

Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre 2018–2020 m. gydytų asmenų klinikinių duomenų analizė. Suaugusiųjų cistinės fibrozės centro patirtis

ANALYSIS OF CLINICAL DATA OF ADULT PATIENTS TREATED IN CYSTIC FIBROSIS CENTER IN 2018–2020. ADULT CYSTIC FIBROSIS CENTER EXPERIENCE

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ¹, GINTARĖ MEIŽENYTĖ²

¹LSMU MA Pulmonologijos klinika, ²LSMU MA Medicinos fakultetas

Santrauka. Tyrimo tikslas. Išanalizuoti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (toliau – Kauno klinikų) Suaugusiųjų cistinės fibrozės (CF) centre 2018–2020 m. gydytų ir Europos CF draugijos Pacientų registre (ECFSPR) registruotų suaugusių CF sergančių pacientų duomenis; pagrindinius rodiklius palyginti su anksčiau atliktos Suaugusiųjų CF centro 2014–2017 m. analizės duomenimis. **Tyrimo metodai.** Atliktas retrospektyvusis tyrimas. Vertinta 2018–2020 m. Suaugusiųjų CF centre gydytų ir stebėtų pacientų pagrindiniai demografiniai ir klinikiniai duomenys, kurie lyginti su 2014–2017 m. atliktos analizės duomenimis. **Tyrimo rezultatai.** Analizuotu laikotarpiu Suaugusiųjų CF centre iš viso gydyta 20 sergančiųjų (12 vyrų ir 8 moterų). Stebimų pacientų skaičius augo (4 nauji pacientai). Vidutinis CF nustatymo amžius – $10,3 \pm 8,4$ metai. Visiems pacientams liga patvirtinta genetiškai, o 13 – ir padidėjusia chloridų koncentracija prakaitė. Dažniausia nustatyta mutacija buvo $\Delta F508$ (85 proc., $n = 17$). Vidutinis pacientų amžius 2018 m. buvo $27,3 \pm 4,6$ metai, 2019 m. – $27,2 \pm 5,0$ metai; 2020 m. – $27,8 \pm 5,0$ metai. KMI analizuotu laikotarpiu buvo atitinkamai $19,9 \pm 2,8$ kg/m²; $21,6 \pm 2,6$ kg/m²; $21,2 \pm 2,7$ kg/m². Plaučių funkcija vertinta pagal forsuoto iškvėpimo tūrį per pirmą sekundę (FEV₁) ir 2018 m. buvo $54,5 \pm 25,5$ proc. normos; 2019 m. – $67,1 \pm 25,7$ proc.; 2020 m. – $58,4 \pm 29,1$ proc. Dažniausiai nustatyta lėtinė infekcija buvo sukelta *Staphylococcus aureus*: 43,8 proc. pacientų ($n = 7$) 2018 m.; 52,6 proc. ($n = 10$) 2019 m.; 52,6 proc. ($n = 10$) 2020 m.; kiek rečiau – *Pseudomonas aeruginosa*: 2018 m. 25,0 proc. ($n = 4$); 2019 m. – 10,5 proc. ($n = 2$); 2020 m. – 10,5 proc. ($n = 2$). Palyginus 2014–2020 m. laikotarpio duomenis, užfiksuotas pacientų amžiaus vidurkis, KMI augimas, išlaikyta stabili plaučių funkcija bei mažėjantis lėtinės *S. aureus*, *P. aeruginosa* ir *B. cepacia* infekcijos nustatymo dažniai. 2020 m. 36,8 proc. pacientų ($n = 7$) nustatyta COVID-19. Per analizuotą laikotarpį mirė vienas pacientas. **Išvados.** 2018–2020 m. laikotarpiu Suaugusiųjų CF centro pacientų skaičius augo, visiems pacientams liga buvo patvirtinta genetiškai. Dažniausia nustatyta mutacija buvo $\Delta F508$. 2014–2020 m. laikotarpiu vidutinis pacientų amžius ilgėjo, didėjo KMI ir buvo išlaikoma stabili kvėpavimo funkcija. Dažniausia nustatytos lėtinės infekcijos buvo sukeltos *S. aureus* ir *P. aeruginosa*. Jų dažnis buvo mažėjantis. Gauti rezultatai siejami su gerėjančia CF pacientų priežiūra.

Reikšminiai žodžiai: cistinė fibrozė, analizė, ECFSPR.

Summary. The aim of the study was to analyze the data of adult CF patients treated in the Adult Cystic Fibrosis (CF) Center of the Hospital of Lithuanian University of Health Science Kauno klinikos (Kauno klinikos) in 2018–2020 and registered in the European CF Society Patient Register (ECFSPR) and to compare the main data with the previously analyzed data of 2014–2017. **Methods.** A retrospective study was performed. The main demographic and clinical data of patients treated and monitored at the Adult CF Center in 2018–2020 were evaluated and compared with the analysis data of 2014–2017. **Results.** During the analyzed period, a total of 20 patients (12 men and 8 women) were treated at the Adult CF Center. The number of monitored patients increased (4 new patients). The average age of CF diagnosis was 10.3 ± 8.4 years. All patients had the disease confirmed genetically, and 13 had an increased concentration of chlorides in sweat. The most commonly identified mutation was $\Delta F508$ (85%, $n = 17$). The average age of patients in 2018 was 27.3 ± 4.6 years; in 2019 – 27.2 ± 5.0 years; in 2020 – 27.8 ± 5.0 years. BMI in the analyzed period was 19.9 ± 2.8 kg/m², respectively; 21.6 ± 2.6 kg/m²; 21.2 ± 2.7 kg/m². Lung function was assessed by forced expiratory volume in the first second (FEV₁), and 2018 was $54.5 \pm 25.5\%$ of predicted; in 2019 – $67.1 \pm 25.7\%$; in 2020 – $58.4 \pm 29.1\%$. The most common chronic infection was caused by *Staphylococcus aureus*: 43.8% patients ($n = 7$) in 2018; 52.6% ($n = 10$) in 2019; 52.6% ($n = 10$) in 2020; less often – *Pseudomonas aeruginosa*: in 2018 25.0% ($n = 4$); in 2019 – 10.5% ($n = 2$); in 2020 – 10.5% ($n = 2$). After comparing the data from 2014 to 2020 during the period, an increase in the average age and BMI of the patients was observed, stable lung function was maintained and the frequency of detection of chronic *S. aureus*, *P. aeruginosa* and *B. cepacia* was decreasing. In 2020 COVID-19 infection was found in 36.8% of patients ($n = 7$). One patient

died during the analyzed period. **Conclusions.** In the period of 2018–2020, the number of patients at the Adult CF Center increased, and all patients had the disease confirmed genetically. The most common mutation observed was $\Delta F508$. In the period from 2014 to 2020, the average age of patients and BMI increased and respiratory function was maintained. The most common chronic infections were caused by *S. aureus* and *P. aeruginosa*. Their frequency was decreasing. The results obtained are associated with improving care for CF patients.

Keywords: cystic fibrosis, analysis, ECFSPR.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1194>

IVADAS

Cistinė fibrozė (CF) yra reta autosominiu recesyviniu būdu paveldima liga, daugiausia paplitusi tarp baltosios rasės atstovų. CF Europoje serga apie 30 000 žmonių, Jungtinėse Amerikos Valstijose – apie 50 000 žmonių [1]. Dažniausiai liga diagnozuojama vaikystėje, tačiau gali pirmą kartą būti nustatoma ir suaugus. Liga pasireiškia dėl CF transmembraninį potencialą reguliuojančio baltymo geno (CFTR) mutacijos. Defektyvus CFTR sąlygoja sumažėjusią chloridų sekreciją ir padidėjusią natrio jonų absorbciją epitelyje, dėl to egzokrininių liaukų sekretas tampa tirštas ir klampus. Ligos atveju dominuoja kvėpavimo sistemos pažaida. Taip pat gali būti pažeista kasa, kepenys, inkstai, žarnynas, reprodukcinė sistema [2]. CF yra invalidizuojanti ir santykinai trumpo išgyvenamumo liga [1]. Tobulėjant diagnostikai, atsirandant naujoms gydymo galimybėms, ilgėja CF sergančių pacientų išgyvenamumas – gyvenimo trukmės mediana daugelyje Europos šalių jau siekia 40 metų [3]. Manoma, kad geresnių rezultatų pasiekti padeda specializuota CF sergančiųjų priežiūra, vykdoma daugiadalykės komandos, turinčios patirties gydant ligą. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto liginės Kauno klinikose veikia Suaugusiųjų CF centras, vykdamas suaugusių CF sergančių pacientų medicininę priežiūrą. Nuo 2014 m. centras įtrauktas į Europos CF draugijos pacientų registro (angl. *European Cystic Fibrosis Society Patient Registry*, ECFSPR) veiklą. Siekiant gerinti CF sergančių suaugusiųjų priežiūrą Lietuvoje, tikslinga periodiškai analizuoti pacientų demografinius ir klinikinius duomenis, palyginti juos su kitų šalių duomenimis. Šiuo tikslu atlikta Kauno klinikų Suaugusiųjų CF centre 2018–2020 m. gydytų ir įtrauktų į ECFSPR pacientų demografinių bei klinikinių duomenų analizė, gauti rezultatai įvertinti ECFSPR veikloje dalyvaujančių šalių duomenų kontekste bei palyginti su anksčiau atliktos Suaugusiųjų CF centro 2014–2017 m. veiklos analizės rezultatais, siekiant vertinti rodiklių kitimo tendencijas. 2018–2020 m. analizė pasirinkta remiantis naujaisiais prieinamais ECFSPR duomenimis (2020 m. metinė ataskaita).

