

# Vaikų cistinė fibrozė

Valdonė Misevičienė

LSMU MA Vaikų ligų klinika

**Reikšminiai žodžiai:** cistinė fibrozė, vaikai.

**Santrauka.** Straipsnyje apžvelgiami svarbiausi vaikams būdingesni klinikiniai cistinės fibrozės simptomai, ligos eigos ir diagnostikos bei gydymo ypatumai.

Cistinė fibrozė (CF) – dažniausia autosominiu recesyviniu būdu paveldima genetinė liga, kuri lemia didžiulį ja sergančių vaikų ligotumą ir mirštamumą [1, 2].

Prognozuojama CF ligonių gyvenimo trukmė dabar siekia 30–40 metų, tačiau, Europoje atliktų epidemiologinių tyrimų duomenimis, vidutinis Europos Sąjungos piliečių, sergančių CF, amžius yra 16,3 metų (IQR 8,2–24,8), o gyvenančių ne Europos Sąjungos šalyse – 12,1 metų (IQR 6,0–19,2). Vyresni nei 40 metų pacientai sudaro atitinkamai tik 5 ir 2 proc. iš 30 tūkst. visų šiuo metu Europoje registruotų CF ligonių [1, 3]. Todėl būtent vaikų ligų gydytojai privalo neprarasti budrumo ir laiku atpažinti šią ligą bei žinoti bent pagrindinius CF gydymo principus.

## LIGOS PASIREIŠKIMAS IR EIGA

CF esmė – sutrikęs elektrolitų laidumas per sekretinio epitelio ląstelių membraną dėl CFTR baltymo kiekybinio arba funkcinio nepakankamumo, sąlygoto dviejų iš daugiau nei 1 700 CFTR geno mutacijų [4]. Sutirštėjęs egzokrininių liaukų sekretas pažeidžia daugelio organų ir sistemų funkcijas, bet dažniausiai – kvėpavimo ir virškinimo [4, 5, 6].

CFTR geno mutacijų gausa, modifikuojantieji genai ir aplinkos bei įvairūs kiti ne genetiniai veiksniai lemia CF fenotipų įvairovę, skirtingą ligos eigą ir prognozę netgi tas pačias mutacijas turintiems žmonėms. Todėl iki dabar CF tebėra daugiau klinikinė nei genetinė diagnozė, nors CFTR genas atrastas daugiau nei prieš 20 metų [6, 7].

Klasikinė CF daugeliu atvejų lengvai atpažįstama iš klinikinių simptomų ir dažniausiai nustatoma radus dvi CFTR mutacijas bei padidėjusią chloro jonų koncentraciją prakaito (> 60 mmol/l) [5, 6, 8]. Kartais simptomai būna netipiniai, o tyrimų rezultatai – ribiniai, tokiu atveju, jei nenustatyta kitų ligų, klinikinę būklę tenka įvardyti kaip netipinės eigos CF arba kaip su CFTR susijusią paciento būklę ir elgtis taip kaip CF atveju [9].

CF simptomai dažniausiai pasireiškia ankstyvoje

vaikystėje ir ilgainiui progresuoja [1, 2]. Nustatyta, kad beveik trims ketvirtadaliams ligonių pirmieji ligos požymiai pasireiškia iki 6 mėnesių amžiaus, 8,4 proc. – iki metų ir tik nedaugeliui – vyresniame amžiuje. Ligos komplikacijos pradeda ryškėti vėliau – nuo šeštų–dešimtų gyvenimo metų [2, 10].

Kadangi visų sunkiausia yra pagalvoti, kad vaikas gali sirgti CF, daugelyje šalių, ypač ten, kur nėra visuotinės naujagimių patikros (VNP) dėl CF, diagnozė nustatoma pavėluotai [2, 11].

CF vaikui turėtų įtarti gydytojas neonatologas, pirminės sveikatos priežiūros įstaigoje dirbantis gydytojas, gydytojas vaikų pulmonologas, gydytojas vaikų gastroenterologas, gydytojas vaikų chirurgas [5].

