

Cistinės fibrozės diagnostika ir specifinės su liga susijusios būklės

DIAGNOSIS OF CYSTIC FIBROSIS AND DISEASE SPECIFIC HEALTH ISSUES

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Cistinė fibrozė (CF) yra reta, autosominiu recesyviniu būdu paveldima liga, kurią nulemia baltymo CF transmembraninio laidumo regulatoriaus (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) geno mutacijos. CF gali būti nustatoma tiek naujagimystės, kūdikystės, vaikystės laikotarpiu, tiek suaugus. Ligos diagnostikos kriterijai yra aiškiai apibrėžti, vis tik pasitaiko atvejų, kai atliktų tyrimų rezultatai yra prieštaringi. Su CFTR susijęs metabolinis sindromas arba su CFTR susijęs sutrikimas nėra lygu CF, nors tokie pacientai turi būti intensyviau stebimi, o diagnozė, atsiradus naujiems kriterijams, gali būti keičiama. Pacientui, sergančiam CF, nustatoma nemažai klinikinių ligos išraiškų, komplikacijų. Šiame straipsnyje apžvelgiamos kelios su CF susijusios specifinės būklės – su CF susijęs diabetas, su CF susijusios kepenų ligos, kaulų liga, sergant CF, distalinio žarnyno nepraeinamumo sindromas, druskos netekimo sindromas – dėl kurių rekomenduojama reguliariai atlikti paciento patikrą ir prireikus gydyti.

Reikšminiai žodžiai: cistinė fibrozė, su CFTR susijęs sutrikimas, su CFTR susijęs metabolinis sindromas, su CF susijęs diabetas, su CF susijusios kepenų ligos, kaulų liga, sergant CF, distalinio žarnyno nepraeinamumo sindromas, druskos netekimo sindromas.

Summary. Cystic fibrosis (CF) is a rare, autosomal recessive inherited disease caused by mutations in the CF transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. CF can be diagnosed in the newborn period, infancy, childhood, and adulthood. The diagnostic criteria of the disease are clearly defined. However, there are cases when the results of diagnostic tests are debatable. CFTR-related metabolic syndrome or CFTR-related disorder is not the same as CF. Such patients must be monitored more intensively, and the diagnosis may be changed when new criteria appear. CF has many clinical manifestations and complications. This article reviews several CF-related specific conditions – CF-related diabetes, CF-related liver disease, bone disease in CF, distal bowel obstruction syndrome, and salt wasting syndrome – for which periodic screening is recommended, and treatment strategies are specific.

Keywords: cystic fibrosis, CFTR-related disorder, CFTR-related metabolic syndrome, CF-related diabetes, CF-related liver disease, CF bone disease, distal intestinal obstruction syndrome, salt wasting syndrome.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1423>

ĮVADAS

Cistinė fibrozė (CF) – tai reta, autosominiu recesyviniu būdu paveldima liga, kurią nulemia baltymo CF transmembraninio laidumo regulatoriaus (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) geno mutacijos. CFTR baltymas yra svarbus natrio, chloro jonų ir vandens judėjimui per epitelio ląstelės membraną. CF gali būti nustatoma tiek naujagimystės, kūdikystės, vaikystės laikotarpiu, tiek suaugus. Ligos diagnostikos kriterijai yra aiškiai apibrėžti, vis tik pasitaiko atvejų, kai tyrimų rezultatai yra prieštaringi. Kyla klausimas, ar tai CF, ar ne? Liga gali sukelti neįgalumą, keisti gyvenimo kokybę ir trukmę, todėl svarbu suprasti, kada pacientas serga CF, o kada pasireiškia kitos būklės, pvz., su CFTR susijęs metabolinis sindromas arba su CFTR susijęs sutrikimas. Taip pat svarbu atpažinti ir laiku stebėti su CF susijusias būkles, komplikacijas, kurios gali būti laikomos pirma CF ligos išraiška, reikšmingai sunkinančia ligos eigą, arba būti klaidingai traktuojamos kaip kita liga.

Straipsnyje apžvelgiami pagrindiniai tyrimai, atliekami diagnozuojant CF, pateikiami ligos nustatymo kriterijai bei nubrėžiamos ribos, kada nepakanka duomenų nustatyti CF. Taip pat aptariamos kelios specifinės su CF susijusios ligos ir būklės – su CF susijęs diabetas, su CF susijusios kepenų ligos, kaulų liga, sergant CF, distalinio žarnyno nepraeinamumo sindromas, druskos netekimo sindromas – dėl kurių rekomenduojama reguliariai atlikti paciento patikrą ir prireikus gydyti.

CF DIAGNOSTIKA

CF būdingi simptomai gali būti nustatomi įvairiame amžiuje (nors dažniausiai liga diagnozuojama vaikystėje), išskyrus vos keletą, pasireiškiančių išskirtinai naujagimystės, kūdikystės laikotarpiu arba suaugus. Klinikinė išraiška priklauso nuo pažeidžiamų organų. Mekoninis žarnų nepraeinamumas – tai vienas požymių, galinčių būti pirmąja CF klinikine išraiška, kaip ir užsitęsusi naujagimių gelta. Vieni dažniau pasireiškiančių CF simptomų: gausios, riebios, speci-

Pulmonologija ir alergologija

finio kvapo ir išvaizdos (pilkšvos, blizgios, blogai nusiplaunamos, dvokiančios) išmatos, sūrus prakaitas, atsiliekantis vaiko svorio ir ūgio augimas (paauglystėje gali užtrukti brendimas), besikartojančios kvėpavimo takų infekcijos, bronchų obstrukcijos požymiai, kasos funkcijos nepakankamumas ir malabsorbcija, nepriklausomai nuo suvartojamo maisto kiekio ir kaloriningumo. Sergant CF, gali būti nustatomas sinusitas, nosies polipozė, alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė, gastroezofaginis refluksas, gali pasireikšti pilvo skausmas, diskomfortas arba pilvo pūtimas, žarnų nepraeinamumas, tiesiosios žarnos iškritimas, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas, sinusinė tachikardija, ekstrasistolės, ritmo sutrikimai [1]. Jei CF nustatoma suaugusiam asmeniui, dažniausiai kvėpavimo organų pažeidimas, kasos funkcijos, kiti virškinamojo trakto veiklos sutrikimai yra lengvesni, lyginant su asmenimis, kuriems liga diagnozuota anksti – naujagimystėje, kudikystėje arba vaikystėje [2]. Suaugus pasitaiko atveju, kai CF išskirtinai nustatoma ieškant nevaisingumo problemų (būdingiau vyrams).