METODAI

Atliktas retrospektyvusis tyrimas, kurio metu analizuoti Suaugusiųjų CF centre 2018–2020 m. gydytų ir

ECFSPR registruotų suaugusių CF sergančių pacientų duomenys; pagrindiniai rodikliai lyginti su anksčiau atliktos Suaugusiųjų CF centre 2014–2017 m. analizės duomenimis [4]. Tyrimui atlikti gautas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Bioetikos centro pritarimas (leidimo Nr. BEC-MF-03).

Rinkti, analizuoti ir apibendrinti demografiniai duomenys (lytis, amžius, antropometriniai duomenys, apskaičiuotas kūno masės indeksas (KMI), ligos klinikiniai duomenys (CF nustatymo amžius ir metodas: CFTR mutacijos ir chloridų koncentracija prakaitė), plaučių funkcija (vertinta pagal forsuoto iškvėpimo tūrį per pirmą sekundę (FEV_1), egzokrininė kasos funkcija (matuota kasos elastazės išmatose koncentracija), mikrobiologiniai duomenys, skirtas gydymas, ligos paūmėjimai, komplikacijos, nustatyti COVID-19 atvejai. Gauti duomenys lyginti su viešai prieinamomis ECFSPR metinėmis ataskaitomis, o amžiaus, FEV_1 , KMI, lėtinės infekcijos duomenys – su anksčiau atliktos Suaugusiųjų CF centro 2014–2017 m. analizės rezultatais.

Surinkti pacientų duomenys sukaupti „Microsoft Excel“ programoje. Statistinė duomenų analizė atlikta „IBM SPSS 23“ programoje. Aprašomoji statistika kiekybiniam kintamiesiems pateikta aritmetiniu vidurkiu ir standartiniu nuokrypiu arba vidurkiu ir mažiausia bei didžiausia vertėmis. Pateiktos ir amžiaus, plaučių funkcijos, KMI, lėtinės respiracinės infekcijos nustatymo dažnio kitimo tendencijos pagal regresijos modelį.

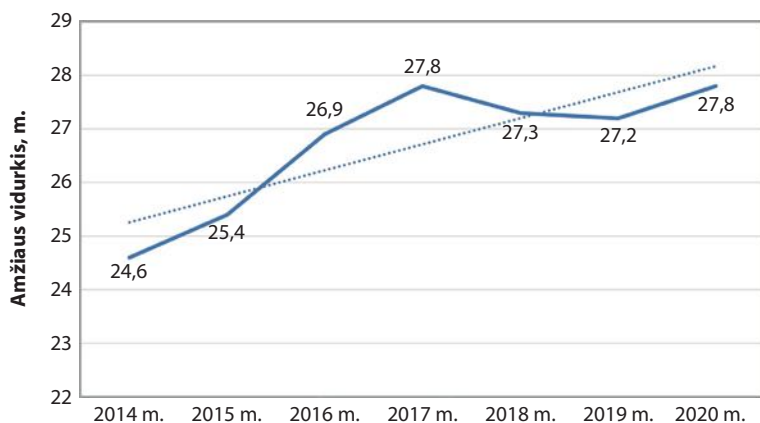
REZULTATAI

Nuo 2018 m. sausio mėn. iki 2020 m. gruodžio mėn. Kauno klinikų Suaugusiųjų CF centre iš viso gydyta 20 sergančiųjų (12 vyrų ir 8 moterys). 2018 m. buvo 16 pacientų, 2019 m. – 19 pacientų, 2020 m. – 19 pacientų. Prie trejus metus centre stebėtų pacientų prisidėjo keturi nauji pacientai (3 pacientai 2019 m. ir 1 pacientas 2020 m.), vienas pacientas mirė. Vidutinis Suaugusiųjų CF centro pacientų amžius 2018 m. buvo $27,3 \pm 4,6$ metai; 2019 m. – $27,2 \pm 5,0$ metai ir 2020 m. – $27,8 \pm 5,0$ metai. Lyginant su 2014–2017 m. laikotarpio duomenimis (2014 m. – 24,6 metai (19,1–30,5), 2015 m. – 25,4 metai (18,1–31,5), 2016 m. – 26,9 metai (19,1–32,5), 2017 m. – 27,8 metai (20,1–33,5), jis augo (1 pav.). Minimalus diagnozės nustatymo amžius buvo 0,3 metai, maksimalus – 27,1 metai. Iki 18 metų amžiaus CF diagnozuota 78,9 proc. pacientų ($n = 15$) (amžiaus

Moksliniai darbai ir apžvalgos

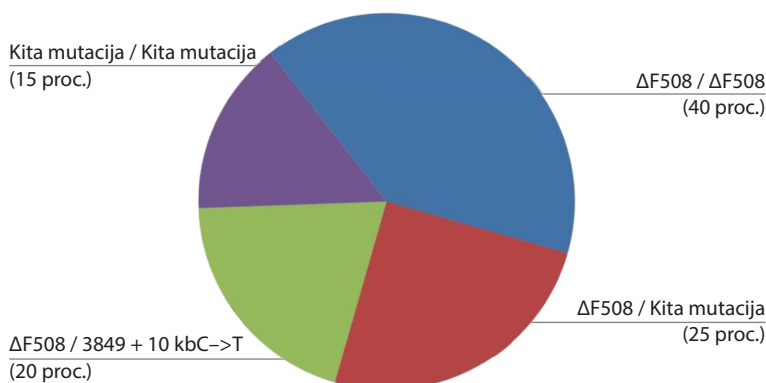
vidurkis – $7,1 \pm 6,0$ metai), suaugusiojo amžiuje – 21 proc. ($n = 4$) (amžiaus vidurkis – $22,5 \pm 3,3$ metai). Visiems pacientams liga patvirtinta genetiškai, o 13 – ir padidėjusia chloro jonų koncentracija prakaitu ($73,0$ – $135,0$ mmol/l, vidurkis – $93,7 \pm 15,6$ mmol/l), trims pacientams chloridų koncentracija nebuvo padidėjusi

($13,0$ – $49,0$ mmol/l, vidurkis – $29,6 \pm 14,8$ mmol/l), keleriems pacientams chloridų koncentracija netirta arba duomenys nepateikti. Dažniausia nustatyta mutacija buvo $\Delta F508$: homozigotai pagal $\Delta F508$ buvo aštuoni pacientai (40 proc.), heterozigotai – devyni pacientai (45 proc.); antra dažniausiai nustatyta mutacija buvo $3849 + 10 \text{ kbC} \rightarrow \text{T}$ (tiroje populiacijoje 44,4 proc., $n = 4$) (2 pav.).



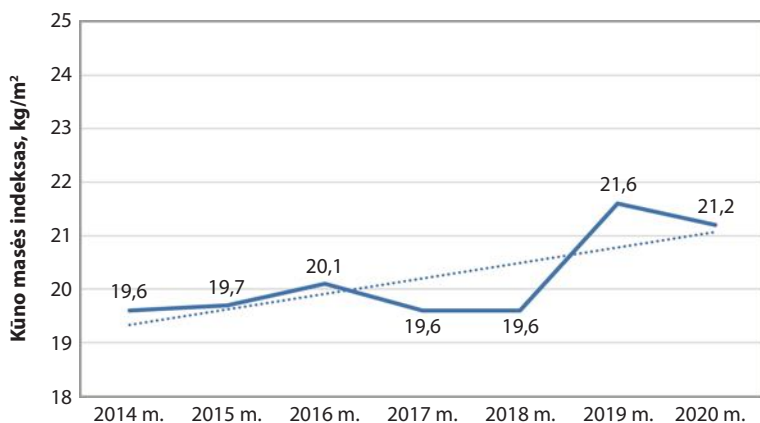
1 pav. Kauno klinikų Suaugusiųjų CF centre 2018–2020 m. gydytų asmenų amžiaus vidurkis metais

Punktyrinė linija rodo amžiaus kitimo tendencijas (pagal regresijos lygtį). CF – cistinė fibrozė.



