

Sergančiųjų cistine fibroze 2014–2017 metų klinikinių duomenų analizė.

Suaugusiųjų cistinės fibrozės centro patirtis

ANALYSIS OF CLINICAL DATA OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS IN 2014–2017:
ADULT CYSTIC FIBROSIS CENTER EXPERIENCE

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Tyrimo tikslas. Ištirti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės (CF) centre 2014–2017 m. gydytų pacientų klinikinius duomenis. **Tyrimo metodai.** Atlikta retrospektyvioji nuo 2014 m. sausio mėn. iki 2017 m. gruodžio mėn. Suaugusiųjų CF centre gydytų pacientų klinikinių duomenų analizė remiantis Europos CF draugijos pacientų registro kriterijais ir reikalavimais. **Tyrimo rezultatai.** 2014–2017 m. laikotarpiu centre iš viso gydyta 16 sergančiųjų CF (6 moterys ir 10 vyrų): 2014 m. gydyta 12 pacientų, vėliau – po 14. Minėtu laikotarpiu mirė du pacientai bei centras pasipildė 2 naujais sergančiais. 81,2 proc. pacientų (n=13) CF diagnozuota iki 18 metų, suaugusiojo amžiuje – 18,8 proc. (n=3). Visiems sergantiesiems diagnozė patvirtinta genetiškai, o devyniems nustatytas ir padidėjęs chloro jonų kiekis prakaitu. Bent viena $\Delta F508$ mutacija nustatyta visiems pacientams, abi $\Delta F508$ mutacijos – 5 (31,3 proc.) asmenims. Nagrinėjamu laikotarpiu užfiksuotas sergančiųjų CF amžiaus vidurkio augimas nuo 24,6 metų (2014 m.) iki 27,8 metų (2017 m.). Plaučių funkcija, vertinta pagal vidutinį forsuoto iškvėpimo tūrį per pirmą sekundę (FEV₁), išliko panaši – 59,7 proc. būtinojo dydžio (b. d.) (2014 m.) ir 60,5 proc. b. d. (2017 m.). Vidutinis kūno masės indeksas (KMI) taip pat nekito – po 19,6 kg/m² 2014 m. ir 2017 m. Remiantis skreplių mikrobiologinio tyrimo rezultatais, dažniausiai buvo nustatoma lėtinė *Staphylococcus aureus* infekcija – 75,0 proc. sergančiųjų 2014 m.; 57,1 proc. – 2015 m., 58,3 proc. – 2016 m., 64,3 proc. – 2017 m. Tuo tarpu lėtinė *Pseudomonas aeruginosa* infekcija diagnozuota rečiau – 18,3 proc. 2014 m., 14,3 proc. – 2015 m., 16,7 proc. – 2016 m. ir 14,3 proc. – 2017 m. Intermituojantis gydymas įkvepiamuoju antipseudomoniniu antibiotiku tobramicinu buvo skiriamas dviem pacientams, iš kurių vienam dėl išsivysčiusio atsparumo pakeistas į įkvepiamąjį kolistiną. Simptominio gydymo pagrindą sudarė įkvepiamasis mukolitikas dornazė alfa, kasos fermentai ir bronchus plečiamieji vaistai. Vienam pacientui diagnozuotas su CF susijęs cukrinis diabetas, dviem pacientams nustatytas lėtinis kvėpavimo nepakankamumas bei taikyta nuolatinė deguonies terapija. Trys pacientai buvo įtraukti į plaučių transplantacijos laukiančiųjų sąrašą, du iš jų mirė. **Išvados.** 2014–2017 m. Suaugusiųjų CF centre gydytų pacientų amžius didėjo neblogėjant plaučių funkcijai ir nemažėjant KMI bei santykinai retai diagnozuojant lėtinę *P. aeruginosa* infekciją, o tai rodo CF centre teikiamos medicininės pagalbos veiksmingumą.

Reikšminiai žodžiai: Suaugusiųjų cistinės fibrozės centras, klinikinių duomenų analizė.

Summary. Aim. To analyze the clinical data of cystic fibrosis (CF) patients treated at the Adult cystic fibrosis centre of the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos in 2014–2017. **Methods.** A retrospective analysis of patients treated in the Adult CF Center from January 2014 to December 2017 was performed according to the criteria and requirements of the European CF Society Patient Registry. **Results.** An analysis was made of 16 CF patients (6 women and 10 men) treated at the Adult CF Center in 2014–2017: 12 patients in 2014, and 14 patients for each rest of the year. During this period, 2 patients died, and 2 new persons began treatment at the centre. 81.2% of patients (n = 13) were diagnosed with CF before the age of 18, 18.8%. (n = 3) – at adult age. All patients were genetically confirmed, and 9 had a high chloride level in sweat test. At least one $\Delta F508$ mutation was detected in all patients, and both $\Delta F508$ mutations were detected in 5 subjects (31.3%). During the analyzed period, the mean age of CF patients increased from 24.6 years (2014) to 27.8 years (2017). Lung function, measured by the median forced expiratory volume in the first second (FEV₁), remained similar – 59.7% of predicted in 2014 and 60.5% of predicted in 2017. Mean body mass index (BMI) also remained unchanged – 19.6 kg/m² – over the entire analyzed period. According to the results of the sputum microbiological examination, the most common chronic infection was *Staphylococcus aureus* infection – 75.0% of CF patients in 2014; 57.1% in 2015, 58.3% in 2016 and 64.3% in 2017. Meanwhile, chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection was found less frequent – 18.3% in 2014, 14.3% in 2015, 16.7% in 2016 and 14.3% in 2017. Intermittent treatment with the inhaled antipseudomonal antibiotic tobramycin was administered to 2 patients, one of whom was switched to inhaled colistin due to developed resistance. Symptomatic treatment was based on inhaled mucolytic dornase alfa, pancreatic enzymes and bronchodilators. One patient was diagnosed with CF-related diabetes mellitus, 2 subjects were diagnosed with chronic respiratory failure and received continuous oxygen therapy. Three patients were on the lung transplant waiting list, 2 of whom died. **Conclusions.** During the period 2014–2017, the mean age of adult CF centre patients increased, lung function and BMI remained stable, and chronic *P. aeruginosa* infection was relatively rare; all this shows the effectiveness of CF centre medical care. **Keywords:** Adult cystic fibrosis centre, clinical data analysis.