## VAIKŲ CF KLINIKINIAI POŽYMIAI

Būdingiausi vaikų CF klinikiniai požymiai [8, 11, 12] yra šie:

- virškinamojo trakto ir mitybos sutrikimai;
- druskos netekimo požymiai;
- lėtinė plaučių ir viršutinių kvėpavimo takų liga.

### Virškinamojo trakto ir mitybos sutrikimai

Dar antenataliniu periodu, tiriant ultragarsu, galima nustatyti hiperechogenišką žarnyną ir ligą patvirtinti atlikus choriono gaurelių biopsiją arba molekulinis genetinius tyrimus [6, 11]. Apie 15–20 proc. vaikų pirmas ligos požymis būna mekonijinis žarnų nepraeinamumas naujagimystėje arba vėliau – tiesiosios žarnos iškritimas bei distalinės žarnyno dalies obstrukcijos sindromas [1, 2, 8]. Neretai tokie naujagimiai išleidžiami iš akušerijos skyrių neatkreipus į pokyčius tinkamo dėmesio, o vėliau juos dažniausiai stebi ir gydo vaikų chirurgai, kuriems nekyla mintis apie galimą CF, kaip pagrindinę minėtų būklių priežastį.

Nepriklausomai nuo vyraujančių ligos simptomų, kasos funkcijos nepakankamumas pasireiškia apie 85 proc. CF sergančių vaikų [9, 11]. Dėl to sutrinka virškinimas, atsiranda malabsorbcijos požymių: hipoproteinemija, fizinės raidos sulėtėjimas, riebaluose tirpių

vitaminų stoka. Ligoniams būdingi nepastovūs, dažnai užkietėję viduriai, gastroezofaginio reflukso ligos požymiai. Vyresniame amžiuje beveik trečdaliui pacientų vystosi endokrininis kasos funkcijos nepakankamumas, jie suserga cukriniu diabetu [8, 11].

Cholestazė ir pirmieji kepenų pažeidimo požymiai taip pat gali prasidėti jau naujagimystėje neaiškios kilmės užsitęsusia gelta, o vėliau, ryškėjant cholestazei, ypač jei liga negydoma arba gydoma netinkamai, atsiranda hepatobiliarinė cirozė, vartų venos hipertenzija [11].

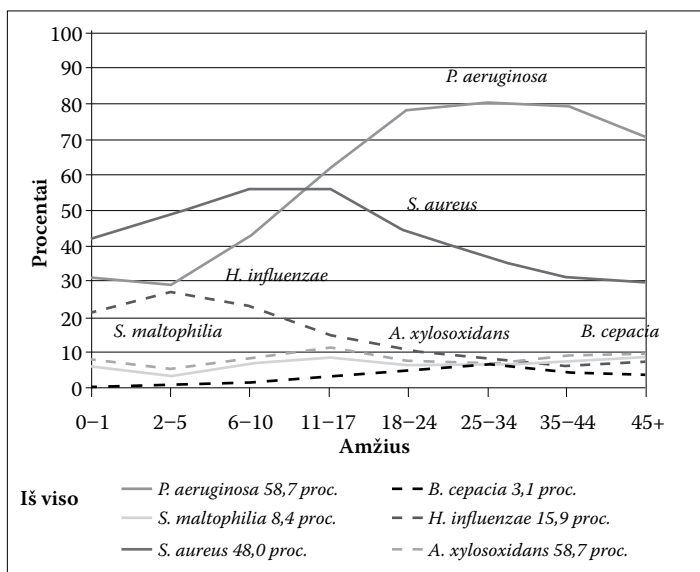
Atsižvelgiant į anksčiau aprašytus sutrikimus, mitybos poreikių užtikrinimas ir tinkamas nuolatinis pakeičiamasis gydymas kasos fermentais tampa kertiniu CF gydymo aspektu, kuris kartais nepelnytai pamiršamas ir apleidžiamas [13].

### Druskų netekimas

Druskų netekimo pirmasis požymis – „sūraus“ vaiko sindromas [5, 11]. Kūdikiai gausiai prakaituoja, o jų prakaitas būna itin sūrus ir jaučiamas netgi vaikų bučiuojant. Kai kada ant odelės susidaro balti druskų kristalėliai, kurie matomi akimis, o sergantys CF vaikai nori valgyti sūriai ir aštriai. Apie tai dažniausiai praneša patys tėvai arba to jų reikia paklausti. Vėliau gali atsirasti elektrolitų pusiausvyros sutrikimų, nustatoma hipochloremija, lėtinė metabolinė alkalozė [2, 8, 12].