2 pav. Kauno klinikų Suaugusiųjų CF centre 2018–2020 m. laikotarpiu gydytų pacientų CFTR mutacijų pasiskirstymas

CF – cistinė fibrozė; CFTR – cistinės fibrozės transmembraninį potencialą reguliuojančio baltymo genas.



3 pav. Kauno klinikų Suaugusiųjų CF centre gydytų pacientų KMI vidurkių kitimas

Punktyrinė linija rodo KMI kitimo tendencijas (pagal regresijos lygtį). CF – cistinė fibrozė; KMI – kūno masės indeksas.

KMI analizuotu laikotarpiu buvo atitinkamai $19,9 \pm 2,8$ kg/m²; $21,6 \pm 2,6$ kg/m²; $21,2 \pm 2,7$ kg/m² ir, lyginant su 2014–2017 m. duomenų analize (2014 m. – $19,6$ ($15,6$ – $23,0$) kg/m²; 2015 m. – $19,7$ ($15,3$ – $24,4$) kg/m²; 2016 m. – $20,1$ ($15,3$ – $24,7$) kg/m²; 2017 m. – $19,6$ ($15,3$ – $24,4$) kg/m²) (3 pav.), turėjo tendenciją didėti. Nepakankamas kūno svoris (kai KMI ≤ 20 kg/m²), 2018 m. nustatytas 33,3 proc. pacientų ($n = 5$), 2019 m. – 9,1 proc. ($n = 1$), 2020 m. per mažą svorį turinčių pacientų nebuvo. Plaučių funkcija vertinta pagal FEV₁ ir 2018 m. buvo $54,5 \pm 25,5$ proc. normos; 2019 m. – $67,1 \pm 25,7$ proc.; 2020 m. – $58,4 \pm 29,1$ proc., lyginant su 2014–2017 m. duomenimis (2014 m. – $59,7$ ($21,4$ – $95,0$) proc. normos), 2015 m. – $63,9$ ($25,3$ – $107,6$) proc. normos; 2016 m. – $63,8$ ($29,1$ – $107,1$) proc. normos; 2017 m. – $60,5$ ($22,6$ – $101,4$) proc. normos), išliko stabili (4 pav.).

Vertinant egzokrininę kasos funkciją, tirta kasos elastazė išmatose ($n = 15$). Sumažėjusi kasos elastazė (≤ 200 $\mu\text{g/g}$) analizuojamu 2018–2020 m. laikotarpiu rasta 66,7 proc. ($n = 10$) pacientų, ≥ 200 $\mu\text{g/g}$ – 33,3 proc. ($n = 5$).

2018–2020 m. dažniausia nustatyta lėtinė infekcija buvo sukelta *Staphylococcus aureus*: 43,8 proc. pacientų ($n = 7$) 2018 m.; 52,6 proc. ($n = 10$) 2019 m.; 52,6 proc. ($n = 10$) 2020 m. (5 pav.). Kiek rečiau buvo diagnozuota *Pseudomonas aeruginosa* sukelta lėtinė infekcija: 2018 m. 25,0 proc. sergančiųjų ($n = 4$); 2019 m. – 10,5 proc. ($n = 2$); 2020 m. – 10,5 proc. ($n = 2$) (5 pav.). Lėtinė *Burkholderia cepacia* infekcija nustatyta 6,2 proc. pacientų 2018 m. ($n = 1$); 5,2 proc. ($n = 1$) 2019 m.; 10,5 proc. ($n = 2$) 2020 m. Suaugusiųjų CF centro duomenimis, tarp lėtinių infekcijų dominavo *S. aureus*, dviem trečdaliais atvejų nustatyta kaip izoliuota infekcija, trečdaliui – derinyje su *P. aeruginosa* arba *B. cepacia*. Iš viso nagrinėjamo laikotarpio metu nebuvo nustatyta metiliciliniui atspa-

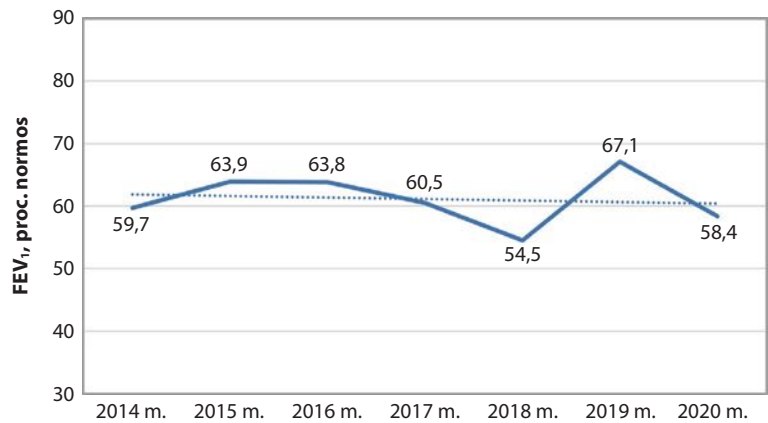
Moksliniai darbai ir apžvalgos

raus *S. aureus* atvejų, nebuvo patvirtintos nė vienos lėtinės *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter* sukeltos infekcijos. Lyginant su 2014–2017 m. analizės duomenimis, *S. aureus*, *P. aeruginosa* ir *B. cepacia* lėtinės infekcijos nustatymo dažnis mažėjo (lėtinė *S. aureus* infekcija – 75,0 proc. sergančiųjų (n = 9) 2014 m.; 57,1 proc. (n = 8) 2015 m., 58,3 proc. (n = 7) 2016 m. ir 64,3 proc. (n = 9) 2017 m.; lėtinė *P. aeruginosa* infekcija – rečiau – 18,3 proc. (n = 1) – 2014 m., 14,3 proc. (n = 2) – 2015 m., 16,7 proc. (n = 2) – 2016 m. ir 14,3 proc. (n = 2) – 2017 m. *B. cepacia* infekcija identifikuota 16,7 proc. (n = 2) – 2014 m., 14,3 proc. (n = 2) – 2015 m., 8,3 proc. (n = 1) – 2016 m., 7,1 proc. sergančiųjų (n = 1) – 2017 m.; bent vieną kartą einamaisiais metais rasta *S. maltophilia* – 8,3 proc. (n = 1) – 2014 m., 14,3 proc. (n = 2) – 2015 m., 8,3 proc. (n = 1) – 2016 m.) (pav.).

2018 m. CF paūmėjimus patyrė ir buvo hospitalizuoti 31,2 proc. (n = 5) pacientų, vidutinė hospitalizacijos trukmė $7,5 \pm 15,0$ d.; 2019 m. – 36,8 proc. (n = 7) pacientų, vidutinė hospitalizavimo trukmė – $10,8 \pm 20,7$ d.; 2020 m. – 47,4 proc. (n = 9) ir vidutinė hospitalizavimo trukmė – $9,4 \pm 14,6$ d. (6 pav.).

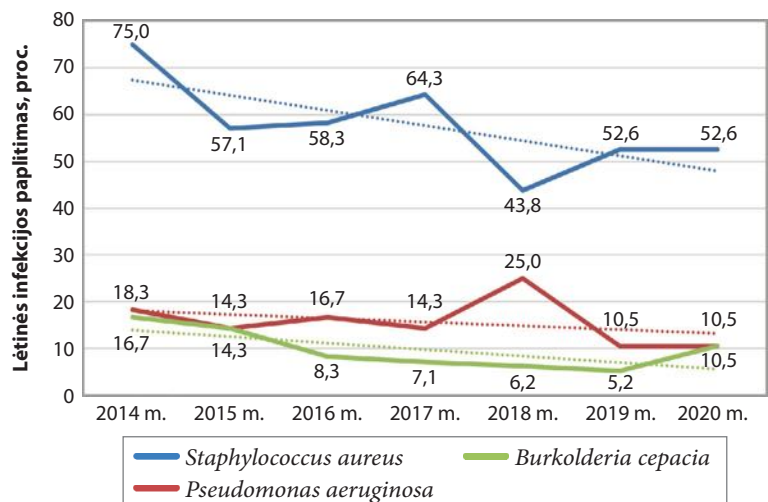
Dažniausiai CF sergantys pacientai gydyti bronchų sekretą skystinančia dornazė alfa ir kasos fermentais. 2018 m. dornazė alfa buvo skirta 62,5 proc. pacientų (n = 10); 2019 m. – 63,2 proc. (n = 12); 2020 m. – 78,9 proc. (n = 15); kasos fermentai – atitinkamai 2018 m. 62,5 proc. (n = 10) pacientų; 2019 m. – 57,9 proc. (n = 11); 2020 m. – 73,7 proc. (n = 14). Bronchus plečiamieji vaistai skirti nustačius bronchų obstrukciją: 2018 m. – 50,0 proc. pacientų (n = 8); 2019 m. – 42,0 proc. (n = 8); 2020 m. – 63,2 proc. (n = 12).