IVADAS

Cistinė fibrozė (CF) – tai reta genetinė, autosominiu recesyviniu būdu paveldima liga, daugiausia paplitusi Europoje, ypač Šiaurės, Šiaurės vakarų ir centrinėse jos dalyse [1]. 2017 m. Europos CF draugijos Pacientų registro (angl. *European Cystic Fibrosis Society Patient Registry*, ECFSPR) duomenimis, didžiausias sergančiųjų skaičius fiksuojamas Jungtinėje Karalystėje – beveik 10,5 tūkstančio (padengia >95 proc. CF populiacijos šalyje), Prancūzijoje – beveik 7 tūkstančiai (>90 proc.), Vokietijoje – kiek daugiau nei šeši tūkstančiai (>80 proc.) [2]. Sergamumas CF kaimyninėse valstybėse gerokai mažesnis: Rusijoje daugiau nei 3,2 tūkstančio (95 proc.), Lenkijoje – 721 (>35 proc.), Latvijoje – apie 40 asmenų (>90 proc.) [2]. Epidemiologiniais duomenimis, Europoje 1 iš 2000–3000 naujagimių serga CF [3], tačiau toks paplitimas yra labai apibendrintas. CF sergančiųjų skaičius skirtingose šalyse skiriasi, pavyzdžiui, Jungtinėje Karalystėje – 1:2381, Vokietijoje – 1:3300; Prancūzijoje – 1:4700; Lenkijoje – 1:5000; Suomijoje – 1:25000 [4].

Liga pasireiškia dėl CF transmembraninį potencialą reguliuojamąjį baltymą (angl. *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) koduojančio geno mutacijų (dažniausia iš jų – $\Delta F508$ [5]) ir gali pažeisti daugelį vidaus organų dėl sutrikdomos egzokrininių liaukų veiklos. Dažniausiai pažeidžiama kvėpavimo sistema, kiek rečiau – virškinamasis traktas [6]. Paprastai liga diagnozuojama jauname amžiuje – dar kūdikystėje arba vaikystėje, tačiau, gerėjant diagnostikos ir gydymo galimybėms, daugėja ir šia liga sergančių suaugusiųjų [7]. Sergant CF, labai svarbu laiku nustatyta ligos diagnozė ir skirtas adekvatus gydymas, gerinant sekreto evakuaciją iš kvėpavimo takų, retinant ligos paūmėjimus, taikant adekvačią antibiotikoterapiją, užtikrinant mitybą ir pakaitinę kasos fermentų terapiją, vykdant infekcijų kontrolę. Prireikus skiriamas gydymas deguonimi arba neinvazinė plaučių ventilacija, išskirtiniais atvejais – plaučių transplantacija. Pasaulyje atsiranda galimybės taikyti ir patogenetinį CF gydymą asmenims, turintiems G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D arba R117H CFTR mutacijų, taip pat homozigotams pagal $\Delta F508$. Lietuvoje šie vaistai dar neregistruoti ir nekompensuojami, o dėl aukštos kainos ligoniams vis dar neprieinami. Priklausomai nuo ligą sukėlusios CFTR geno mutacijų derinio, užfiksuotos tam tikros ligos sunkumo, komplikacijų dažnio bei išgyvenamumo tendencijos [8]. Vienais atvejais sergantieji nesulaukia suaugusiojo amžiaus arba pilnametystę pasitinka gana sunkios būklės, kitais atvejais ligos eiga lengva, komplikacijos retos. Iš esmės liga linkusi nuolat blogėti, skiriasi tik progresavimo greitis, todėl prižiūrėti ir gydyti CF sergantįjį yra sudėtinga.

Gydant CF kaip ir bet kuria kita reta liga sergančius

asmenis, geriausių rezultatų galima pasiekti specializuotą patirtį sukaupusių specialistų priežiūroje, ypač atkreipiant dėmesį į patologijos heterogeniškumą, komplikuotą ligos eigą [9]. Specializuoti CF centrai orientuoti į sergantįjį šia reta liga, jo priežiūrą ir gydymą, gyvenimo kokybės gerinimą. Užtikrinama visavertė ir nuosekli medicininė priežiūra, greitas patekimas pas specialistą, suteikiama pagalba sprendžiant įvairias su liga susijusias problemas. Specializuoti CF centrai svarbūs ir moksliniu požiūriu. Centrus jungianti institucija (paprastai registras), analizuodama visų centrų informaciją, suteikia galimybę sveikatos priežiūros specialistams ir mokslininkams išvelgti naujas ligos vystymosi tendencijas, nustatyti veiksmingiausius gydymo būdus, prisidėti prie naujų priežiūros, gydymo strategijų kūrimo. ECFSPR yra didžiausia CF sergančiųjų duomenų bazė pasaulyje, sauganti daugiau kaip 48 000 CF asmenų duomenis iš 35 šalių [2]. Todėl, remiantis šio registro duomenų statistine analize, galima prognozuoti net ir tolesnių reikalingų daugiacentrių klinikinių tyrimų schemas, orientuotas į tikslines sergančiųjų grupes. Registro veikloje esantys centrai paprastai lengviau bendradarbiauja ir tarpusavyje, keičiasi žiniomis, dalinasi patirtimi, sudaromos galimybės konsultuotis, o keliaujantiems sergantiesiems, esant reikalui, paprasčiau gauti specializuotą pagalbą įvairiose šalyse.

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikose (toliau – Kauno klinikos) veikia Suaugusiųjų CF centras, vykdamas suaugusių CF sergančių pacientų medicininę priežiūrą. Sergančiuosius prižiūri specialistų komanda: gydytojai (vaikų) pulmonologai, gydytojai gastroenterologai, gydytojai dietologai, fizinės medicinos ir reabilitacijos gydytojai, pagal poreikį konsultuoja ir kitų specialybių gydytojai. Nuo 2014 m. šis centras įtrauktas į ECFSPR veiklą. Siekiant gerinti suaugusių CF sergančiųjų priežiūrą Lietuvoje, išanalizuoti panašumus ir skirtumus su kitų ECFSPR veikloje dalyvaujančių šalių duomenimis, atsirado poreikis apibendrinti Kauno klinikų specializuotame Suaugusiųjų CF centre gydomų sergančiųjų demografinius ir klinikinius duomenis, ypatingą dėmesį skiriant plaučių funkcijos, mitybos, vyraujančių respiracinių patogenų, komplikacijų vertinimui, nustatyti jų kitimo tendencijas. Lietuvoje Suaugusių CF centras įkurtas palyginti neseniai ir neatlikta jokių panašių palyginamųjų analizių.

METODAI

Atlikta retrospektyvioji analizė, kurios metu anamnestiškai, remiantis ECFSPR kriterijais ir reikalavimais, vertinti 2014–2017 m. Suaugusiųjų CF centre gydytų pacientų demografiniai bei klinikiniai duomenys.