CF gali komplikuotis kraujo atkosėjimu, plaučių dalies atelektaze, pneumotoraksu, kvėpavimo nepakankamumu, plautine hipertenzija, epizodiniu ir lėtiniu distaliniu žarnų obstrukcijos (nepraeinamumo) sindromu, storosios žarnos striktūromis, tiesiosios žarnos prolapsu, kepenų vartų venos hipertenzija, kepenų ciroze, tulžies pūslės akmenlige, kitomis tulžies latakų ligomis (pvz., sklerozuojančiu cholangitu), kasos uždegimu, sutrikusia gliukozės tolerancija, su CF susijusiu diabetu, inkstų akmenlige, elgesio ir psichologiniais sutrikimais, bendru organizmo išsekimu, osteoporoze ir kt.

Fenotipiškai CF sergantys pacientai dažnai yra mažesnio svorio, žemesnio ūgio nei bendroji populiacija. Kai kurie pacientai turi į būgno lazdelės formą panašius pirštus (išplatėja distalinės pirštų falangos) ir laikrodžio stikliuką primenančius nagus (nagų plokštelės plačios, apvalios, išgaubtos), o tai susiję su lėtine infekcija, hipoksemija, ilgese ligos trukme.

Ne visi išvardyti ligos požymiai ir komplikacijos pasireiškia sergant CF, taip pat kiekvienam pacientui jie gali skirtis.

Simptomai arba tam tikri požymiai nepagrindžia CF diagnozės, o tik padeda ją itarti. Diagnozei nustatyti reikalingi papildomi tyrimai. Nustačius CF, rekomenduojama tirti ir sergančiojo brolius, seseris.

Naujagimių patikra

Naujagimių patikra dėl CF leidžia anksti nustatyti ligą, kol dar nėra jokių organizmo sistemų pažeidimų [3, 4]. 3–5 gyvenimo parą iš naujagimio kulniuko imamas kraujas ir sauso kraujo mėginyje (Guthrie kortelės) tiriamas kasos gaminamas imunoreaktyvus tripsinogenas (IRT) (1 pav.). Ligos atveju IRT kiekis dažniausiai būna žymiai padidėjęs, todėl gautas rezul-

tatas leidžia anksti atrinkti tuos naujagimius, kuriuos būtina išsamiai ištirti dėl CF.

Nustačius padidėjusį IRT kiekį, šis tyrimas kartojamas (paprastai 2–5 gyvenimo savaitę; nespecifiškai padidėjęs IRT kiekis labai sumažėja per pirmą gyvenimo savaitę [3]) arba atliekamas molekulinis genetinis tyrimas dėl dažniausių CFTR geno mutacijų, siunčiamas vaikų pulmonologui ir (arba) genetikui, dirbančiam Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų arba Vilniaus universiteto Santaros klinikų specializuotuose centruose, konsultuoti.

Prakaito mėginys

Jeigu naujagimių patikros tyrimas yra teigiamas, prakaito mėginį tikslinga atlikti nuo 10–14 d. amžiaus, tačiau pirmą tyrimą galima atlikti per 4 sav. po gimimo [3, 4]. Prakaitas išgaunamas jonoforezės principu stimuliuojant prakaito liaukas (2 pav.). Mėginys laikomas teigiamu, jei chloridų kiekis yra lygus arba viršija 60 mmol/l, jei 30–59 mmol/l – tyrimas vertinamas kaip abejotinas ir kartojamas. Sveikiems asmenims nustatomas mažesnis nei 30 mmol/l chloridų kiekis prakaitu (yra CFTR mutacijų, susijusių su mažesniu nei 30 mmol/l prakaito tyrimo rezultatu), todėl pasireiškus CF būdingiems simptomams arba požymiams reikėtų spręsti dėl genetinių diagnostinių tyrimų. Amžius chloridų kiekiu prakaitu iš esmės nekeičia [5]. Prakaito testo rezultatai taip pat nesiskiria peršalus arba susirgus kita ūmine liga. Pabrėžtina, jog chloridų kiekis prakaitu gali padidėti sergant kai kuriomis lėtinėmis ligomis, pvz., atopiniu dermatitu, ektodermine displazija, pseudohipoadosteronizmu, esant negydomai hipotirozei,



1 pav. CF patikros tyrimas naujagimiui

Asociatyvi nuotrauka. Internetinė prieiga: https://en.wikipedia.org/wiki/Newborn_screening



2 pav. Prakaito mėginys

Asociatyvi nuotrauka. Internetinė prieiga: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.649904/full>

1 tipo glikogeno kaupimosi ligai, karboanhidrazės XII mutacijoms, taip pat netinkamai maitinantis arba sergant nervine anoreksija, turint hiperchlorhidrozę, kurią sukelia autosominiu recesyviniu būdu paveldimas angliavandenių anhidrazės stygius. Padidėjęs chloridų kiekis prakaitu gali būti susijęs su įatrogeninėmis priežastimis, tokiomis kaip mineralokortikoidų vartojimas, dėl natrio chlorido infuzijų, gydant topiramatu [6]. Pagrindinis klaidingai teigiamų rezultatų mechanizmas daugeliu atvejų lieka nežinomas.

Prakaito mėginys yra specifiškas, todėl reikia jį atlikti patirtį turinčiame centre, siekiant išvengti klaidingai neigiamų rezultatų, kuriems įtaką gali daryti neteisingai atliktas tyrimas.

Genetiniai tyrimai

Genetiniai tyrimai, nustatant CF, yra svarbiausi ir atliekami siekiant nustatyti CFTR geno (3 pav.) mutacijas. CF yra monogeninė (t. y. nulemta vieno geno) liga, paveldima autosominiu recesyviu būdu, todėl

turi būti dvi patogeninės heterozigotinės CFTR geno mutacijos. Įprastai pradedamas tyrimas naudojant dažniausių patogeninių CFTR geno mutacijų rinkinį (1 lentelė). Toks sąrašas yra skirtingas, priklausomai nuo tiriamos populiacijos. Įtariant CF ir nenustačius dažniausių CFTR geno patogeninių mutacijų arba nustačius tik vieną, tikslingi tolesni paciento tyrimai, atliekant viso CFTR geno sekoskaitą.