Ilgalaikis gydymas įkvepiamuoju antibiotiku tobramicinu 2018 m. buvo skirtas 18,8 proc. pacientų (n = 3), 2019 m. 15,8 proc. (n = 3) ir 10,5 proc. (n = 2) 2020 m., o kolistiną 2018 m. vartojo 6,2 proc. pacientų (n = 1); 2019 m. 5,3 proc. (n = 1); 2020 m. vartojančių nebuvo. Pavieniams pacientams buvo skiriami protonų siurblio inhibitoriai (2018 m. vartojančių nebuvo, 2019 ir 2020 m. vartojo 5,3 proc. pacientų (n = 1). Azitromicinas ir nuolatinė deguonies



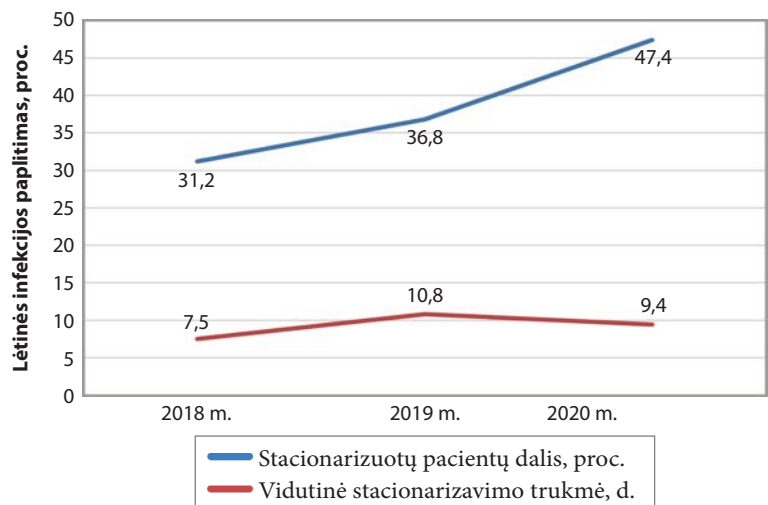
4 pav. Kauno klinikų Suaugusiųjų CF centro pacientų FEV₁ kitimas 2018–2020 m.

Punktyrinė linija rodo FEV₁, proc. normos kitimo tendencijas (pagal regresijos lygtį). CF – cistinė fibrozė; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę.



5 pav. Kauno klinikų Suaugusiųjų CF centro pacientų lėtinės infekcijos paplitimo atvejai 2018–2020 m.

Punktyrinės linijos rodo atitinkamo patogeno dažnio kitimo tendencijas (pagal regresijos lygtį). CF – cistinė fibrozė.



6 pav. Kauno klinikų Suaugusiųjų CF centro pacientų hospitalizavimo duomenys 2018–2020 m.

CF – cistinė fibrozė.

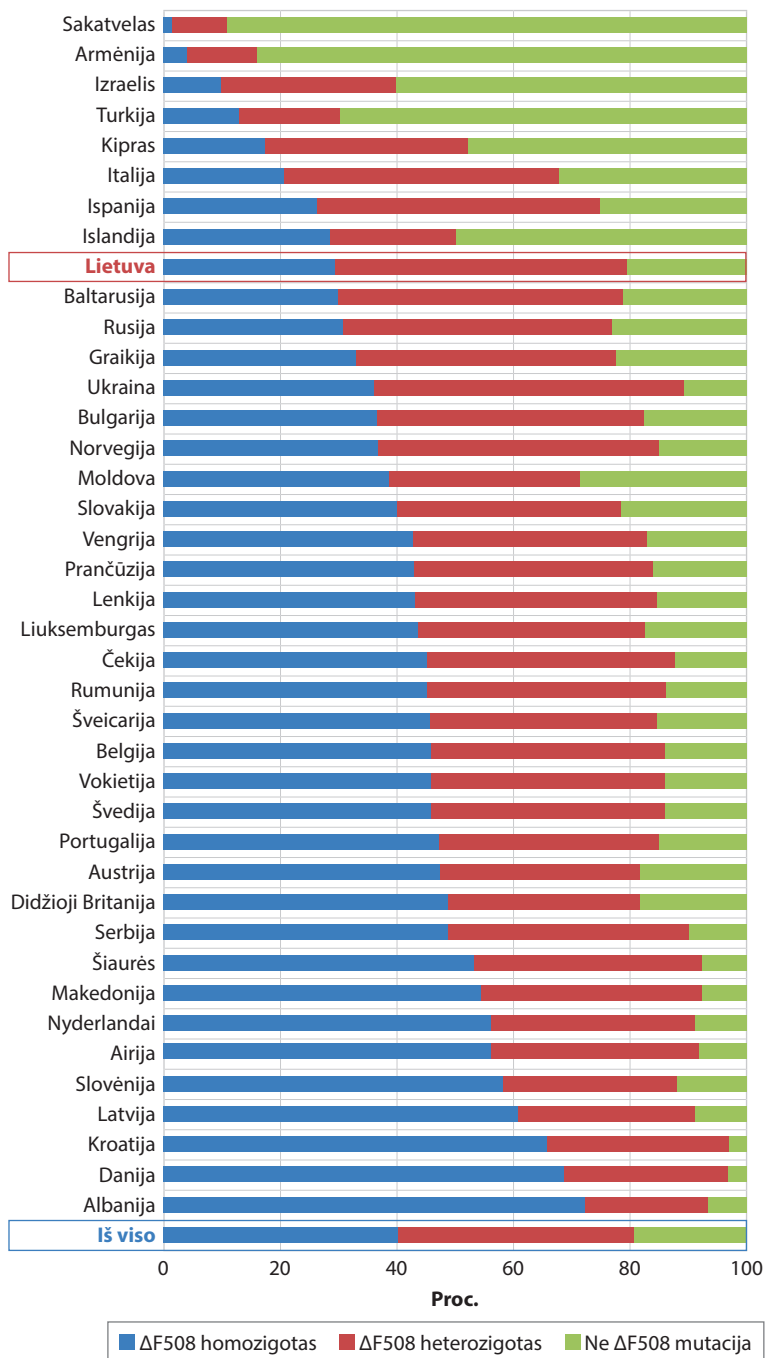
Moksliniai darbai ir apžvalgos

terapija buvo skiriama vienam pacientui nuo 2018 m. iki 2019 m. (2019 m. pacientas mirė). Ursodeoksicholio rūgštis nuo 2018 m. buvo skiriama ir tęsiama vienam pacientui. Patogenetinio CF gydymo CFTR modulatoriais nebuvo skiriama (Lietuvoje šie vaistai nekompensuojami). Visiems stacionare gydytiems pacientams (n = 16) buvo taikomos reabilitacinės procedūros, gerinančios mukociliarinį klirensą. Ambulatoriškai gydomi pacientai buvo apmokomi fizinės terapijos metodų, kvėpavimo mankštų, atliekamų namuose. Funkciškai pajėgūs pacientai buvo skatinami reguliariai mankštintis, įtraukiant aerobinius pratimus į kasdienę veiklą.

Visu analizuotu laikotarpiu 75 proc. pacientų (n = 15) buvo nustatytos su CF susijusios komplikacijos. Dažniausia nustatyta komplikacija – bronhektazės (53,3 proc., n = 8 tirtose populiacijoje). Kiek rečiau nustatytas lėtinis polisinusitas – 20 proc. (n = 3), atsikosėjimas krauju – 20 proc. (n = 3). Vienam pacientui (6,7 proc.) nustatyta bronchopulmoninė aspergiliozė ir vienam pacientui (6,7 proc.) – 1 tipo cukrinis diabetas. 2020 m. nustatyta 36,8 proc. pacientų (n = 7) COVID-19 infekcija, eiga nebuvo sunki.