Suaugusiųjų CF centro pacientų duomenys registre kaupti remiantis Kauno regioninio Biomedicininų

Moksliniai darbai ir apžvalgos

tyrimų Etikos komiteto posėdyje patvirtintu protokolu (ECFSLT-001/2016, 1.0 versija), gavus leidimą (BE-2-23) ir neprieštaraujant Valstybinės asmens duomenų apsaugos inspekcijai. Registrui duomenys pateikti tik gavus raštišką CF sergančiojo sutikimą. ECFSPR duomenų bazė internetine (angl. *online*) versija prieinama <https://ecfstracker.eu> (tik registruotiems vartotojams). Registro valdytojas yra Europos CF draugija, registruota kaip asociacija Danijoje. Sukaupiti duomenys saugomi Vokietijoje, Hetzner *online* serveryje.

Kriterijai, kuriais remiantis Suaugusiųjų CF centro pacientai buvo įtraukti į ECFSPR:

- i) Du prakaito tyrimai, kuriuose nustatyta >60 mmol/l chloridų koncentracija arba
- ii) Vienas prakaito tyrimas, kuriame nustatyta >60 mmol/l chloridų koncentracija ir DNR (deoksiribonukleorūgšties) analizėje/genotipavime nustatytos dvi CF ligą sąlygojančios mutacijos arba
- iii) Jei chloridų koncentracija prakaito tyrime yra ≤ 60 mmol/l, tuomet paciento įtraukimas į ECFSPR galimas tik išpildžius ≥ 2 iš žemiau pateikiamų kriterijų:
 - DNR analizėje/genotipavime nustatytos dvi CF ligą sąlygojančios mutacijos.
 - Nosies epitelio biologinių potencialų skirtumo vertė atitinka būdingą CF.
 - Klinikinė išraiška būdinga CF.
- iv) Esant CF būdingai klinikinei išraiškai, fenotipui ir eigai, kai diagnozė patvirtinama multidisciplininio gydytojų konsiliumo metu.

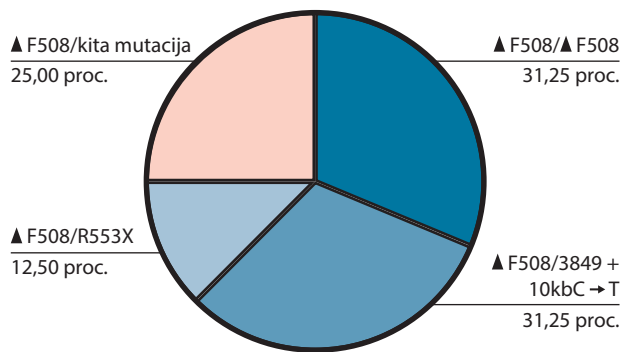
Registro tikslais iš medicininės dokumentacijos surinkti nuasmeninti CF sergančiųjų duomenys: demografiniai: amžius, lytis, ūgis ir svoris (reikalingi apskaičiuojant kūno masės indeksą (KMI)); klinikiniai: CF diagnozės nustatymo data ir metodai (genetinės mutacijos, prakaito mėginio rezultatai – chloro jonų koncentracija prakaito); plaučių funkcijos rodiklis – forsutas iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (FEV_1); ligos komplikacijos; mikrobiologinių tyrimų rezultatai (ypač atkreipiant dėmesį į lėtines *Pseudomonas spp*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia* infekcijas, *Stenotrophomonas maltophilia* infekcijos nustatymą); vartojami vaistai (įkvėpjamieji antibiotikai, mukolitikai, sekretolitikai, bronchus plečiamieji vaistai, kasos fermentai, deguonies terapija).

Tyrimui reikalinga statistinė duomenų analizė atlikta naudojant statistinį paketą „GraphPad Prism 6 for Windows“ (ver. 6.05, 2014; 198 *GraphPad Software Inc., San Diego, CA*). Amžius, FEV_1 , KMI, chloro jonų koncentracija prakaito pateikiami vidurkiu, nurodant mažiausias ir didžiausias ribines vertes.