CFTR mutacijos yra skirstomos į šešias klases pagal vyraujančią CFTR veiklos sutrikdymą (4 pav.).

Tarp pasaulyje dažniausių CFTR geno patogeninių mutacijų yra ΔF508, siejama su sunkesne ligos eiga ir blogesne prognoze [2].

Nosies potencialų skirtumo ir tiesiosios žarnos gleivinės bioptato elektrofiziologiniai tyrimai

Nosies potencialų skirtumo ir tiesiosios žarnos gleivinės bioptato elektrofiziologiniai tyrimo metodai yra papildomi CF diagnostikos būdai, galintys padėti nustatyti funkcinę CFTR kanalo aktyvumą ir patvir-

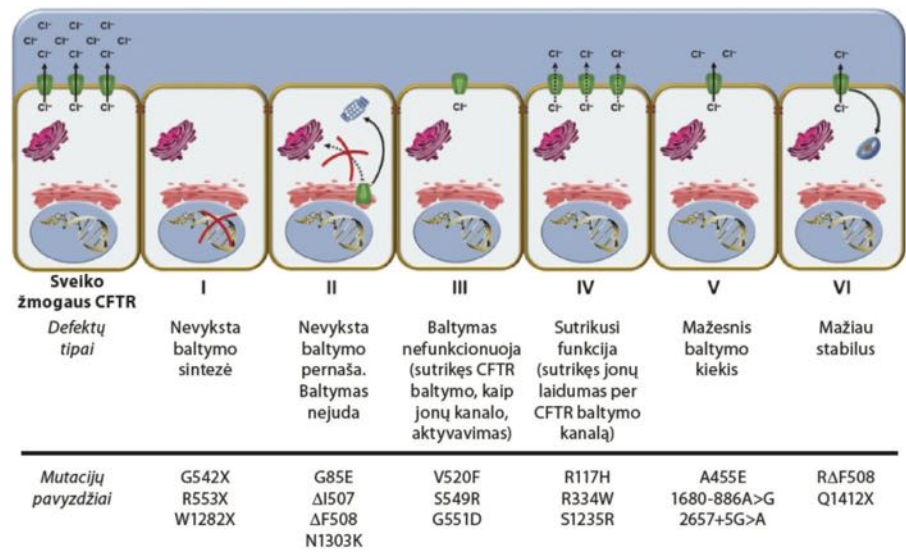


3 pav. 7-oje chromosomoje esančio CFTR geno schematinis vaizdavimas (geltona rodyklė)

CFTR genas yra lokalizuotas 7-os chromosomos ilgajame petyje, 7q31.2 srityje. Internetinė prieiga: <http://reynoldsgen677s10.weebly.com/>

1 lentelė. CFTR geno mutacijų, tiriamų Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Genetikos ir molekulinės medicinos klinikoje, sąrašas (naudojant „Elucigene CF-EU2v1“ rinkinį)

CFTR ^{Rel2,3}	711+1G>T	V520F	2143delT	M1101K
E60X	L206W	1717-1G>A	2184delA	D1152H
P67L	1078delT	G542X	2347delG	R1158X
G85E	R334W	S549R(T>G)	W846X	R1162X
394delTT	R347P	S549N	2789+5G>A	3659delC
444delA	R347H	G551D	Q890X	3849+10kbc>T
R117C	A455E	R553X	3120+1G>A	S1251N
R117H	I507del	R560T	3272-26A>G	3905insT
Y122X	F508del	1811+1,6kba>G	R1066C	W1282X
621+1G>T	1677delTA	1898+1G>A	Y1092X(C>A)	N1303K



4 pav. CFTR geno mutacijų klasės [3]

Cl⁻ – chloro jonai; CFTR – cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatorius.

Pulmonologija ir alergologija

tinti CF, ypač neįprastais ligos atvejais. Tyrimai atliekami retai ir dažniausiai tik dideliuose CF centruose pagal specialius tyrimo protokolus.

Nosies potencialų skirtumą lemia CF sąlygotas elektrolitų ir vandens pernašos pro nosies epitelį sutrikimas (aktyvesnė natrio jonų pernaša į nosies epitelio ląsteles ir jų vidinės membranos hiperpolarizacija). Potencialų skirtumas matuojamas nosies gleivinėje dviem elektrodais, sujungtais su voltmetru. CF būdinga bazinio nosies epitelio biologinių potencialų skirtumo vertė yra didesnė nei -30 mV.

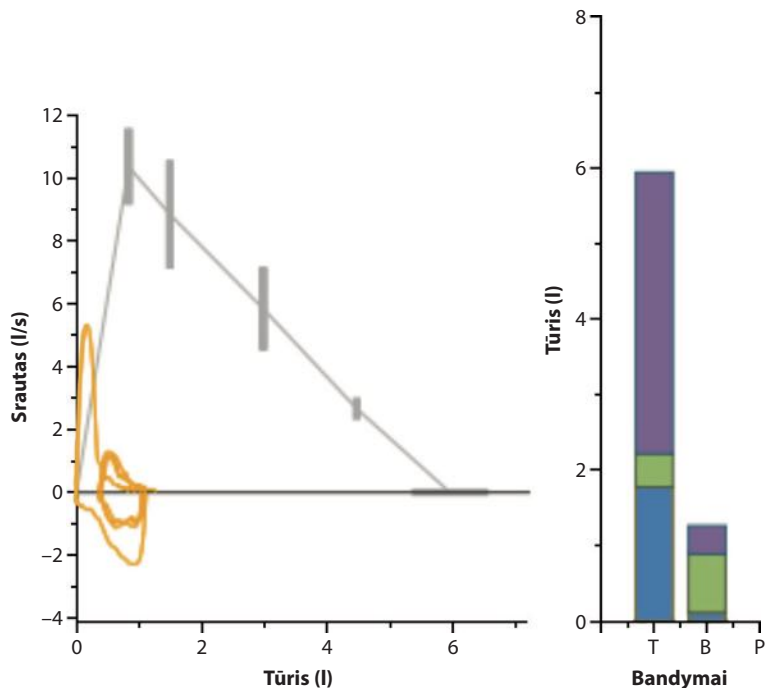
Tiesiosios žarnos gleivinės bioptato elektrofiziologinio matavimo tyrimas (angl. *intestinal current measurements*, ICM) yra *ex vivo* metodas, kai tiesiosios žarnos bioptatas tiriamas specialioje kameroje vos tik jį paėmus, siekiant nustatyti CFTR sukeltą chloridų sekrecijos atsaką į agonistus, kurie padidina intraląstelinį ciklinį adenozino monofosfatą.

