■ dorośli: 0,5–1,0 g co 4–6 godzin;</li> </ul>
<b>stabe opioidy</b>	kodeina	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ noworodki, niemowlęta &lt;6 miesiąca życia: p.o./p.r. 0,15–0,3 mg/kg m.c. co 4–6 godzin;</li> <li>■ dzieci starsze: p.o./p.r. 0,5–1,0 mg/kg m.c. co 4–6 godzin;</li> <li>■ dzieci &gt;50 kg m.c.: p.o./p.r. 30 mg co 4–6 godzin;</li> <li>■ dorośli: po 15–60 mg co 4–6 godzin;</li> </ul>
	Tramadol	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ dzieci powyżej 1. r.ż.:</li> <li>■ p.o./p.r. 2,5 mg/kg m.c. co 6 godzin;</li> <li>■ i.v./s.c. 1,0–2,0 mg/kg m.c. co 6 godzin;</li> </ul>
<b>silne opioidy</b>	morfina o krótkim działaniu (uwaga: okres półtrwania morfiny jest zniżej niż u noworodków)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ noworodki i niemowlęta &lt;6. m.ż.:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– s.c. 0,03 mg/kg m.c. co 4–6 godzin;</li> <li>– i.v./s.c. (wlew ciągły) 0,0015–0,005 mg/kg m.c./godzinę;</li> </ul> </li> <li>■ dzieci &gt;6. m.ż.:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– p.o. 0,15–0,3 mg/kg m.c. co 4 godziny;</li> <li>– s.c./i.v. 0,05–0,1 mg/kg co 4 godziny;</li> <li>– i.v./s.c. wlew ciągły, 0,03 mg/kg m.c./godzinę;</li> </ul> </li> <li>■ &gt;50 kg m.c.:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– p.o. 5–10 mg co 4 godziny;</li> <li>– s.c./i.v. – 5–10 mg co 4 godziny;</li> <li>– i.v./s.c. wlew ciągły, 1 mg/godzinę;</li> </ul> </li> </ul>
	morfina o przedłużonym działaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ dzieci starsze:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– p.o. 0,6 mg/kg m.c. co 8 godzin lub 0,9 mg/kg m.c. co 12 godzin;</li> </ul> </li> <li>■ &gt;50 kg m.c.:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– od 10 mg co 12 godzin zwiększając dawkę stopniowo w zależności od nasilenia objawów;</li> </ul> </li> </ul>
<b>fentanyl</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ &lt;50 kg m.c.: 0,5–2 µg/kg m.c./godzinę we wlewie (noworodki i niemowlęta do 6. m.ż. 1/4–1/3 dawki);</li> <li>■ &gt;50 kg m.c.: 25–75 µg/godzinę;</li> <li>■ u dorosłych rozpocząć leczenie przez skórne od dawki 25 µg/godzinę – plastry zmieniane co 72 godziny lub dożylnie j.w.</li> </ul>
<p>W leczeniu duszności i bólu w terminalnej fazie mukowiscydozy znajdują zastosowanie benzodiazepiny i leki antydepresyjne. Najczęściej są stosowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ midazolam: s.c./i.v. 8–30 mg/kg m.c./godzinę;</li> <li>■ klonazepam: p.o. 0,01 mg/kg m.c. co 8–12 godzin;</li> <li>■ diazepam: p.o. 0,05–0,1 mg/kg m.c. co 4–6 godzin;</li> <li>■ amitryptylina: p.o., dawka wstępna u dzieci 0,2–0,5mg/kg, zwiększanie dawki o 25% co 2–3 dni do dawki ostatecznej; dawka wstępna u dorosłych 50–75 mg/dobę, maksymalnie 150 mg na dobę.</li> </ul> <p>W jednej strzykawce można mieszać morfinę z midazolamem i hioscyną.</p>		