REZULTATŲ APTARIMAS

Išanalizavus 2018–2020 m. Kauno klinikų Suaugusiųjų CF centro duomenis, CF sergančių vyrų skaičius buvo kiek didesnis nei moterų. CF dviem trečdaliu tirtų asmenų nustatyta iki 18 metų amžiaus. Visais atvejais liga diagnozuota genetiškai (dažniausiai nustatyta CFTR mutacija buvo ΔF508) ir dviem trečdaliu pacientų nustatyta padidėjusi chloridų koncentracija prakaitu (vidurkis – $93,7 \pm 15,6$ mmol/l). Įvertinus 2018–2020 m. duomenis bei palyginus juos su 2014–2017 m., nustatytas pacientų amžiaus vidurkio, KMI augimas, išlaikyta stabili plaučių funkcija. Daugiau nei pusei pacientų, 2018–2020 m. duomenimis, rastas kasos elastazės išmatose sumažėjimas. Dažniausiai nustatyta lėtinė infekcija buvo sukelta *S. aureus*, antra pagal dažnį – *P. aeruginosa* ir trečioji – *B. cepacia*. Suaugusiųjų CF centro 2014–2020 m. duomenimis, stebimas mažėjantis lėtinių *S. aureus*, *P. aeruginosa* ir *B. cepacia* dažnis. Dažniausiai taikytas CF gydymas buvo dornazė alfa ir kasos fermentai bei bronchus plečiamieji vaistai. Pavieniai pacientai buvo gydyti įkvepiamuoju antibiotiku tobramicinu, kolistinu, ge-



7 pav. ΔF508 mutacijos paplitimas ECFSPR veikloje dalyvaujančiose šalyse 2020 m. (bendrai vaikų ir suaugusiųjų populiacijoje) [5]

ECFSPR (angl. *European Cystic Fibrosis Society Patient Registry*) – Europos cistinės fibrozės draugijos Pacientų registras

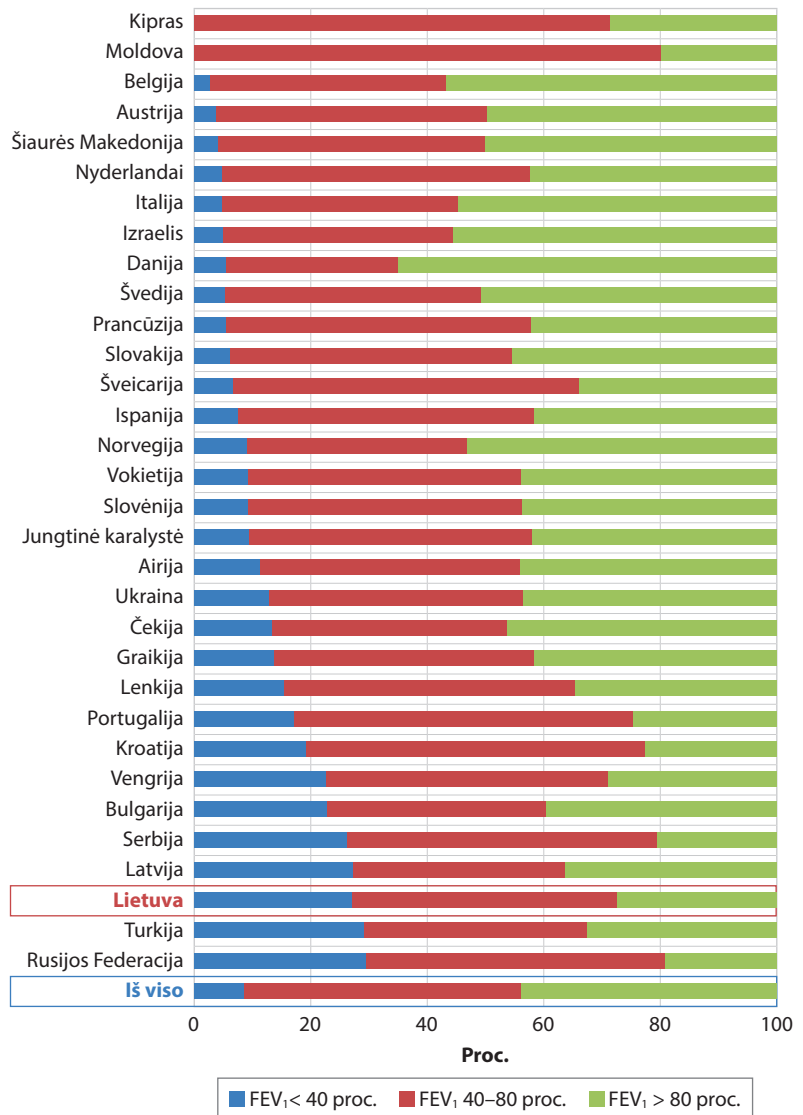
riamuoju azitromicinu, nuolatine deguonies terapija, protonų siurblio inhibitoriais, ursodeksicholio rūgštimi. Analizuotu 2018–2020 m. laikotarpiu 75 proc. pacientų (n = 15) buvo nustatytos su CF susijusios komplikacijos, dažniausiai – bronhektazės. 2020 m. septyniems pacientams nustatyta COVID-19 infekcija; eiga nebuvo sunki.

Išanalizavus 2018–2020 m. demografinius ir klinikinius (amžius, KMI, plaučių funkcija ir lėtinės infekcijos vertintos platesniame – 2014–2020 m. –

laikotarpyje) Kauno klinikų Suaugusiųjų CF centro duomenis bei palyginus juos su ECFSPR veikloje dalyvaujančių kitų šalių naujausiais prieinamais (2020 m.) duomenimis, nustatytas didesnis vyrų sergamumas. Didžiausias CF sergančių vyrų procentas užfiksuotas Armėnijoje, Islandijoje, Kipre ir Lietuvoje [5]. Įprasta manyti, kad CF serga vienodai dažnai tiek vyrai, tiek moterys, vis tik yra duomenų, kad Skandinavijos šalyse dažniau CF serga vyrai [6]. Kitas svarbus aspektas, kad moterų, sergančių CF, išgyvenamumas trumpesnis, baigtys blogesnės [7], todėl tam tikrose šalyse, tarp jų ir Lietuvoje, vyrų ir moterų proporcijos gali kisti, priklausomai nuo sergančiųjų mirties atvejų.

Kauno klinikų Suaugusiųjų CF centre nustatytas vyresnis vidutinis CF nustatymo amžius, lyginant su kitomis ECFSPR veikloje dalyvaujančiomis šalimis. Lietuvoje iki 2023 m. nebuvo atliekama visuotinė naujagimių patikra dėl CF. Visuotinė naujagimių patikra lemia ankstesnę ligos diagnostiką ir medicininę priežiūrą jaunesniame amžiuje. Liuksemburge 2018 m. pradėta naujagimių patikra dėl CF leido pasiekti ankstyvą vidutinį ligos nustatymo amžių (2020 m. – 1,19 metų). Nuo 2023 m. Lietuvoje CF įtraukta į visuotinę naujagimių genitinių ligų patikrą.

Suaugusiųjų CF centre gydytiems asmenims dažniausia nustatyta mutacija buvo $\Delta F508$. Beveik pusė pacientų buvo heterozigotai pagal $\Delta F508$ mutaciją ir 40 proc. – homozigotai. Lyginant su kitomis ECFSPR šalimis (7 pav., duomenys pateikiami bendrai tiek vaikų, tiek suaugusiųjų populiacijoje), $\Delta F508$ homozigotų skaičius yra santykinai mažesnis, lyginant su didžiąja ECFPR analizuotos populiacijos dalimi, ir priešingi rezultatai, vertinant $\Delta F508$ heterozigotus. Lietuvos Suaugusiųjų CF centro pacientai išsiskyrė santykinai dažnai randama $3849 + 10kbC \rightarrow T$ mutacija. Literatūros duomenimis, $\Delta F508$ mutacija yra dažniausiai nustatoma mutacija sergant CF [8]. Ši mutacija Lietuvoje taip pat nustatyta dažniausiai (skaičiuojant dažnį tiek pagal homozigotus, tiek pagal heterozigotus). Kitų CFTR mutacijų paplitimas skiriasi skirtinguose regionuose ir tarp skirtingų etninių grupių [9]. Kas lemia minėtus skirtumus, aiškaus atsakymo nėra. Nėra aišku, ir kodėl būtent Lietuvoje egzistuoja konkrečių, rezultatuose paminėtų CFTR mutacijų paplitimas. Reikalingi tolesni tyrimai.