Kiti tyrimai

CF būdinga bronchų obstrukcija su (be) oro spąstais, bronhektazės, parenchimos fibrozė, o visa tai gali turėti įtakos iškvėpimo oro srauto greičiui, plaučių talpoms ir tūriams bei dujų difuzijai. Plaučių funkcijai vertinti dažniausiai atliekama spirometrija (5 pav.). Kiti tyrimai, tokie kaip dujų difuzijos tyrimas, kūno pletizmografija, kvėpavimo raumenų jėgos matavimas, atliekami, jei yra klinikinių indikacijų. Vaikai plaučių funkcijos tyrimus paprastai geba atlikti nuo šešerių metų amžiaus. Anksti atsirandančius plaučių funkcijos sutrikimus vaikams galima vertinti ir atliekant inertinių dujų (azoto, sieros heksafluorido, helio) iškvėpimo mėginį, kai tiekiamas 100 proc. deguonis. Tyrimu nustatomas plaučių ventilacijos netolygumas, kurį rodo išvestinis dydis – plaučių klirenso indeksas.

Radiologiniai tyrimai svarbūs tiek diagnozuojant CF, tiek įtariant paūmėjimą arba komplikacijas, vertinant plaučių struktūrinius pokyčius. Vienas dažniausių radinių – storasienės bronhektazės (su CF susijusios bronhektazės) [7] (6 pav.).

CF gali pažeisti daugelį organų ir jų sistemų, todėl tikslinga vertinti ir kepenų fermentus, bilirubinus, alfa amilazę, ureminius rodiklius, elektrolitus, gliukozės kiekį. CF gali komplikuotis širdies nepakankamumu, todėl prireikus atliekamas smegenų natriuretinio peptido arba N-terminalinio pro-B natriuretinio peptido matavimas. Siekiant vertinti malabsorbcijos sindromą dinamikoje, atliekami alfa amilazės, lipazės išmatose tyrimai. Dėl dažno riebaluose tirpių vitaminų stygiaus, svarbu re-

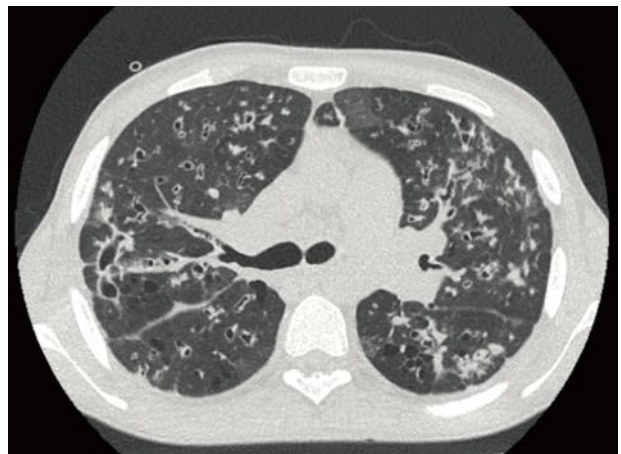


	Pred	Pre	Pred (proc.)	Z reikšmė
FVC (l)	5,96	1,04	17	-7,4
FEV ₁ (l)	5,02	0,71	14	-6,9
FEV ₁ %FVC (proc.)	85,24	68,42	80	-2,5
PEF (l/s)	10,37	5,33	51	-4,2

5 pav. CF sergančiojo spirograma

III^o bronchų obstrukcija, esant III^o FVC sumažėjimui.

Iš Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Igoninės Kauno klinikų Pulmonologijos klinikos archyvo.



6 pav. CF sergančiojo krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos tyrimas

Plaučių oringumas netolygus, mozaikinis, dauginės cilindrinės ir varikozinės, cistinės bronhektazės, dalis komplikuotos, su mukostaze ir aplinkine konsolidacija, sienelės sustorėjusios. Labiau peribronchovaskuliariai išsidėstę centrilobuliniai židiniai, „matinio stiklo“, konsolidacijos. Tarpplaučio ir šaknų limfadenopatija.

Iš Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Igoninės Kauno klinikų Pulmonologijos klinikos archyvo.

gulariai vertinti ir riebaluose tirpių vitaminų kiekius.

Derėtų objektyvizuoti ir reguliariai vertinti plaučių funkciją, atlikti radiologinius plaučių tyrimus, objek-

tyvizuojant ligos sukeltus pokyčius.

Papildomos informacijos gali suteikti skreplių arba bronchų išplovų pasėlis (vienai dažniau nustatomų patogenų, sergant CF, yra *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*; jų radimas nepatvirtina CF, tik gali sustiprinti ligos įtarimą, kai yra kitų CF būdingų pokyčių) [3, 8].

Gali būti atliekama ir daugelis kitų kraujo, imuninių, radiologinių ir instrumentinių tyrimų, priklausomai nuo klinikinės situacijos ir indikacijų, kurios padeda geriau suprasti ligą. Pabrėžtina, jog šie tyrimai nėra laikomi CF diagnostikos kriterijais.

CF diagnostikos kriterijai

CF diagnozė nustatoma remiantis naujagimių patikros rezultatais (jei tokia atlikta), klinikiniais simptomais (turi būti nors vieno organo arba organų sistemos pažaidą atitinkantys simptomai) ir su CFTR geno disfunkcija susijusiais požymiais (padidėjęs chloridų kiekis prakaitu, dviejų su CF susijusių CFTR geno mutacijų radimas arba nenormalus nosies potencialų skirtumas (2 lentelė) [3]. Svarbu vertinti ir šeiminei CF anamnezę.

SU CFTR SUSIJĘS METABOLINIS SINDROMAS

Su CFTR susijęs metabolinis sindromas – tai palyginus nauja klinikinė sąvoka, pradėta vartoti, kai naujagimių CF patikra pažengė į priekį. Šis sindromas nustatomas kūdikiams, kuriems nėra jokių ligos simptomų ir naujagimių CF patikros metu nustatomas teigiamas patikros dėl CF testas (padidėjęs tripsinogeno kiekis), ir:

- chloridų kiekis prakaitu yra normalus (< 30 mmol/l) ir yra dvi CFTR geno mutacijos, iš kurių bent viena nėra priskirta prie CF sukeliančių mutacijų (nustatyta daugiau nei 2 000)

arba

- chlorido kiekis prakaitu neviršija normos ribų (30–59 mmol/l) ir nustatomos mažiau nei dvi CF sukeliančios mutacijos.