**5. Kryteria oceny klinicznej chorych na CF wg Shwachmana i Kulczyckiego.**

LICZBA PUNKTÓW	DANE Z WYWIADU	ZMIANY W PŁUCACH STWIERDZANE BADANIEM FIZYKALNYM	WZRASTANIE I ODŻYWIANIE	ZMIANY RADIOLOGICZNE W PŁUCACH
25	pełna aktywność fizyczna, dobra tolerancja wysiłku, prawidłowy rozwój motoryczny, systematyczna nauka w szkole	nie kaszle, oddech, tętno – w granicach prawidłowych, płuca – osłuchowo i opukowo bez zmian, prawidłowa postawa, nie stwierdza się palców pałeczkowatych	masa ciała i wysokość >25. centyla, prawidłowa masa i napięcie mięśni, prawidłowa podściółka tłuszczowa, dojrzałość płciowa odpowiednia do wieku, dobry apetyt, stolce prawidłowo sformowane	pola płucne bez zmian
20	gorsza tolerancja wysiłku, szybkie męczenie się, zmęczenie pod koniec dnia, okresowo rozdrażnienie lub bierność, systematyczne uczęszczanie do szkoły	sporadyczny kaszel, częstość oddechów, tętno w granicach normy, okresowo słyszalny szorstki szmer pęcherzykowy, furczenia, wydłużona faza wydechu, dobra postawa, minimalnie zaznaczona pałeczkowatość palców	wysokość i masa ciała pomiędzy 25. a 10. centylem, dobre napięcie mięśniowe, nieco mniejszy fałd skórno-mięśniowy, nieznacznie opóźnione dojrzewanie płciowe, prawidłowe łaknienie, stolce częste, okresami nieprawidłowe	dyskretnie zaznaczony rysunek oskrzelowo-naczyniowy, nieznacznie rozdęcie płuc
15	konieczność odpoczynku w czasie dnia, szybkie męczenie się po wysiłku, uczęszczanie do szkoły	okresowo kaszel, szczególnie ranny, po wysiłku, oddech i tętno nieco przyspieszone, powiększenie wymiaru przednio-tylnego klatki piersiowej i obniżenie przepony, osłuchowo słyszalne rzężenia, furczenia, przodopochylenie barków, wyraźna pałeczkowatość palców (1–2+)	wysokość i masa ciała na poziomie 3. centyla, niedobór masy ciała w stosunku do wysokości, zmniejszona masa i napięcie mięśni, średni niedobór tkanki podskórnej i tłuszczowej, wzdęcie brzucha, opóźnione dojrzewanie płciowe, upośledzone łaknienie, stolce zwykle nieprawidłowo obfite, tylko okresami sformowane	powiększenie przednio-tylnego wymiaru klatki piersiowej, obniżenie przepony, wzmożony rysunek oskrzelowo-naczyniowy, obszary niedodmy, okresowo zmiany zapalne, rozedma średniego stopnia
10	ograniczona aktywność fizyczna i obniżona tolerancja wysiłku, duszność powysiłkowa, długotrwałe odpoczynki, nauka w domu	uporczywy częsty kaszel z odkształceniem, tętno i oddech miernie przyspieszone, deformacja klatki piersiowej, rzężenia, furczenia i świsty stale obecne i często rozsiane, nieprawidłowa postawa (przodopochylenie barków), palce pałeczkowate (2–3+), często sinica	wysokość i masa ciała poniżej 3. centyla, niedobór masy ciała względem wysokości, hopotonia mięśniowa, skąpa tkanka podskórna tłuszczowa, brak skoku pokwitaniowego, brak łaknienia, stolce nieprawidłowe, tłuszczowate, bardzo obfite, z dużą ilością części niestrawionych	znacznie zwiększenie wymiaru przednio-tylnego klatki piersiowej, wyraźne spłaszczenie przepony, zmiany okołoskrzelowe, segmentarna lub płatowa niedodma, nadmierne upowietrzenie, trwałe ogniska zapalne, umiejscowione zmiany torbielowe
5	wybitnie upośledzona aktywność fizyczna, stała duszność, stałe pozostawanie w łóżku lub na fotelu	uporczywy, często napadowy kaszel, czasami z wymiotami, krwiopluciem, częsty oddech, tachykardia, beczkowata klatka piersiowa, rozsiane stałe rzężenia, furczenia i świsty, nieprawidłowa postawa, wybitna pałeczkowatość palców (3–4+), sinica	wyniszczenie, zahamowanie wzrastania, podskórna tkanka tłuszczowa w zaniku, duży, powiększony brzuch, obfite, częste, tłuszczowate stolce, wypadania odbytu	płatowe lub rozległe zmiany niedodmowe i zapalne, rozległe zmiany torbielowe, wybitne cechy rozdęcia płuc (rozedmy), rozstrzenie, ropnie płuc

Skala 100-punktowa:

- 100–86 pkt. – stan bardzo dobry;
- 85–71 pkt. – stan dobry;
- 56–70 pkt. – stan średni;
- 55–41 pkt. – stan umiarkowany;
- poniżej 40 pkt. – stan ciężki.