### Lėtinė plaučių ir viršutinių kvėpavimo takų liga

Vaikų, kurie gimsta su CF ligą nulemiančiu genetiniu defektu, kvėpavimo takai gyvenimo pradžioje būna švarūs, kvėpavimo organų pažeidimų nėra, o kvėpavimo funkcija normali [11, 14]. Tik vėliau, kai kvėpavimo takus užkemša tirštos gleivės, sutrinka mukociliarinis klirensas ir vietinis imunitetas, atsiranda nuolatinis kvėpavimo takų uždegimas, susidaro palankios sąlygos kartotis ir išlikti infekcijai, progresuoja viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų patologiniai pokyčiai [2, 11, 15, 16].



1 pav. Įvairaus amžiaus CF sergančių pacientų kvėpavimo takuose randamų patogeninių bakterijų dažnumas [2]

Kvėpavimo organų pažeidimo simptomų gali atsirasti jau pirmaisiais gyvenimo mėnesiais, kai vaikas susergera bronchiolitu, bronchitu ar pneumonija, jam kartojasi atkakli sloga, vargina nosies užgulimas. Dažniausiai kartojasi bronchų obstrukcija, sinusitas, otitas, adenoiditas, produktyvus kosulys, o būklę nulemianti priežastis nėra aiški. Respiraciniai simptomai linkę užsitęsti, įprastinis gydymas būna mažai efektyvus. Kartojantis kvėpavimo takų infekcijoms, radiologiniuose plaučių tyrimuose nustatoma progresuojančių intersticinių fibrozinėlių pokyčių, atsiranda bronhektazių. Dėl to vystosi lėtinis kvėpavimo funkcijos nepakankamumas, susiformuoja būgno lazdelių pirštai, atsiranda kitų lėtinės hipoksijos požymių [8, 11].

Kvėpavimo funkcijos tyrimas yra vienas iš pagrindinių kvėpavimo organų būklei ir ligos prognozei įvertinti [2, 5]. Vaikams jis dažniausiai atliekamas tik sulaukus 5–6 metų amžiaus, kai jie sąmoningai gali bendradarbiauti tyrimo metu. Tačiau net ir tada daugeliui ligonių dar nustatoma normali kvėpavimo funkcija, kuri blogėja palaipsniui. Deja, įvairių autorių duomenimis, tai – vėlyvas ligos progresavimo rodiklis [2, 14].

Nustatyta, kad mukociliarinio klirenso indeksas arba radiologiniai pokyčiai kompiuterinėse tomogramose parodo vaikų kvėpavimo organų pažeidimus anksčiau nei kvėpavimo funkcijos rezultatai. Todėl labai svarbu pirmiausia skystinti klampų sekretą bei įvairiomis priemonėmis gerinti bronchų drenažinę funkciją [16, 17, 18].

Kai CF įtariama arba jau patvirtinta, kitas svarbus uždavinys – išsiaiškinti ir nuolat patikslinti kvėpavimo takų infekciją sukėlusius mikroorganizmus, nes sukėlėjai dažniausiai būna specifiniai, per laiką jie kinta, o lėtinės kvėpavimo takų infekcijos nepavyksta išvengti nė vienam šia liga sergančiam pacientui [1, 2, 11, 12]. Mažų vaikų kvėpavimo takuose dažniausiai nustatomos *S. aureus* ir *H. influenzae* bakterijos, vėliau – *P. aeruginosa*, *B. cepacia* ir kitos (1 pav.) [2, 5, 11]. Išskirtinis dėmesys turėtų būti skiriamas *P. aeruginosa* sukeltai kvėpavimo takų infekcijai. Nuolatinė kvėpavimo takų kolonizacija būtent šiomis bakterijomis lemia ankstesnę bronhektazių atsiradimą, prastesnę ir greičiau blogėjančią kvėpavimo funkciją bei trumpesnę gyvenimo trukmę [2, 19, 20]. Jei vaiko fizinė raida atsilieka, minėti pokyčiai būna dar ryškesni (2, 3 pav.) [21, 22].