Pacientams, kuriems nustatomas su CFTR susijęs metabolinis sindromas, yra didesnė kvėpavimo takų, sinusų, žarnyno, kasos arba reprodukcinių sistemos sutrikimų rizika [3, 9, 10]. Kai kuriais atvejais kintantys požymiai ir simptomai, nuolat papildomas už CF išsivystymą atsakingų CFTR geno mutacijų sąrašas arba chloridų kiekio prakaitu pokyčiai naujuose tyrimuose gali keisti diagnozę iš su CFTR susijusio metabolinio sindromo į CF [3, 9, 10].

Dažniau pasitaikantys su CFTR susijusio metabolinio sindromo požymiai ir simptomai:

- Nepavyksta priaugti svorio.
- Skystos išmatos, labai daug dujų arba stebimas vidurių užkietėjimas, kuris trunka ilgiau kaip 2 sav.

- Intensyvūs pilvo skausmai be kitos paaiškinamos priežasties.
- Kosulys arba švokštimas, trunkantis ilgiau nei dvi savaites.

Kūdikiui nustačius su CFTR susijusių metabolinių sindromą, būklę iki 2 mėn. amžiaus turi vertinti CF srityje dirbantis gydytojas specialistas. Per pirmuosius gyvenimo metus tokių konsultacijų turi būti ne mažiau kaip dvi. Kūdikiams, kurių pradinis chloridų kiekis prakaitu neviršija normos ribų (30–59 mmol/l), prakaito tyrimas kartojamas iki sueinant 2 mėn. amžiui. Jei pakartotinai nustatomas ribinis chloridų kiekis prakaitu, rekomenduojama išplėstinė CFTR mutacijų analizė. Trečią kartą prakaito tyrimą rekomenduojama kartoti apie 6 mėn. amžiaus kūdikiui. Jei simptomų nėra, vėliau CF gydytojas specialistas paciento būklę turi vertinti vieną kartą per metus. Krūtinės ląstos rentgenograma rekomenduojama tik tuo atveju, jei atsiranda kvėpavimo sutrikimo simptomų. Asmenys, kuriems nustatytas su CFTR susijęs metabolinis sindromas, gali būti stebimi tiek specializuotuose CF centruose, tiek medicininės paslaugas teikiančioje įstaigoje, kurioje pacientas prisiregistravęs. Pirmo vizito metu surenkama išsami anamnezė, atliekamas objektyvus tyrimas, vertinama kasos funkcija ir atliekamas burnaryklės sekreto tepinėlis (mikrobiologinis tyrimas). Jei randama *P. aeruginosa* ir yra klinikinų simptomų, gydoma kaip *P. aeruginosa* infekcija, sergant CF [3, 9, 10].

Specializuoti išsamūs tyrimai, tokie kaip krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija, fibrobronchoskopija ir kiti, neatliekami.

Kvėpavimo takų sekreto evakuaciją skatinantys pratimai ir priemonės svarstomos tik tada, jei yra nustatytas su CFTR susijęs metabolinis sindromas ir yra klinikinų arba radiologinių plaučių ligos požymių. Kasos funkcijos buklė, atliekant elastazės kiekio

2 lentelė. CF diagnostikos kriterijai [3]

Nors vienas šių
Vienas arba daugiau požymių: <ul style="list-style-type: none">• Lėtinė plaučių liga• Būdingi virškinimo trakto ir mitybos sutrikimai• Lėtinis sinusitas• Druskos praradimo sindromas• Obstrukcinė azoospermija
CF serga (sirgo) broliai, seserys
Teigiamas naujagimio patikros dėl CF testas
Ir bent vienas iš šių simptomų, rodančių CFTR disfunkciją
Padidėjęs chloridų kiekis prakaitu
Atskiruose aleliuose nustatytos dvi CFTR geno mutacijos, susijusios su CF
Padidėjęs nosies potencialų skirtumas, būdingas CF

CF – cistinė fibrozė; CFTR – cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatorius.

Pulmonologija ir alergologija

išmatose tyrimą, pakartotinai atliekama asmenims, turintiems su CFTR susijusį metabolinį sindromą, kuriems pasireiškia malabsorbcijos požymių, pvz., nepavyksta priaugti svorio, skystos išmatos ir padidėjęs pilvo pūtimas.

Papildai, vitaminai skiriami tuo atveju, jei nustatomas atitinkamų medžiagų sumažėjimas. Asmuo, kuriam nustatytas su CFTR susijęs metabolinis sindromas, turėtų būti stebimas CF gydytojų specialistų bent iki šešerių metų amžiaus.

SU CFTR SUSIJĘS SUTRIKIMAS

Su CFTR susijęs sutrikimas apibūdinamas kaip būklė, kai pažeidžiama tik viena organų sistema, susijusi su CFTR disfunkcija, ir nėra genetinių arba funkcinių CF diagnozės kriterijų. Igimtas *vas deferens* nebuvimas yra labiausiai apibūdintas iš šių sutrikimų, kai 80 proc. paveiktų asmenų turi CFTR geno mutacijų, o tai sudaro 1–5 proc. vyrų nevaisingumo priežasčių [3, 10]. Asmenys, sergantys pankreatitu, pasikartojančiu sinusitu arba bronchitu, taip pat turi didesnę CFTR geno mutacijų dažnį, palyginus su bendrąja populiacija [3, 9, 10]. Tokiems pacientams galima nustatyti tik vieną ligą sukeliančią CFTR mutaciją ir tarpines chloridų kiekių prakaito reikšmes. Norint patvirtinti, kad nėra dviejų ligų sukeliančių mutacijų, šiems pacientams turi būti atliktas viso CFTR geno sekvenavimas. Su CFTR susijusį sutrikimą turintys asmenys turėtų būti reguliariai stebimi dėl naujų klinikinių apraiškų, joms atsiradus, pakartotinai konsultuojami gydytojų genetikų [3, 9, 10].

SPECIFINĖS SU CF SUSIJUSIOS BŪKLĖS

CF gali pasireikšti daugybe ligų ir būklių, tačiau jos diagnozuojamos pasireiškus tiksliniams simptomams, atlikus tyrimus, kurie iš esmės nesiskiria nuo fakto, ar žmogus serga CF, ar ne, o reguliarius profilaktiniai tyrimai neatliekami. Šioje straipsnio dalyje įvardytos būklės, kurios gali būti nustatomos sergant CF ir kurių patikrą rekomenduojama atlikti reguliariai: su CF susijęs diabetas, su CF susijusios kepenų ligos, kaulų liga, sergant CF, distalinio žarnyno nepraeinamumo sindromas bei druskos netekimo sindromas.