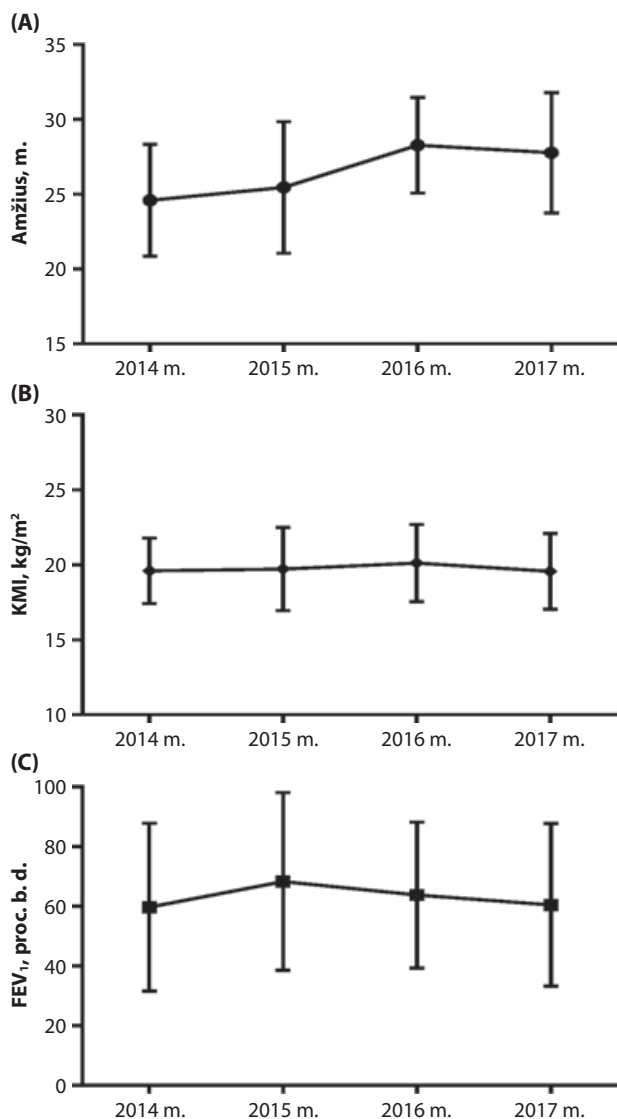
REZULTATAI

2014 m. sausio mėn. – 2017 m. gruodžio mėn. laikotarpiu Suaugusiųjų CF centre iš viso gydyta 16 sergančiųjų (6 moterys ir 10 vyrų): 2014 m. buvo 12 gydomų pacientų, vėliau – po 14. Analizuotu laikotarpiu mirė du pacientai (2015 m. ir 2016 m.) bei centras pasipildė 2 naujais sergančiais (po vieną 2015 m. ir 2016 m.). 81,2 proc. pacientų ($n=13$) CF diagnozuota iki 18 metų amžiaus (amžiaus vidurkis – 8,4 metų (1,0–16,0)), suaugusiojo amžiuje – 18,8 proc. ($n=3$; amžiaus vidurkis – 23,7 metų (20,0–27,1)). Naujagimių patikra dėl CF Lietuvoje nevykdoma. Visiems sergantiems diagnozė patvirtinta genetiškai, o devyniems – ir padidėjusia chloro jonų koncentracija prakaito (89,5 (69,0–135,0) mmol/l), kai tuo tarpu šešiams sergantiems chloro jonų koncentracija prakaito nebuvo padidėjusi, vienam – nenustatyta. Bent viena $\Delta F508$ mutacija nustatyta visiems pacientams, abi $\Delta F508$ mutacijos – penkiems asmenims (31,25 proc.); heterozigotai pagal $\Delta F508$ – 11 asmenų (68,75 proc.), iš kurių dominavo $\Delta F508/3849+10\text{ kbC} \rightarrow T$ (45,5 proc., $n=5$; tiriamosios populiacijos atžvilgiu sudarė 31,25 proc.) ir $\Delta F508/R553X$ (18,2 proc., $n=2$; tiriamosios populiacijos atžvilgiu sudarė 12,50 proc.) deriniai (1 pav.). Beveik ketvirtadaliui pacientų antroji mutacija buvo viena iš: R1066H, R8106, c.3718–2477C>T. Nagrinėjamu laikotarpiu užfiksuotas sergančiųjų CF amžiaus vidurkio augimas: 2014 m. – 24,6 metų (19,1–30,5), 2015 m. – 25,4 metų (18,1–31,5), 2016 m. – 26,9 metų (19,1–32,5), 2017 m. – 27,8 metų (20,1–33,5) (2 pav. A). Plaučių funkcija, vertinta pagal FEV_1 , išliko panaši: 59,7 (21,4–95,0) proc. būtinojo dydžio (b. d.) 2014 m., 63,9 (25,3–107,6) proc. b. d. 2015 m.; 63,8 (29,1–107,1) proc. b. d. 2016 m.; 60,5 (22,6–101,4) proc. b. d. 2017 m. Vidutinis KMI taip pat nekito – 19,6 (15,6–23,0) kg/m^2 – 2014 m.; 19,7 (15,3–24,4) kg/m^2 – 2015 m.; 20,1 (15,3–24,7) kg/m^2 – 2016 m.; 19,6 (15,3–24,4) kg/m^2 – 2017 m. (2 pav. B, C).

Remiantis skreplių mikrobiologinio tyrimo rezultatais, dažniausiai nustatyta 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. ($n=9$)

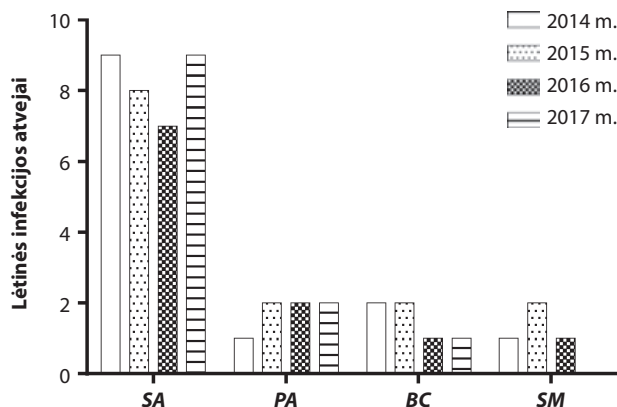


1 pav. Kauno klinikų Suaugusiųjų CF centre gydytų pacientų CFTR mutacijų pasiskirstymas



2 pav. CF centre 2014–2017 m. gydytų suaugusiųjų demografiniai ir klinikiniai duomenys: (A) – amžiaus vidurkis; (B) – KMI vidurkis; (C) – FEV₁ vidurkis

b. d. – būtinąjo dydžio; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę; KMI – kūno masės indeksas.



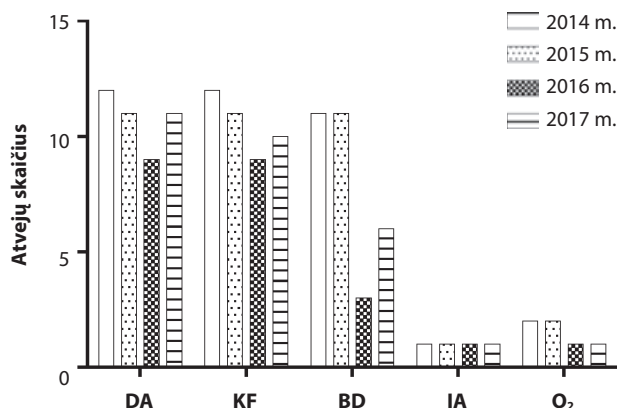
3 pav. CF centre gydytų suaugusiųjų lėtinės infekcijos atvejai: 2014–2017 m. duomenys

SA – *Staphylococcus aureus*; PA – *Pseudomonas aeruginosa*; BC – *Burkholderia cepacia*; SM – *Stenotrophomonas maltophilia*.

2017 m. Tuo tarpu lėtinė *P. aeruginosa* infekcija nustatyta 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 *St. maltophilia* – 8,3 proc. (n=1) – 2014 m., 14,3 proc. (n=2) – 2015 m., 8,3 proc. (n=1) – 2016 m. (3 pav.). 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*.

Intermituojamasis gydymas įkvepiamuoju antipseudomoniniu antibiotiku tobramicinu buvo skiriamas dviem pacientams 2016 m., iš kurių vienas mirė, o kitam dėl išsivysčiusio atsparumo pakeistas į įkvepiamąjį kolistiną ir gydymas tęstas ir 2017 m. Simptominio gydymo pagrindą sudarė įkvepiamasis mukolitikas dornazė alfa ir kasos fermentai: 2014 m. 100 proc. (n=12) pacientų, 2015 m. – 78,6 proc. (n=11), 2016 m. – 64,3 proc. (n=9), 2017 m. atitinkamai – 78,6 (n=11) proc. ir 71,5 proc. (n=9); bei bronchus plečiamieji vaistai: 2014 m. vartojo 91,7 proc. (n=11) pacientų, 2015 m. – 78,6 proc. (n=11), 2016 m. – 21,4 proc. (n=3) ir 2017 m. – 41,9 proc. (n=6) (4 pav.). Sekretolitikų, pavyzdžiui, įkvepiamojo hipertoniško natrio chlorido tirpalo vartojančiųjų nebuvo. Azitromiciną vartojo vienas pacientas nuo 2016 m. Nuolatinė deguonies terapija skirta 16,7 proc. sergančiųjų (n=2) 2014 m., 14,2 proc. (n=2) – 2015 m. ir 7 proc. (n=1) 2016–2017 m. (4 pav.).