Epidemiologinių tyrimų rezultatai rodo, kad net trečdaliui CF sergančių vaikų *P. aeruginosa* bakterijų randama dar iki 1–5 metų [2]. Todėl pagrindinis tikslas gydant tokio amžiaus vaikus – nustatyti ir išnaikinti *P. aeruginosa* bei kuo ilgiau išvengti kvėpavimo takų kolonizacijos [2, 5, 13].

Kalbant apie infekcijos patikslinimą vaikams bei medžiagos paėmimą mikrobiologiniam pasėliui, visada lieka daug klausimų. Maži vaikai nemoka atkosėti skreplių, dažnai kosulys būna sausas. Bronchoskopinį tyrimą ne visuomet įmanoma ir reikia atlikti, todėl alternatyva – tepinėlis iš gerklės nuo užpakalinės nosiaryklės sienos arba nosiaryklės išskyrų išsiurbimas [5, 12]. H. J. C. Bonestroo ir kolegų duomenimis,

taip paimtų pasėlių rezultatai dažniau būna teigiami mažiems vaikams arba vyraujant viršutinių kvėpavimo takų simptomams, be to, net 65 proc. tirtų vaikų *P. aeruginosa* išaugo pirmiausia iš viršutinių, o ne apatinių kvėpavimo takų išskyrų [23].

### ANKSTYVOS DIAGNOSTIKOS REIKŠMĖ

Dėl medicinos pažangos ir gerėjančios sveikatos priežiūros CF ligonių gyvenimo trukmė nuolat ilgėja, todėl vis daugiau dėmesio skiriama šių pacientų gyvenimo kokybei, o ne ilgaamžiškumui [1, 2, 12]. Įrodyta, kad būtent anksti nustatyta diagnozė ir anksti suteikta adekvati pagalba vaikystėje – svarbiausias minėtų siekių įgyvendinimo garantas [2, 12, 13].

Visuotinė naujagimių patikra (VNP) dėl CF geriausiai užtikrina ankstyvą ligos diagnostiką, tačiau tokia metodika įdiegta ne visose šalyse [24]. Farrell ir kolegų duomenimis, įvedus VNP dėl CF, laikotarpis, kada dažniausiai diagnozuojama liga, sutrumpėjo nuo 6 mėn. iki 4 sav., dėl to jau naujagimystėje galima užtikrinti tinkamesnę mitybą bei geresnę raidą [11]. Kiti tyrėjai taip pat patvirtino VNP dėl CF pranašumas: geresnę infekcijų kontrolę ir kvėpavimo funkciją, ilgesnę gyvenimo trukmę, mažesnius gydymo kaštus, geresnes pažinimo funkcijas [14, 16, 18, 24].

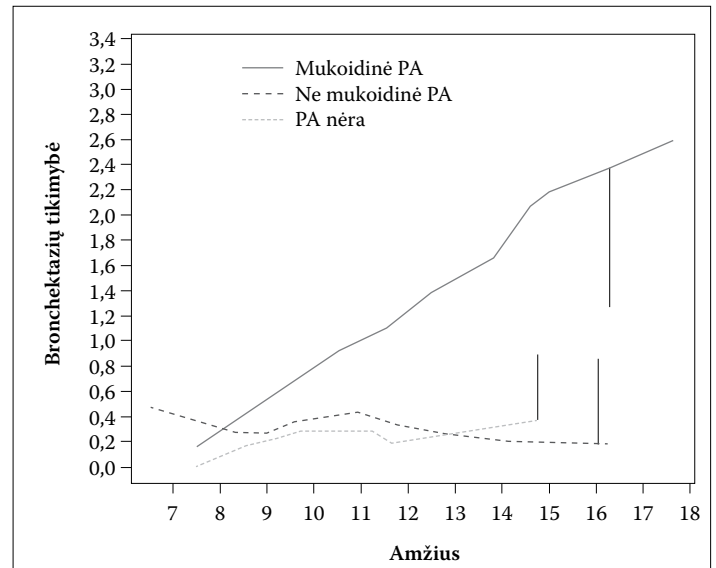
### CF SERGANČIŲ VAIKŲ GYDYMO PRINCIPAI

Pagrindiniai vaikų, sergančių CF, gydymo principai yra šie [12, 13]:

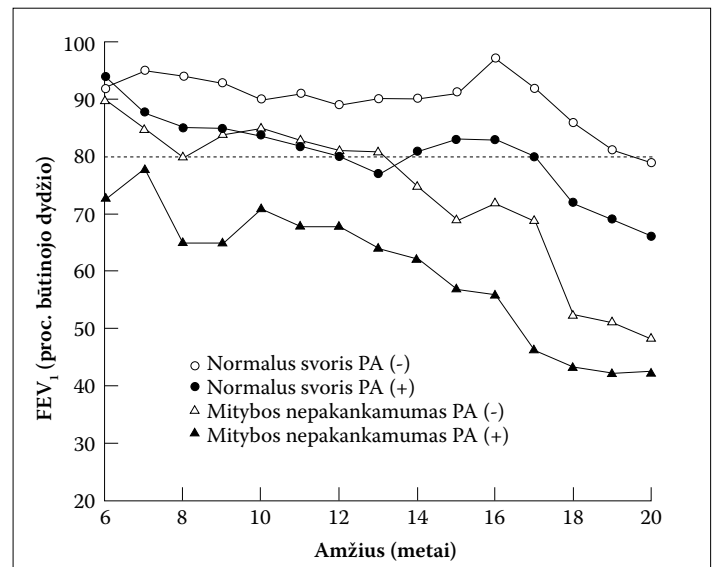
- Pacientus konsultuoti ir gydyti specializuotuose centruose / ligoninėse.
- Užtikrinti normalią vaiko fizinę raidą:
  - tinkama mityba;
  - pakeičiamasis gydymas fermentais;
  - riebaluose tirpių vitaminų vartojimas;
  - maisto papildai.
- Pagerinti bronchų drenažinę funkciją:
  - mukolitikai;
  - broncholitikai;
  - kineziterapija.
- Laiku skirti antimikrobinį gydymą ir vaistų nuo uždegimo.
- Kontroliuoti infekcijų plitimą CF centruose ir už jų ribų.
- Kuo ilgiau išvengti ligos komplikacijų, o joms atsiradus, anksti pastebėti ir gydyti.
- Mokyti šeimas ir skatinti pacientų bendradarbiavimą.

### APIBENDRINIMAS

CF simptomai dažniausiai pasireiškia kūdikystėje ir progresuoja vaikui augant. Daugeliu atveju diagnozę patikslinti nėra sudėtinga. Svarbiausia – ligą įtarti. Virškinimo organų pažeidimas ir kvėpavimo organų būklė, sergant CF, yra labai susiję, todėl svarbu kuo anksčiau koreguoti mitybos sutrikimus ir užtikrinti normalią fizinę raidą. Vaikai kol kas sudaro didžiausią CF ligonių dalį, todėl vaikų ligų gydytojams tenka svarbiausias vaidmuo dia-



2 pav. *P. aeruginosa* infekcijos ir bronhektazių formavimosi ryšys sergant CF [19]



3 pav. CF pacientų mitybos ir lėtinės *P. aeruginosa* infekcijos įtaka kvėpavimo funkcijai [22]

gnozuojant ligą, inicijuojant gydymą ir padedant pamatus geresnei ligos kontrolei bei pacientų, sergančių CF, ilgaamžiškumui. CF gydymas – daug žinių, kantrybės ir kompleksinio požiūrio į pacientą reikalingas darbas, tačiau gydymo sėkmė labai priklauso ir nuo pačių pacientų pastangų bei jų šeimos narių noro bendradarbiauti.

### CYSTIC FIBROSIS IN CHILDREN

#### VALDONĖ MISEVIČIENĖ

DEPARTMENT OF CHILDREN DISEASES  
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

**Keywords:** cystic fibrosis, children.

**Summary.** Peculiarities of clinical view and course of cystic fibrosis in children are overviewed in the article. The main goals in diagnosis and treatment are discussed.