8 pav. Suaugusiųjų FEV₁ pasiskirstymas ECFSPR šalyse (2020 m. duomenys) [5]

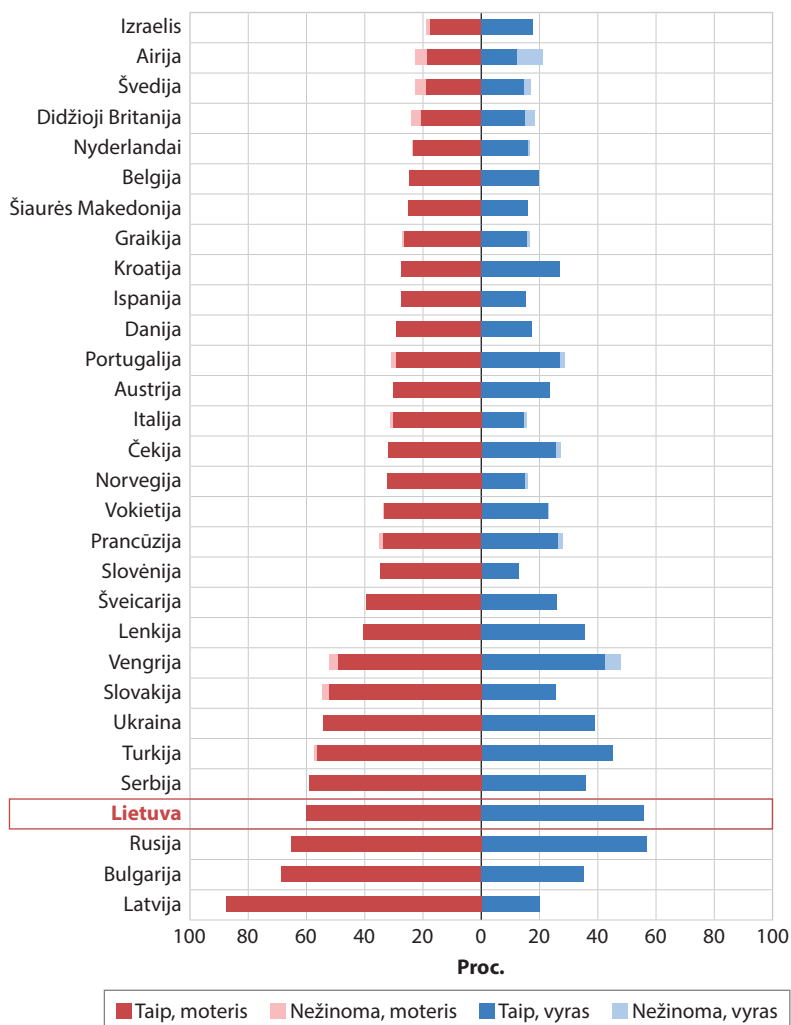
ECFSPR (angl. *European Cystic Fibrosis Society Patient Registry*) – Europos cistinės fibrozės draugijos Pacientų registras; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę.

Suaugusiųjų CF centro pacientams 2014–2020 m. laikotarpiu stebėta išlaikyta plaučių funkcija ir didėjantis KMI (3, 4 pav.). Tai galima vertinti kaip geros priežiūros ir gydymo rodiklį (vertinant CF būdingą plaučių funkcijos prastėjimą, atsižvelgiant į pacientų amžių). Vis tik nuodugniau vertinant Suaugusiųjų CF centro sergančiųjų duomenis, stebima santykinai didelė procentinė dalis pacientų, turinčių prastą plaučių funkciją (FEV₁ < 40 proc. normos). Panašią dalį turi Latvija ir Serbija, daugiau pacientų su prasta plaučių funkcija turi Turkija ir Rusijos Federacija (8 pav.). Vertinant KMI, nors Suaugusiųjų CF centre stebimos jo didėjimo tendencijos, vis tik ECFSPR apimtyje Lietuvos pacientai (apie 60 proc. moterų ir netoli 60 proc. vyrų) turi nepakankamą KMI (9 pav.). Panašūs rezultatai, vertinant abi lytis, stebimi Rusijoje, vertinant moteriškąją lytį – Serbijoje, Turkijoje, Rusijos Federacijoje, Bulgarijoje (9 pav.). Visose ECFSPR veikloje dalyvaujančiose

Moksliniai darbai ir apžvalgos

šalyse dažniau nepakankamą svorį turi moterys nei vyrai. Suaugusiųjų CF centre taip pat dažniau nepakankamo svorio buvo moterys. Kūno sudėtis natūraliai skiriasi įvairiose populiacijose ir tarp lyčių [10]. Taip pat svarbus aspektas ir tai, kad moteriškoji lytis, sergant CF, siejama ir su trumpesniu išgyvenamumu, sunkesne ligos eiga [11]. Santykinai prastą plaučių funkciją ir tam tikrais atvejais nepakankamą KMI galima sieti su natūraliai progresuojančia CF liga, taip pat ir su neprieinamu gydymu CFTR modulatoriais (jie neskiriami suaugusiems asmenims ir daugelyje kitų šalių, kurių plaučių funkcija ir KMI panašūs į Suaugusiųjų CF centro; tarp jų – Turkijoje, Rusijos Federacijoje, Serbijoje, arba prieinami tik vaikams, pavyzdžiui, Bulgarijoje) [5]. CF pacientus gydant CFTR modulatoriais, gali didėti KMI, kiek pagerėti arba stabilizuotis plaučių funkcija [12, 13].

Kvėpavimo takų infekcijas CF sergantiems pacientams dažnai sukelia *S. aureus* ir *P. aeruginosa* [14, 15]. Šie mikroorganizmai yra du labiausiai paplitę CF kvėpavimo takų patogenai. ECFSPR registro tyrimai rodo, kad *S. aureus* labiausiai paplitęs tarp jaunesnių pacientų, o *P. aeruginosa* – tarp vyresnių nei 24 metų amžiaus [16] (10, 11 pav.). Analizuojant 2014–2020 m. Suaugusiųjų CF centro pacientų duomenis, gauti panašūs rezultatai. Dominuojanti lėtinė infekcija dažniausiai buvo sukeliama *S. aureus*, kiek rečiau – *P. aeruginosa* ir trečioje vietoje pagal dažnį – *B. cepacia*. *P. aeruginosa* sukelta infekcija yra siejama su sunkesne ligos eiga, spartesniu plaučių funkcijos blogėjimu (dėl didelio virulentiškumo, ekspresijos ir adaptyvių mutacijų) [15], todėl retesnis *P. aeruginosa* infekcijos dažnis yra siektinas rodiklis. Vertinant lėtinės *S. aureus* ir *P. aeruginosa* infekcijos paplitimą Suaugusiųjų CF centre, nuo 2014 m. iki 2020 m. stebimos tiek *S. aureus*, tiek *P. aeruginosa* sukeltos lėtinės infekcijos dažnio mažėjimo tendencijos. Abiejų patogenų sukeltos lėtinės infekcijos paplitimas, lyginant su kitomis ECFSPR šalimis, išliko panašus. Suaugusiųjų CF centre stebėta santykinai dažnai nustatoma *B. cepacia* sukelta lėtinė infekcija. Panašūs rezultatai gauti ir kai kuriose kitose ECFSPR veikloje dalyvaujančiose šalyse: Čekijos Respublikoje, Rumunijoje, Rusijoje, Serbijoje. Viso nagrinėjamo laikotarpio metu nebuvo nustatyta nė vieno lėtinės *S. maltophilia* ar *Achromobacter* sukeltos



9 pav. Suaugusiųjų, kurių KMI < 20 kg/m², pasiskirstymas pagal lytį skirtingose ECFSPR šalyse (2020 m. duomenys) [5]

Spalvotos juostos (raudona – moterims, mėlyna – vyrams) rodo nepakankamo svorio (kai KMI ≤ 20 kg/m²) suaugusiųjų procentinę dalį kiekvienoje šalyje. Šviesios spalvos juostos (šviesiai raudonos – moterims, šviesiai mėlynos – vyrams) rodo trūkstamų suaugusiųjų KMI verčių procentą kiekvienoje šalyje. ECFSPR (angl. *European Cystic Fibrosis Society Patient Registry*) – Europos cistinės fibrozės draugijos Pacientų registras; KMI – kūno masės indeksas.