Su CF susijęs diabetas

Su CF susijęs diabetas (CFSD) yra gana dažna CF komplikacija [11]. Šis diabetas nepriskiriamas nei 1, nei 2 cukrinio diabeto tipui. CFSD paplitimas didėja sulig sergančiojo CF amžiumi [11]. Endokrininė kasos funkcija (su kuo ir susijęs CFSD vystymasis) yra glaudžiai susijusi su kasos egzokrinine (virškinimo) funkcija, todėl jai sutrikus, padidėja CFSD rizika. Dažniau CFSD susergera asmenys, turintys CFTR mutacijas, susijusias su sunkesne CF eiga, pvz., homozigotai pagal $\Delta F508$ [11]. CFSD pradžios simptomai gali būti nespecifiniai – sumažėja svoris, suprastėja plaučių

funkcija ir tik gerokai vėliau pasireiškia klasikiniai diabeto simptomai, tokie kaip poliurija ir polidipsija. Rekomenduojama kasmet (nuo 10 metų amžiaus) atlikti gliukozės tolerancijos testą. Ypač aktualu atlikti tyrimą tada, kai pradeda prastėti plaučių funkcija ir mažėti kūno svoris. Taip pat svarbu, kad gliukozės tolerancijos testą reikėtų atlikti ne CF paūmėjimo metu. Ketoacidozė, sergant CFRD, nebūdinga (gali pasireikšti, tačiau retai). Nėštumo laikotarpiu gliukozės tolerancijos testą rekomenduojama atlikti prieš pastojant (jei įmanoma), pirmo ir antro trimestro pabaigoje ir vėl praėjus 6–12 sav. po gimdymo.

Glikuoto hemoglobino tyrimas tikslingas vertinant diabetu jau sergančių asmenų ilgalaikę glikemiją, todėl įprastai neatliekamas, siekiant diagnozuoti, ar nėra su CF susijusio diabeto.

CFSD gydyti rekomenduojama mitybos priežiūra ir insulino skyrimas. Insulino dozė, režimas ir glikemijos tikslai skiriasi nuo 1 ir 2 tipo diabetui gydyti [11]. Dažniausiai skiriamas intensyvus insulino režimas, daugkartinės injekcijos per dieną arba gydymas insulino pompa, tačiau dažnai reikia mažesnės bazinio insulino dozės, nei sergant 1 tipo cukriniu diabetu (0,27 vnt./kg/d., palyginus su 0,38 vnt./kg/d.), bet CFSD metu reikia daugiau boliusu skiriamo insulino maitinimo metu (0,52 vnt./kg/d., palyginus su 0,47 vnt./kg/d.) [12]. Iššūkių kelia atvejai, kai CF sergantis asmuo yra atsparus insulinui, kuris, kaip taisyklė, išryškėja ligos paūmėjimo metu [12].

Sergant CFSD, gliukozės kiekį kraujyje rekomenduojama tikrinti ne rečiau kaip tris kartus per parą. Tikslinis gliukozės kiekis kraujyje nevalgius yra 4–8 mmol/l, kai vartojamas bazinis insulinas. Verinant gliukozės kiekį kraujyje po maisto, rekomenduojama tyrimą atlikti 1–2 val. po valgio, siekiant palaikyti ne didesnę nei 10 mmol/l gliukozės kiekį kraujyje po valgio [11, 13].

Su CF susijusios kepenų ligos

Sergant CF, hepatobiliarinių apraiškų spektras yra platus. Sunki su CF susijusi kepenų liga (CFSKL) dažnai pasireiškia portine hipertenzija. Pirmieji besiformuojančios arba nustatytos CFSKL požymiai gali būti hepatomegalija ir (arba) splenomegalija (vertinant objektyvaus tyrimo metu arba vaizdiniuose tyrimuose) bei stebimas kepenų transaminazių kiekio didėjimas kraujyje be klinikinių simptomų. Sergantiesiems CF rekomenduojama kasmet vertinti kraujo tyrimus, įskaitant transaminazių kiekio vertinimą, ir reguliariai atlikti pilvo organų ultragarsinį tyrimą [13, 14]. Žmonėms, sergantiems CF, kepenų transaminazių kiekis natūraliai svyruoja. Daugiau nei tris kartus nuo viršutinės normos ribos padidėjęs transaminazių kiekis, nenormalūs klinikiniai radiniai turi būti laikomi indikacija atlikti pilvo organų ultragarsinį tyrimą, siūsti konsultuoti gydytojui gastroenterologui, turinčiam

patirties CF srityje, siekiant vertinti, ar nėra kitų, ne su CF susijusių kepenų ligų. Ikimokykliniame amžiuje nustatytas reikšmingas kepenų pažeidimas siejamas su sunkia CFSKL suaugus [13, 14]. Šiuo metu nėra gydymo, kuris būtų laikomas veiksmingu arba sulėtintų CFSKL progresavimą [15]. Nustačius CFSKL diagnozę, pagrindinis gydymo tikslas – sušvelninti portinės hipertenzijos ir kepenų cirozės komplikacijas.

Tulžies pūslės akmenligė yra dažna ir dažniausiai besimptomė žmonėms, sergantiems CF. Pasireiškus kepenų diegliams arba kitiems su tulžies pūslės akmenlige susijusiems simptomams, tikslinga atlikti pilvo organų ultragarsinį tyrimą, prireikus siųsti gydytojui specialistui konsultuoti. Atmintina, kad sergantiesiems CF yra padidėjusi pankreatito rizika, ypač pacientams, kuriems diagnozuotas kasos nepakankamumas. Dėl šios priežasties, pasireiškus pilvo skausmui, kiekvienu atveju reikia atlikti tyrimus dėl galimo pankreatito.