Vienam pacientui 2014 m. diagnozuotas su CF susijęs cukrinis diabetas, dviem nustatytas lėtinis kvėpavimo nepakankamumas bei pradėta taikyti nuolatinė deguonies terapija. Trys pacientai buvo įtraukti



4 pav. Suaugusiųjų CF centro pacientų gydymas mukolitiku dornaze alfa, kasos fermentais, bronchus plečiamaisiais vaistais, įkvepiamais antibiotikais ir nuolatinė deguonies terapija: 2014–2017 m. duomenys

BD – bronchus plečiamieji vaistai; DA – Dornazė alfa; IA – nuolat vartojami įkvepiamieji antibiotikai; KF – kasos fermentai; O₂ – nuolatinė deguonies terapija.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

į plaučių transplantacijos laukiančiųjų sąrašą, iš jų du mirė nuo komplikotos ligos eigos, progresuojančio kvėpavimo nepakankamumo ir sunkios respiracinės infekcijos (vienam jų – *P. aeruginosa*, kitam – *S. aureus* derinyje su *B. cepacia*).

DISKUSIJA

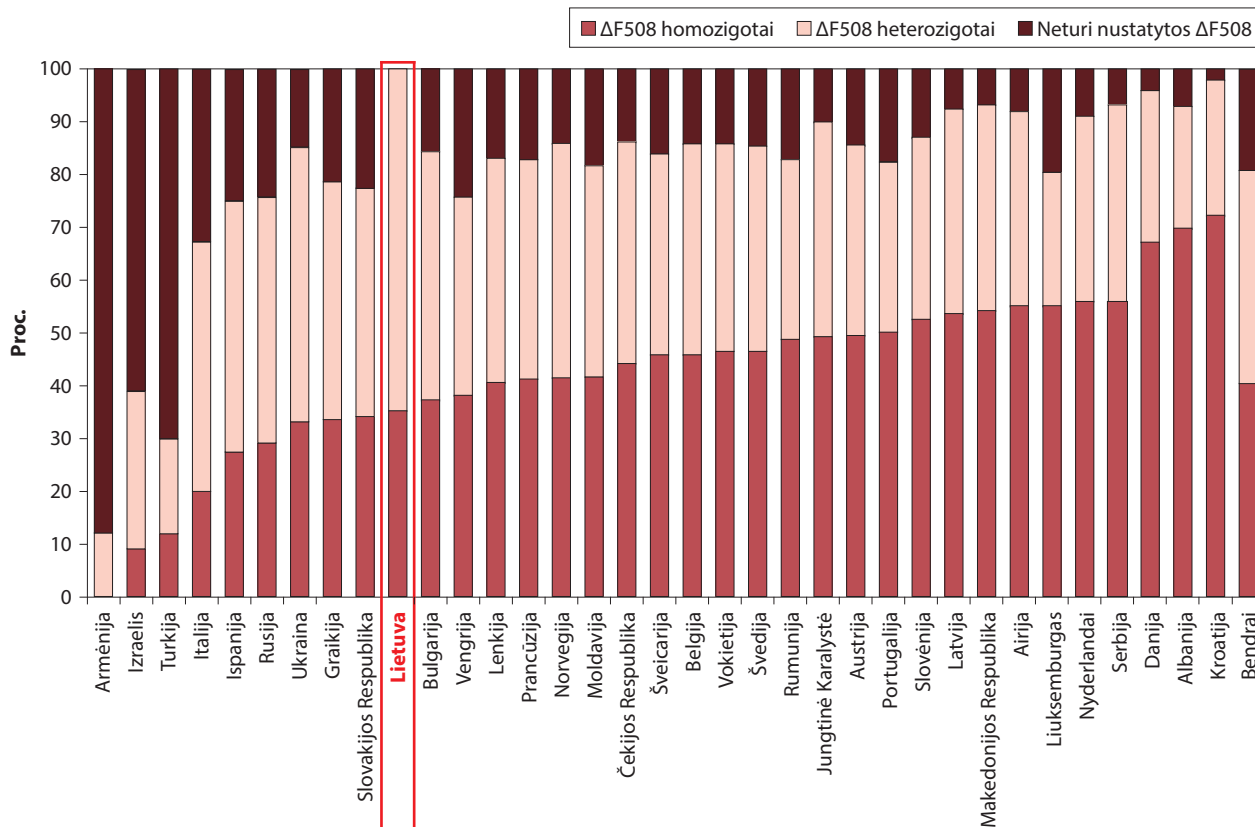
Išanalizavę Kauno klinikų Suaugusiųjų CF centro duomenis, nustatėme, kad vyrai CF serga kiek dažniau nei moterys. Didžiąją CF centre gydytų suaugusiųjų dalį sudarė pacientai, kuriems CF diagnozuota vaikystėje. Diagnozuojant CF, dažniausiai nustatyta $\Delta F508$ mutacija, pakankamai dažnai pasitaikė ir $3849+10\text{kbC} \rightarrow \text{T}$ bei R553X. Analizuojant Suaugusiųjų CF centre gydytų pacientų duomenis, nustatyta, kad, teikiant visavertę medicininę pagalbą, pavyksta gana ilgą laiką palaikyti stabilią plaučių funkciją, KMI. Užfiksuotas amžiaus vidurkio augimas. Išlieka lėtinės kvėpavimo takų infekcijos problema. Dažniausiai randama lėtinė *S. aureus* infekcija, kiek rečiau – *P. aeruginosa*. Dažniausiai sergantieji gydyti mukolitiku dornaze alfa, pakaitine kasos fermentų terapija, bronchus plečiamaisiais vaistais, pavieniams pacientams skirti įkvėpjamieji antipseudomoniniai antibiotikai.