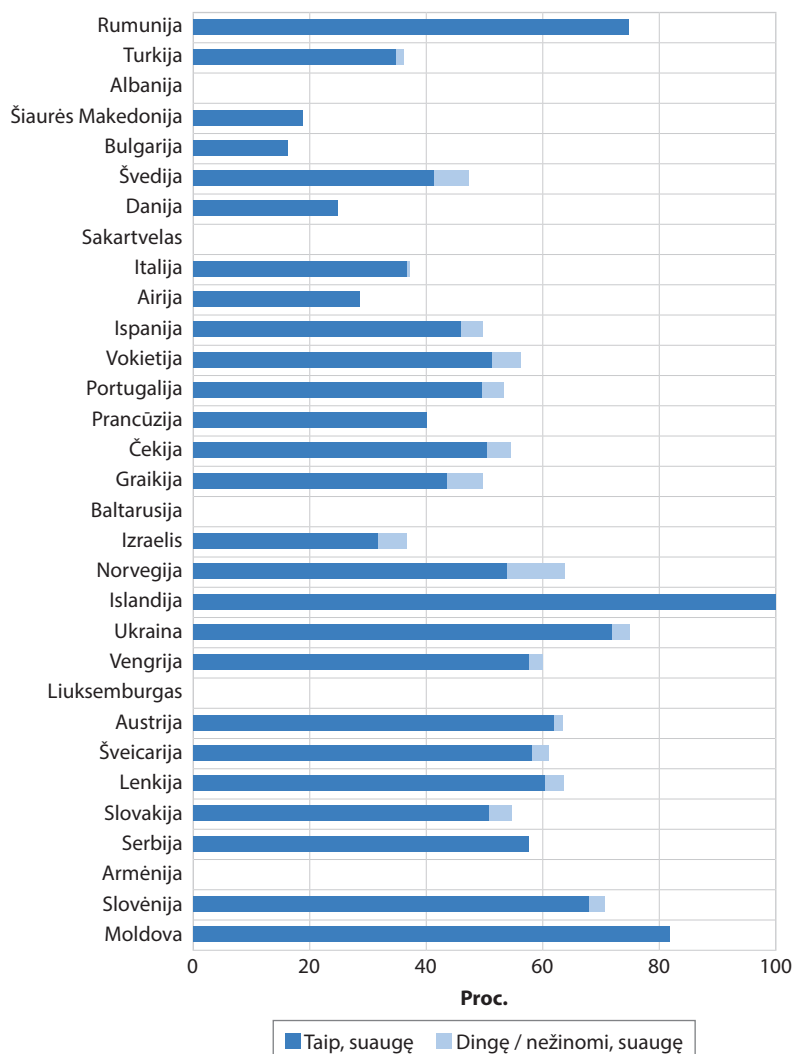
infekcijos atvejo. Šių patogenų sukeltų lėtinių infekcijų taip pat nebuvo užfiksuota Moldovoje, Šiaurės Makedonijoje, Portugalijoje. O daugiausia *S. maltophilia* sukeltų infekcijų diagnozuota Norvegijoje, Danijoje ir Islandijoje. Daugiausiai *Achromobacter* sukeltų infekcijų nustatyta Islandijoje, Kipre ir Danijoje [5]. Abu šie patogenai būdingi sunkėjančiai ligos eigai dėl savo gebėjimo kolonizuotis, turimų patofiziologinių savybių, būdingų ir kitiems CF patogenams, tokiems kaip *P. aeruginosa*, bei gebėjimo prisitaikyti prie greitai kintančių aplinkos sąlygų [16]. Suaugusiųjų CF centro mažėjančio lėtinės infekcijos dažnio rezultatus galima sieti su gerėjančia pacientų priežiūra.

Įvertinus CF pacientų ligos gydymą, dornazę alfa gavo daugiau nei pusė CF centro pacientų. Dornazės alfa skyrimo rezultatai nesiskiria ir nuo kitų ECFSPR veikloje dalyvaujančių šalių. Panašiausi rezultatai gauti Izraelyje, Rumunijoje, Serbijoje ir Bulgarijoje. Dažniausiai

dornazė alfa buvo skiriama Islandijoje, Turkijoje, Danijoje, Belgijoje ir Lenkijoje. Iki šiol dornazė alfa yra vienintelė bronchų sekretą skaidanti medžiaga, kurios veiksmingumas, sergant CF, yra įrodytas. Ji CF pacientams mažina plaučių paūmėjimų skaičių ir gerina FEV₁ [17–19]. Kalbant apie kasos fermentų skyrimą, pastebėta, jog taip pat daugiau nei pusei Kauno klinikų Suaugusiųjų CF centro pacientų buvo skiriami kasos fermentai. Panašiausi rezultatai gauti Lenkijoje, Sakartvele, Nyderlanduose, Vokietijoje ir Čekijoje. Toks skyrimas galėtų būti paaiškintas retai atliekamu kasos funkcijos nepakankamumo vertinimu pagal išmatų elastazės koncentraciją. Vertinant bronchus plečiamųjų vaistų skyrimą, Kauno klinikų Suaugusiųjų CF centras pateko prie kiek rečiau bronchus plečiamųjų vaistų skiriančių šalių kartu su Čekijos Respublika, Kipru, Turkija, Rumunija ir Moldova [5]. Trumpo veikimo bronchus plečiamieji vaistai dažnu atveju lengvina CF simptomus, mažina kosulį dienos metu, kosulio intensyvumą ir naktinių pabudimų skaičių [20]. Ilgo veikimo bronchus plečiamieji vaistai naudingi CF pacientams su nustatyta bronchų obstrukcija, gali pagerinti plaučių funkciją [21]. Bronchų plečiamųjų vaistų skyrimas tikslingas esant bronchų obstrukcijai, todėl šių vaistų skyrimas susijęs su plaučių funkcijos rodikliais ir skiriasi priklausomai nuo analizuojamos populiacijos.

Kauno klinikos Suaugusiųjų CF centras yra vienas iš mažiausiai įkvepiamuosius antibiotikus skiriančių šalių, kartu su Čekija, Švedija, Albanija, Liuksemburgu ir Lenkija [5]. Dažniausiai įkvepiamuosius antibiotikus skyrė Moldova, Graikija, Slovakija, Didžioji Britanija ir Bulgarija. Įkvepiamieji antibiotikai reikšmingai susiję su mažesniu CF sergančių pacientų mirtingumu, geresniais klinikiniais rezultatais, jei nustatoma *P. aeruginosa* infekcija [22]. *P. aeruginosa* atvejų skaičius – mažėjantis ir tai koreliuoja su pakankamai retu įkvepiamųjų antibiotikų vartojimu.

Lietuvos Suaugusiųjų CF centras pateko į penketą šalių, mažiausiai skiriančių ursodeksicholio rūgščių ir protonų siurblio inhibitorius. Panašus ursodeksicholio rūgšties skyrimas užfiksuotas Kipre, Airijoje, Islandijoje ir Norvegijoje, o protonų siurblio inhibitoriai rečiausiai skirti Turkijoje, Austrijoje, Moldovoje ir Sakartvele [5]. Dažniausiai protonų siurblio inhibitoriai buvo skiriami Armėnijoje, Islandijoje, Belgijoje, Nyderlanduose ir



10 pav. *Staphylococcus aureus* paplitimas tarp suaugusių CF sergančių asmenų 2020 m. duomenimis [5]

Grafike nepateikta informacija iš šalių, kuriose nėra *S. aureus* paplitimo duomenų iš >10 proc. vaikų ir (arba) suaugusiųjų. CF – cistinė fibrozė.

Didžiojoje Britanijoje. O daugiausia ursodeksicholio rūgšties skirta Ukrainoje, Baltarusijoje, Lenkijoje, Slovakijoje ir Albanijoje. Toks vartojimas siejamas su dažnesniais kepenų ligų atvejais [23–25]. Paminėtina, kad ursodeksicholio rūgšties skyrimo tikslingumas, sergant CF, vis dar išlieka diskusiniu klausimu.

ECFSPR duomenų apie visas dažniausiai pasitaikančias komplikacijas nepateikiama. Analizuojant literatūros šaltinius [26, 27], komplikacijų dažnis varijuoja, tačiau CF dažnai siejama su bronhektazėmis, kas nustatyta ir Suaugusiųjų CF centro duomenų analizės metu.

Apie COVID-19 nustatymo dažnį ir ligos eigą duomenų 2020 m. ECFSPR metinėje duomenų analizėje nepateikiama. CF sergantieji priskiriami rizikos grupei sirgti sunkia COVID-19 forma [28]. Suaugusiųjų CF centre pavyko išvengti sunkių COVID-19 ligos formų, o tai sietina su informacijos sklaida, rekomenduojant mažinti nebūtinius kontaktus ir skatinant dėvėti medcines kaukes, nuolat dezinfekuoti rankas.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

Vertinant atliktos Suaugusiųjų CF centre 2018–2020 m. gydytų asmenų kliniki- nių duomenų analizės ribotumus, ateityje būtų tikslinga išplėsti analizę įtraukiant ir vaikų, sergančių CF, duomenis.