Kaulų liga, sergant CF

Su CF susijusi kaulų liga – tai dažna komplikacija, kuriai būdingas mažas kaulų mineralinis tankis (KMT) ir padidėjusi lūžių rizika [16]. KMT matuojamas atliekant dvigubos rentgeno absorbcijos (DXA) skenavimą visiems suaugusiems asmenims ir vaikams, vyresniems nei aštuonerių metų amžiaus, sveriantiems ne daugiau nei 90 proc. idealaus kūno svorio ir kurių forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV₁) neviršija 50 proc. normos, vartojantiems 5 mg (arba daugiau) gliukokortikoidų per parą 90 d. (arba daugiau) per metus, stebint sulėtėjusį brendimą arba anamnezėje patyrusiems kaulų lūžius [17, 18].

DXA tyrimo metu vertinama: T lygmuo – tiriamojo asmens KMT nuokrypis, išreikštas standartinių nuokrypių skaičiumi nuo didžiausio jaunų sveikų tos pačios lyties asmenų KMT vidurkio; Z lygmuo – tiriamojo asmens KMT nuokrypis, išreikštas standartinių nuokrypių skaičiumi nuo to paties amžiaus ir lyties asmenų KMT vidurkio. Z balo vertinimas yra tinkamesnis žmonėms, sergantiems CF.

Jei T / Z balas yra -1,0 arba daugiau, rekomenduojama pagerinti mitybos būklę: skirti vitaminų D, K ir kalcio papildus; pasiekti tikslinį kūno masės indeksą, kuris yra didesnis nei 25 procentiliai; mankštintis. DXA kartoti kas penkerius metus.

Jei T / Z balas yra mažesnis nei -1,0 ir siekia -2,0 arba daugiau, be anksčiau pateiktų rekomendacijų siūloma papildomai vertinti ir adekvačiai gydyti plaučių infekcijas, nutraukti, jei įmanoma, gliukokortikoidų vartojimą arba kuo labiau sumažinti jų dozę; adekvačiai gydyti CFSD, hipogonadizmą, jei tokios būklės yra nustatytos; siųsti konsultuoti gydytojui endokrinologui; jei anamnezėje yra lūžių, taip pat jei pacientas yra transplantacijos laukiančiųjų sąrašė, jei KMT sumažėja

daugiau nei 3–5 proc. per metus, skirti bisfosfonatus. DXA kartoti kas 2–4 metus [17, 18].

Jei T / Z balas yra mažesnis nei -2,0, be aukščiau paminėtų rekomendacijų, papildomai spręsti dėl bisfosfonatų skyrimo. DXA kartoti kasmet [17, 18].

Nėštumo laikotarpiu bisfosfonatų vartoti negalima.

Distalinio žarnyno nepraeinamumo sindromas

Sergant CF, distalinio žarnyno nepraeinamumo sindromas (DŽNS) yra santykinai dažnas ir ypač būdingas šiai ligai. Nepraeinamumas gali būti dalinis arba visiškas. Daliniam nepraeinamumui būdingas neilgai trunkantis pilvo skausmas ir (arba) pūtimas, dažnai apčiuopiama išmatų masė ileocekalinėje srityje ir nėra visiško nepraeinamumo požymių [13]. Pasireiškus visiškam nepraeinamumui, simptomai greitai progresuoja, gali prasidėti vėmimas tulžimi, stebimi žarnyno nepraeinamumui būdingi pokyčiai apžvalginėje pilvo rentgenogramoje. Pasireiškia vienodai dažnai tiek vaikams, tiek suaugusiems asmenims. Kai kuriais atvejais DŽNS gali prasidėti, kai nėra būdingų simptomų arba apžvalginėje pilvo rentgenogramoje matomi neįprasti pokyčiai. Šiais atvejais reikia kruopštaus vertinimo, siekiant nustatyti DŽNS diagnozę. Kitos panašios chirurginės būklės nuo kurių reikia diferencijuoti distalinio žarnyno nepraeinamumo sindromą: supūliavęs apendicitas, invaginacija, obstrukcija su sąaugomis, Krono liga, sunkus vidurių užkietėjimas, virškinimo trakto vėžys [13].

Dalinis neobstrukcinis DŽNS išnyksta atkūrus skysčių pusiausvyrą, t. y. skyrus geriamuosius tirpalus ir vidurius laisvinančius vaistus (pvz., polietilenglikolis), preparatą su izoosmosiniu vandeniu ir elektrolitais arba, kaip alternatyvą, skiriant gerti praskiestą natrio meglumino diatrizoatą. Pasireiškus visiškam DŽNS, rekomenduojama pacientą hospitalizuoti, skirti bado dietą, taikyti nazogastrinę aspiraciją, intraveninę rehidrataciją, malšinti skausmą, taikyti žarnyno lavažą su natrio meglumino diatrizoatu. Tam tikrais atvejais galima atlikti kolonoskopiją su natrio meglumino diatrizoatu arba taikyti žarnyno irigaciją. Chirurginė pagalba tikslinga, jei yra nuolatinė obstrukcija arba atsiradus žarnyno perforacijos požymių. DŽNS linę kartotis. Pacientams, kuriems buvo nustatytas šis sindromas, tikslinga skirti palaikomąjį gydymą kasos fermentais, vidurius laisvinančiais vaistais (geriausia – osmosiniais, pvz., polietilenglikoliu), užtikrinti adekvačią hidrataciją [13].

Druskos netekimo sindromas

CF sergantys asmenys per praktiką netenka daug natrio ir chloridų – druską sudarančių komponentų. Jų netenkama daugiau, kai yra fizinis krūvis, karšti orai, viduriuojama, karščiuojama arba infekcinių ligų (įskaitant CF paūmėjimų) metu. Natrio ir chlo-