Moteryų ir vyrų lyties pasiskirstymas tarp sergančiųjų Suaugusiųjų CF centre panašus kaip ir daugelyje kitų ECFSPR veikloje dalyvaujančių šalių (naujausia

prieinama metinė ataskaita yra 2017 m.) – nustatytas kiek didesnis vyriškosios lyties pacientų skaičius. Tai atitinka ir publikuotus epidemiologinius duomenis, kuriais remiantis, nustatytas CF sergančių vyrų dažnis yra 1,1 karto didesnis nei moterų [10].

Suaugusiųjų CF centre gydytų asmenų skaičius atitinka kitų ECFSPR šalių, kuriose bendras gyventojų skaičius panašus į Lietuvos (gyventojų skaičius 2,8 mln., CF centre stebima 14 CF suaugusiųjų): Albanijoje, kur registruota gyventojų kiek daugiau nei 2,8 mln., ECFSPR registruoti aštuoni sergantys CF ir nuolat stebimi suaugusieji; Latvijoje, kur vidutinis gyventojų skaičius 1,95 mln. – 13; Moldavijoje (>3,5 mln.) – 11 [2]. Tačiau toks lyginimas nėra tikslus, nes Lietuvoje sergančių CF suaugusiųjų, tikėtina, yra daugiau nei specializuotame Suaugusių CF centre gydomų asmenų.

Suaugusiųjų CF centre gydytiems pacientams CF diagnozė buvo nustatyta santykinai vėlai, lyginant su kitomis ECFSPR veikloje dalyvaujančiomis šalimis. Tačiau šių centro rezultatų negalima tapatinti su visos Lietuvos CF sergančiais, juolab, kad yra duomenų, jog CF vaikų amžiuje paprastai nustatoma iki trejų metų amžiaus. Neatliekamos ankstyvosios patikros programos naujagimiams, o tai, tikėtina, lemia kai kuriems asmenims kiek vėlesnę ligos diagnostiką. Analogiška situacija yra ir kaimyninėje Latvijoje,



5 pav. $\Delta F508$ mutacijos paplitimas tarp ECFSPR šalių 2017 m. (CF sergančiųjų suaugusiųjų duomenys; publikuojama su leidimu) [2]

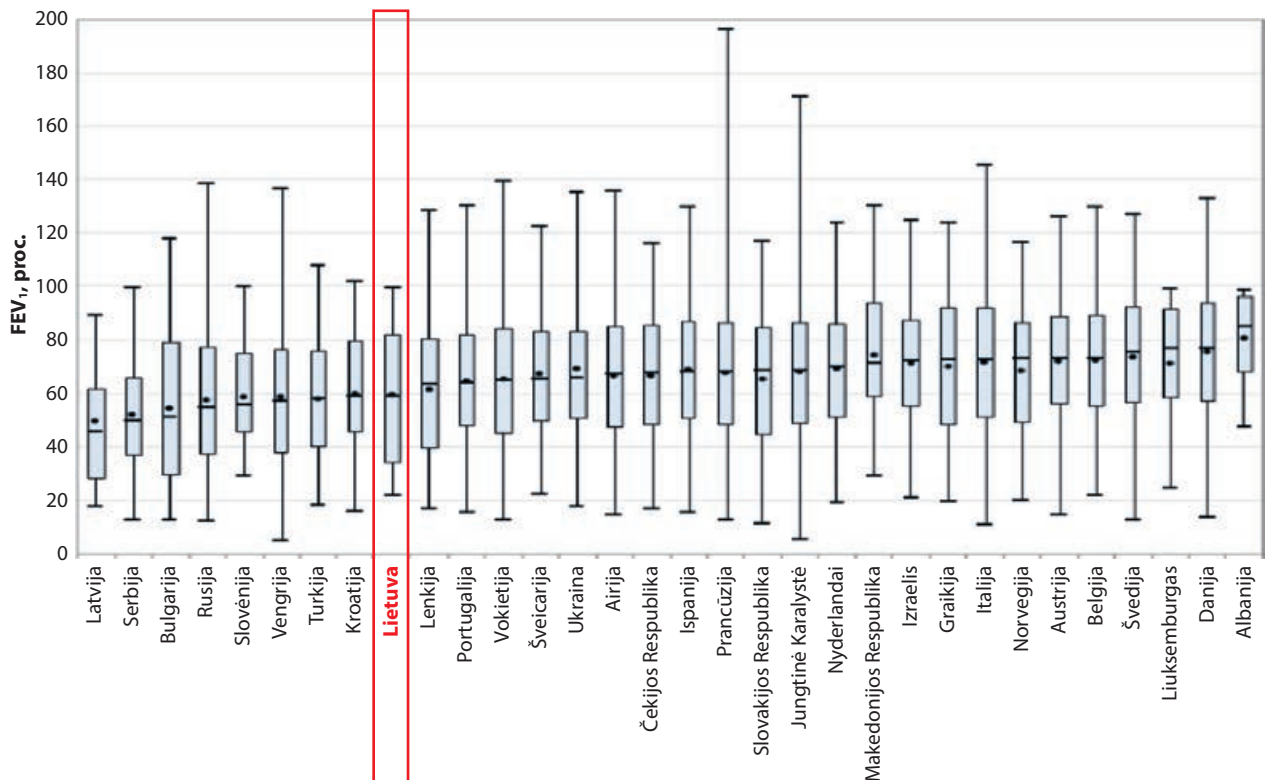
tačiau priešingai nei Estijoje, kur naujagimių patikra atliekama >90 proc. atvejų. Vertinant bendrąją ankstyvosios patikros dažnį, registro duomenimis, jis siekia >70 proc. atvejų. Todėl Lietuvoje tai turėtų būti kaip viena iš ateities prioritetinių sričių, kalbant apie ankstyvąją CF diagnostiką, kiek įmanoma anksčiau užtikrinant veiksmingą specializuotą medicininę priežiūrą.

Dažniausiai randama CFTR geno mutacija yra ΔF508 [5]. Suaugusiųjų CF centre bent vieną ΔF508 mutaciją turėjo visi centre gydyti pacientai. Lyginant su kitomis ECFSPR šalimis, Lietuvos Suaugusiųjų CF centro pacientai išimtinai išsiskyrė dideliu ΔF508 paplitimu (5 pav.) ir pakankamai dažnai nustatyta R553X mutacija, o tai leidžia daryti prielaidą, kad šių pacientų klinikinė ligos eiga pagal vyraujančių mutacijų klases yra sunkesnė, o medicininė priežiūra – sudėtingesnė. Lietuvos Suaugusiųjų CF centro sergantieji iš kitų ECFSPR veikloje dalyvaujančių Europos šalių išsiskyrė ir santykinai aukštu 3849+10kbC → T mutacijos dažniu, tačiau ši mutacija nepriskiriama spartesniam ligos blogėjimui.