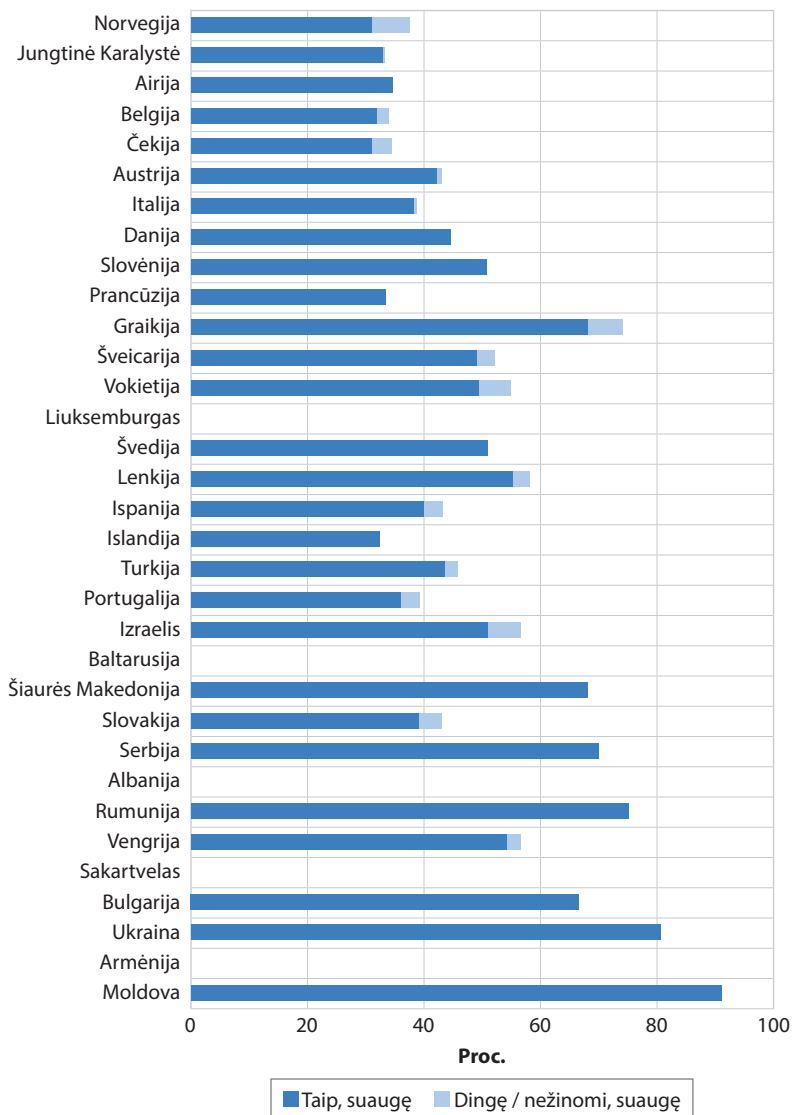
APIBENDRINIMAS

2018–2020 m. laikotarpiu Kauno klini- kų Suaugusiųjų CF centro pacientų skai- čius augo, visiems pacientams liga buvo patvirtinta genetiškai. Dažniausia nusta- tyta mutacija buvo $\Delta F508$. 2014–2020 m. laikotarpiu vidutinis pacientų amžius ilgėjo, didėjo KMI ir buvo išlaikoma stabili kvėpavimo funkcija. Dažniausia nustatytos lėtinės infekcijos buvo sukeltos *S. aureus* ir *P. aeruginosa*. Jų dažnis buvo mažėjantis. Gauti rezultatai siejami su ge- rėjančia CF pacientų priežiūra teikiama daugiadalykės komandos specializuotuo- se CF centruose. Periodiškai atliekamos analizės sudaro sąlygas nuodugniau įvertinti priežiūrimų CF sergančių pa- cientų duomenis ir taip gerinti tolesnę priežiūros ir gydymo taktiką.

Gauta 2023 03 01
Priimta 2023 05 04

LITERATŪRA

1. **Terlizzi V, Castellani C, Taccetti G, Ferrari B.** Dornase alfa in cystic fibrosis: indications, comparative studies and effects on lung clearance index. *Ital J Pediatr.* 2022;48(1):141.
2. **Keiser NW, Birket SE, Evans IA, Tyler SR, Croke AK, Sun X, et al.** Defective innate immunity and hyperinflammation in new-born cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-knockout ferret lungs. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2015;52(6):683-94.
3. **Elborn JS.** Cystic fibrosis. *Lancet.* 2016;388(10059):2519-31.
4. **Kalinauskaitė-Žukauskė V, Malakauskas K.** Sergančiųjų cistine fibroze 2014–2017 metų kliniki- nių duomenų analizė. Suaugusiųjų cistine fibrozės centro patirtis. *Pulmonologija ir alergologija.* 2019;3(2):146-53.
5. **ECFS Patient Registry.** Annual data report 2020. Available from: www.ecfs.eu/ecfspr (Date last accessed: Feb 24 2023).
6. **Olesen HV, Pressler T, Hjelte L, Mared L, Lindblad A, Knudsen PK, Laerum BN, Johannesson M; Scandinavian Cystic Fibrosis Study Consortium.** Gender differences in the Scandinavian cystic fibrosis population. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(10):959-65.
7. **Harness-Brumley CL, Elliott AC, Rosenbluth DB, Raghavan D, Jain R.** Gender differences in outcomes of patients with cystic fibrosis. *J Womens Health (Larchmt).* 2014;23(12):1012-20.
8. **Cystic Fibrosis Foundation.** Types of CFTR mutations. Available at: <https://www.cff.org/research-clinical-trials/types-cftr-mutations> (Date last accessed: Feb 24 2023).
9. **Petrova N, Balinova N, Marakhonov A, Vasilyeva T, Kashiřskaya N, Galkina V, Ginter E, Kutsev S, Zinchenko R.** Ethnic differences in the frequency of CFTR gene mutations in populations of the European and north Caucasian part of the Russian Federation. *Front Genet.* 2021;12:678374.



11 pav. *Pseudomonas aeruginosa* paplitimas tarp suaugusių CF sergančių asmenų 2020 m. duomenimis [5]

Grafike nepateikta informacija iš šalių, kuriose nėra *P. aeruginosa* paplitimo duomenų iš > 10 proc. vaikų ir (arba) suaugusiųjų. CF – cistine fibrozė.

10. **Soltman S, Hicks RA, Naz Khan F, Kelly A.** Body composition in individuals with cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol.* 2021;26:100272.
11. **Harness-Brumley CL, Elliott AC, Rosenbluth DB, Raghavan D, Jain R.** Gender differences in outcomes of patients with cystic fibrosis. *J Womens Health (Larchmt).* 2014;23(12):1012-20.
12. **Bass R, Brownell JN, Stallings VA.** Impact of highly effective CFTR modulators on growth and nutrition status. *Nutrients.* 2021;13(9):2907.
13. **Benden C, Schwarz C.** CFTR modulator therapy and its impact on lung transplantation in cystic fibrosis. *Pulm Ther.* 2021;7(2):377-393.
14. **Sly PD, Gangel CL, Chen L, Ware RS, Ranganathan S, Mott LS, et al.** Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2013;368(21):1963-70.
15. **Garcia-Clemente M, de la Rosa D, Máiz L, Girón R, Blanco M, Oliveira C, et al.** Impact of *Pseudomonas aeruginosa* infection on patients with chronic inflammatory airway diseases. *J Clin Med.* 2020;9(12):3800.
16. **Terlizzi V, Castellani C, Taccetti G, Ferrari B, Terlizzi V, Castellani C, et al.** Dornase alfa in cystic fibrosis: indications, comparative studies and effects on lung clearance index. *Ital J Pediatr.* 2022;48(1):141.

17. **Bargon J, Viel K, Dauletbaev N, Wiewrodt R, Buhl R.** Short-term effects of regular salmeterol treatment on adult cystic fibrosis patients. *Eur Respir J.* 1997;10(10):2307-11.
18. **Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, Millar SJ, Jacobs JR, Yegin A, Morgan WJ; Scientific Advisory Group and Investigators and Coordinators of Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis.** Clinical use of dornase alpha is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(6):545-53.
19. **Terlizzi V, Castellani C, Taccetti G, Ferrari B.** Dornase alfa in cystic Fibrosis: indications, comparative studies and effects on lung clearance index. *Ital J Pediatr.* 2022;48(1):141.
20. **Bargon J, Viel K, Dauletbaev N, Wiewrodt R, Buhl R.** Short-term effects of regular salmeterol treatment on adult cystic fibrosis patients. *Eur Respir J.* 1997;10(10):2307-11.
21. **Sawicki GS, Signorovitch JE, Zhang J, Latremouille-Viau D, Von Wartburg M, Wu EQ, et al.** Reduced mortality in cystic fibrosis patients treated with tobramycin inhalation solution. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47(1):44-52.
22. **Kalinauskaitė-Žukauskė V, Misevičienė V, Ugenskienė R, Vitkauskienė A, Žvirblienė A, Rokaitė R, ir kt.** Cistinė fibrozė. *Vitae Litera,* 2022.
23. **Al Sinani S, Al-Mulaabed S, Naamani K Al, Sultan R.** Cystic fibrosis liver disease: Know more. *Oman Med J.* 2019;34(6):482-9.
24. **Gursli S, Quittner A, Jahnsen RB, Skrede B, Stuge B, Bakkeheim E.** Airway clearance physiotherapy and health-related quality of life in cystic fibrosis. *PLoS One.* 2022;17(10):e0276310.
25. **Cheng K, Ashby D, Smyth RL.** Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9(9):CD000222
26. **Garcia B, Flume PA.** Pulmonary complications of cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(6):804-9.
27. **Sly PD, Wainwright CE.** Diagnosis and early life risk factors for bronchiectasis in cystic fibrosis: a review. *Expert Rev Respir Med.* 2016;10(9):1003-10.
28. **Terlizzi V, Motisi MA, Pellegrino R, Padoan R, Chiappini E.** Risk factors for severe COVID-19 in people with cystic fibrosis: A systematic review. *Front Pediatr.* 2022;10:958658.