Pulmonologija ir alergologija

ridų sergantieji CF netenka 3–4 kartus daugiau nei CF nesergantys asmenys [19]. Sergant CF, prakaito liaukos neabsorbuoja druskos atgal į kraują. Druskos kiekis kraujyje nepakyla, todėl asmuo gali nejausti troškulio, o tai didina dehidratacijos riziką. Dėl šios priežasties svarbu užtikrinti tiek druskos, tiek skysčių pusiausvyrą. Kliniškai druskos netekimo sindromui būdingi simptomai yra nuovargis, dirglumas, galvos skausmai, koncentracijos sutrikimas, druskos kristalai ant odos, pykinimas, vėmimas, sumažėjęs apetitas, mėšlungis, tirštesni, sunkiau iškosimi skrepliai, sumažėjęs kraujospūdis. Sunkesniais atvejais gali pasireikšti traukuliai, koma. Druskos kiekis kraujyje gali būti vertinamas atliekant natrio, chloridų kiekio tyrimus kraujyje. Druskos poreikis, sergant CF, skiriasi priklausomai nuo simptomų, suvartojamo maisto kiekio, gyvenimo klimato ir fizinio aktyvumo. Apytikslis dienos poreikis kūdikiams – 1/4 šaukštelio per dieną, palaipsniui didinant iki vieno šaukštelio 12 mėn. amžiuje; vyresniems vaikams – apie du šaukšteliai per dieną, paaugliams – apie trys šaukšteliai per dieną [3, 19]. Kartais gali prireikti dar daugiau druskos, pvz., jei stebimas spartus augimas, prieš intensyvią fizinę veiklą, atostogaujant arba gyvenant karštame klimato, sergant (dėl sumažėjusio suvartojimo ir padidėjusio netekimo), kai įprasta mityba keičiama parenterine arba enterine mityba. Įprastai sveikas žmogus, kurio mityba yra subalansuota, suvartoja apie šaukštelį druskos per dieną. Išsivysčius hiponatremijai, natrio kiekis gali būti koreguojamas 3 proc. hipertoniiniu natrio chlorido tirpalu, leidžiamu į veną [3, 19].

APIBENDRINIMAS

CF yra reta ir sudėtinga liga, kurios patikra atliekama vos tik gimus. Diagnostikos kriterijai yra aiškiai apibrėžti, o svarbiausi – chloridų kiekio prakaito ir genetiniai tyrimai. Yra atvejų, kai nepakanka kriterijų CF nustatyti, nors stebimi pokyčiai viename arba keliuose diagnostiniuose tyrimuose. Tokiu atveju gali būti diagnozuojamas su CF susijęs metabolinis sindromas ir su CF susijęs sutrikimas. Svarbi nuolatinė stebėseną, nes nauji simptomai arba požymiai, atlikti pakartotiniai tyrimai gali lemti diagnozės keitimą į CF.

Sergant CF, yra daugybė klinikinių ligos išraiškų, komplikacijų. Paprastai aptariama plaučių ir kasos pažaida, kitos būklės ir ligos, kurios gali pasireikšti sergant CF. Dažniausiai tai ligos ir būklės, kurias diagnozavus, jų stebėsenos ir gydymo taktika nekinta nuo fakto, kad asmuo serga CF. Šiame straipsnyje plačiau apžvelgtos kelios su CF susijusios specifinės būklės – su CF susijęs diabetas, su CF susijusios kepenų ligos, kau-

lindromas, druskos netekimo sindromas – dėl kurių rekomenduojama reguliariai atlikti paciento patikrą ir prireikus koreguoti gydymą.

LITERATŪRA

1. **Lopes-Pacheco M.** CFTR modulators: shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. *Front Pharmacol.* 2016;7:275.
2. **Kalinauskaitė-Žukauskė V, Misevičienė V, Ugenskienė R, Vitkauskienė A, Žvirblienė A, Rokaitė R, ir kt.** Cistinė fibrozė. Mokomoji knyga. UAB „Vitae Litera“, Kaunas, 2022: 171 p.
3. **Hameed S, Robinson PD.** Cystic fibrosis-related diabetes mellitus. UpToDate. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-related-diabetes-mellitus>. Date last accessed: March 12 2024.
4. **Sabharwal S, Schwarzenberg SJ.** Cystic fibrosis: Overview of gastrointestinal disease. UpToDate. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-overview-of-gastrointestinal-disease>. Date last accessed: March 14 2024.
5. **Bone disease in CF clinical care guidelines.** Available at: <https://www.cff.org/medical-professionals/bone-disease-cf-clinical-care-guidelines>. Date last accessed: March 14 2024.
6. **Castellani C, De Boeck K, De Wachter E, Sermet-Gaudelus I, Simmonds NJ, Southern KW, et al.** ECFS standards of care on CFTR-related disorders: Updated diagnostic criteria. *J Cyst Fibros.* 2022;21(6):908–21.
7. **Burgel PR, Southern KW, Addy C, Battezzati A, Berry C, Bouchara JP, et al.** Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF); recognising and addressing CF health issues. *J Cyst Fibros.* 2024;S1569-1993(24)00005-5.
8. **Simmonds NJ, Southern KW, De Wachter E, De Boeck K, Bodewes F, Mainz JG, et al.** ECFS standards of care on CFTR-related disorders: identification and care of the disorders. *J Cyst Fibros.* 2024;S1569-1993(24)00037-7.
9. **Ode KL, Chan CL, Granados A, Moheet A, Moran A, Brennan AL.** Cystic fibrosis related diabetes: medical management. *J Cyst Fibros.* 2019;18(2):S10–8.
10. **Betapudi B, Aleem A, Kothadia JP.** Cystic fibrosis and liver disease. [Updated 2023 Jan 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556086/> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556086/> Date last accessed: March 10 2024.
11. **Bone disease in CF clinical care guidelines.** Available at: <https://www.cff.org/managing-cf/bone-disease-and-cf>. Date last accessed: March 12 2024.
12. **CF Trust.** Cystic fibrosis our focus. Cystic fibrosis and bone health. Available at: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2021-01/Cystic%20fibrosis%20and%20bone%20health%20factsheet%20January%202021.pdf>. Date last accessed: March 10 2024.
13. **Salt replacement therapy for children and adolescents with cystic fibrosis.** Available at: https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0027/154917/paeds_saltrplcmnt.pdf Date last accessed: March 10 2024.
14. **Scotet V, Gutierrez H, Farrell PM.** Newborn screening for CF across the globe-where is it worthwhile? *Int J Neonatal Screen.* 2020;6(1):18.
15. **Gokdemir Y, Karadag BT.** Sweat testing and recent advances. *Front Pediatr.* 2021;9:649904.
16. **Milliron B, Henry TS, Veeraghavan S, Little BP.** Bronchiectasis: mechanisms and imaging clues of associated common and uncommon diseases. *Radiographics.* 2015;35(4):1011–30.
17. **Blanchard AC, Waters VJ.** Microbiology of cystic fibrosis airway disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(6):727–36.
18. **Wideman E, Millner L, Sexauer W, Fiel S.** Health status and sociodemographic characteristics of adults receiving a cystic fibrosis diagnosis after age 18 years. *Chest.* 2000;118(2):427–33.
19. **Traeger N, Shi Q, Dozor AJ.** Relationship between sweat chloride, sodium, and age in clinically obtained samples. *J Cyst Fibros.* 2014;13(1):10–4.