Sergantiesiems CF dažniausiai pažeidžiama kvėpavimo ir virškinimo sistemą (būtent plaučiai ir kasa), todėl bene svarbiausi rodikliai yra plaučių funkciją apibūdinantis FEV₁ ir mitybos nepakankamumą iš dalies atspindintis KMI. Įvertinę 2014–2017 m. minėtus rodiklius, pastebėjome, kad Lietuvos Suaugusiųjų CF

centre santykinai ilgai išlaikomas plaučių funkcijos ir KMI stabilumas, nepaisant vyraujančio prastesnės ligos eigos prognozės genotipo. Tai galima vertinti kaip geros priežiūros ir gydymo rodiklį. Lyginant skaitine išraiška (proc. b. d.), Lietuvos Suaugusiųjų CF centro sergančiųjų duomenys atitinka didžiąją dalį kitų ECFSPR šalių (6 pav.), tačiau KMI lyginimas yra sudėtingas dėl gana didelio skaitinių reikšmių išsibarstymo kiekvienoje šalyje. Mažiausias KMI vidurkis nustatytas Ukrainoje (18,2 kg/m²), didžiausias – Jungtinėje Karalystėje – 23,0 kg/m², Liuksemburge – 23,2 kg/m². Lietuvos KMI vidurkis 2017 m. buvo 19,6 kg/m², kuris analogiškas Rusijos ir Serbijos CF suaugusiųjų populiacijai.

Bene svarbiausias aspektas, sergant CF, lėtinė kvėpavimo takų infekcija. Kvėpavimo takų lėtines infekcijas bei CF paūmėjimus sukeliančios bakterijos kinta su sergančiųjų amžiumi. Dažniausiai suaugusiesiems atliekant skreplių mikrobiologinį tyrimą nustatoma *P. aeruginosa* (iki 80 proc.), dažnai, bet rečiau nei *P. aeruginosa* – *S. aureus* [11]. Sunkėjant CF eigai, gali būti išskiriamos kitomis ligomis sergant retai pasitaikančios gramneigiamos bakterijos, pvz., *B. cepacia*, *St. maltophilia* ir kt. Po atliktos analizės pastebėjome, kad Lietuvos Suaugusiųjų CF centre gydytiems pacientams dominavo *S. aureus* sukelta lėtinė infekcija, *P. aeruginosa* pagal dažnį – antroje



6 pav. Vidutinė FEV₁ vertė skirtingose ECFSPR šalyse (2017 m. CF sergančių suaugusiųjų duomenys; publikuojama gavus leidimą) [2]

Duomenys pateikti procentais nuo būtinojo dydžio.

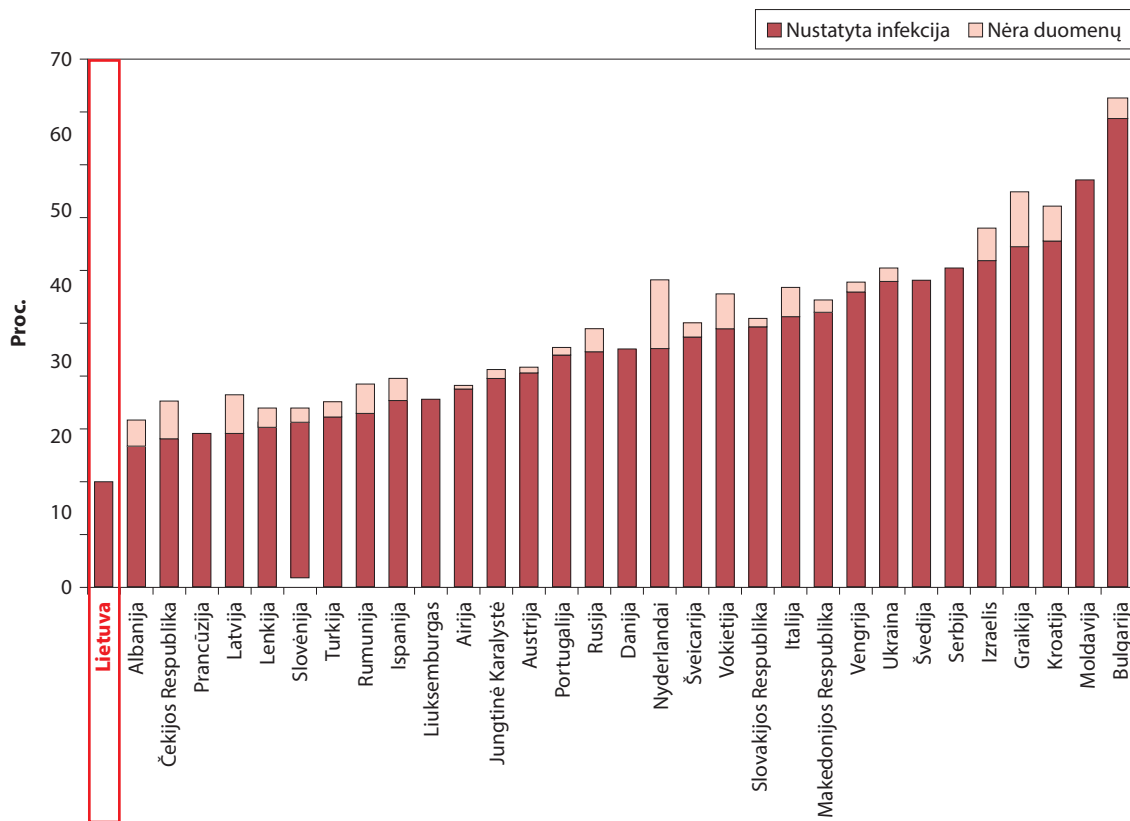
Moksliniai darbai ir apžvalgos

vietoje. Toks pagrindinių patogenų vietų pasikeitimas yra palankus ankstyvajai ligos eigos prognozei [12]. Centre nustatyta santykinai maži *B. cepacia* bei *St. maltophilia* atvejų. ECFSPR duomenimis, Lietuvos Suaugusiųjų CF centre gydomi asmenys išsiskiria pačiu mažiausiu *P. aeruginosa* paplitimo dažniu, lyginant su kitomis registro šalimis (7 pav.). *S. aureus* paplitimas centre yra pakankamai didelis ir, lyginant su kitomis ECFSPR šalimis, didesnis yra tik Armėnijoje, Moldovos Respublikoje bei Serbijoje [3]. Literatūros duomenimis, kalbant apie *S. aureus* infekciją sergant CF, tikrųjų infekcijos sukėlėjų atskyrimas nuo kolonizantų prilyginamas iššūkiui [13].

Vertinant CF centre skiriamą gydymą, mukolitiką dornazę alfa vartoja daugiau nei pusė sergančiųjų. Panašūs rezultatai daugelyje ECFSPR veikloje dalyvaujančių šalių, bet labiausiai atkartoja Belgijos bei Danijos rodiklius [2]. Vertinant pakaitinę kasos fermentų terapiją, centro duomenys yra panašūs į kiek rečiau skiriančių šalių (Izraelio, Italijos, Estijos ir Norvegijos) [2]. Konkrečias priežastis įvertinti sudėtinga. Analizuojant Lietuvos Suaugusiųjų CF centro duomenis, retesnę kasos fermentų skyrimą būtų galima paaiškinti pakankamai retai nustatomu kasos funkcijos nepakankamumu pagal išmatų elastazės kiekį, tačiau analizuotu laikotarpiu tyrimas atliktas mažesnei daliai pacientų. Įvertinus šiuometinę centro praktiką, kasos elastazė iš-

matose vertinama dažnai, todėl ir kasos nepakankamumo bei gydymo fermentais atvejai yra dažnesni. Kaip yra šalyse, kuriose analizuotu laikotarpiu gydymui kasos fermentais taip pat neteiktas prioritetas, atsakyti sudėtinga, nes duomenų, lyginančių nustatomą kasos elastazės kiekį išmatose, rasti nepavyko. Kalbant apie bronchus plečiamuosius vaistus, Suaugusiųjų CF centre Lietuvoje jų skyrimas 2016–2017 m. buvo mažėjantis, lyginant su 2014–2015 m. centro duomenimis, bei ECFSPR apimtyje pateko prie mažiausiai bronchus plečiamųjų vaistų skiriančių centrų, kartu su Moldavija, Slovėnija, Kroatija, Belgija, Turkija ir Rumunija [2]. Tokią situaciją greičiausiai sąlygojo selektyvesnė atranka pagal plaučių funkciją, o kai kuriais atvejais – pačių pacientų atsisakymas. Tačiau įvertinus broncholitikų skyrimo naudą prieš kitus inhaliuojamuosius vaistus, kaip pvz., antibiotikus, mukolitikus, taip pat prieš taikant kineziterapiją, dažnesnis šios grupės vaistų vartojimas galėtų prisidėti gerinant gydymo rezultatus.

2017 m. Suaugusiųjų CF centre mirė du sergantieji esant kraštutinai sunkiai, nuolat blogėjančiai būklei, nesulaukus plaučių transplantacijos, nepaisant to, kad į transplantacijos laukiančiųjų sąrašą buvo įtraukti laiku. Tai rodo galimą labai greitą ligos progresavimą ir skatina stebėsenos vizitus atlikti kiek dažniau, kad į transplantacijų laukiančiųjų sąrašus sergantieji būtų įtraukti kaip įmanoma anksčiau [2].



7 pav. Lėtinės *Pseudomonas aeruginosa* infekcijos paplitimas skirtingose šalyse 2017 m. ECFSPR duomenimis (CF sergančiųjų suaugusiųjų duomenys, publikuojama gavus leidimą) [2]

Šios analizės ribotumas yra tai, kad Suaugusiųjų CF centre gydytų asmenų duomenys gali neatspindėti bendrųjų visos šalies CF sergančių suaugusiųjų rodiklių, galinčių skirtis nuo pacientų, gydomų specializuotame centre.

APIBENDRINIMAS

Į Suaugusiųjų CF centrą įtraukiami nauji pacientai. 2014–2017 m. Kauno klinikų Suaugusiųjų CF centre gydytų pacientų amžius didėjo neblogėjant plaučių funkcijai ir nemažėjant KMI bei santykinai retai diagnozuojant lėtinę *P. aeruginosa* infekciją, o tai rodo CF centre teikiamos medicininės pagalbos veiksmingumą. Todėl specializuoti CF centrai išlieka CF sergančiųjų priežiūros paslaugų teikimo modeliu, kurio pagrindinis tikslas – suteikti optimalią medicininę priežiūrą.

Gauta 2019 08 01

Priimta 2019 08 26

LITERATŪRA

1. **Farrell PM.** The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros.* 2008; 7(5):450-3.
2. **Zolin A, Orentini A, Naehrlich L, van Rens J, Fox A, Krasnyk M, et al.** ECFSR Annual Report 2017. Available from: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports>
3. **Shaffer C.** Cystic Fibrosis epidemiology. *News-Medical.* 2019. Available at: <https://www.news-medical.net/health/Cystic-Fibrosis-Epidemiology.aspx>
4. **Farrell PM.** The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros.* 2008; 7(5):450-3.
5. **Lukacs GL, Verkman AS.** CFTR: folding, misfolding and correcting the $\Delta F508$ conformational defect. *Trends Mol Med.* 2012; 18(2):81–91.
6. **Fraser-Pitt D, O'Neil D.** Cystic fibrosis – a multiorgan protein misfolding disease. *Future Sci OA.* 2015; 1(2):FSO57.
7. **Santos V, Cardoso AV, Lopes C, Azevedo P, Gamboa F, Amorim A.** Cystic fibrosis – Comparison between patients in paediatric and adult age. *Rev Port Pneumol.* 2017; 23(1):17-21.
8. **Vallières E, Elborn J.** Cystic fibrosis gene mutations: evaluation and assessment of disease severity. *Adv Genom Genet.* 2014; 4:161–72.
9. **Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, Fowleraker J, Havermans T, et al.** European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros.* 2014; 13(Suppl 1):S3-22.
10. **Mirtajani SB, Farnia P, Hassanzad M, Ghanavi J, Farnia P, Velayati AA.** Geographical distribution of cystic fibrosis; The past 70 years of data analysis. *Biomed Biotechnol Res J.* 2017; 1(2):105-12.
11. **Orazi G, O'Toole GA.** *Pseudomonas aeruginosa* Alters *Staphylococcus aureus* Sensitivity to Vancomycin in a Biofilm Model of Cystic Fibrosis Infection. *MBio.* 2017, 8(4). pii: e00873-17.
12. **Cigana C, Bianconi I, Baldan R, De Simone M, Riva C, Sipione B, et al.** *Staphylococcus aureus* Impacts *Pseudomonas aeruginosa* Chronic Respiratory Disease in Murine Models. *J Infect Dis.* 2018; 217(6):933-42.
13. **Hurley MN.** *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis: problem bug or an innocent bystander? *Breathe (Sheff).* 2018; 14(2):87–90.