

The background is a vibrant, abstract composition of organic, flowing shapes in shades of yellow, pink, red, orange, and purple. Scattered throughout are numerous blue and pink rings of varying sizes, some with a double-line effect, resembling cells or microscopic structures. The overall style is modern and artistic.

Cistinè fibrozè

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija

Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė, Valdonė Misevičienė, Rasa Ugenskienė,
Astra Vitkauskienė, Aida Žvirblienė, Rūta Rokaitė, Brigita Siparytė-Sinkevičienė,
Kęstutis Malakauskas (redaktorius)

Cistinė fibrozė

Mokomoji knyga

2022
Kaunas

Aprobavo Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos
Medicinos fakulteto taryba ir LSMU leidybos komisija.
Protokolo nr. 16/2022

Recenzantai:

Prof. Skaidrius Miliauskas

Prof. Laimutė Vaidelienė

Šiame leidinyje surinkta ir susisteminta medžiaga yra autorinis darbas, saugomas autoriaus teisės normų. Leidinio medžiagą be leidyklos sutikimo galima naudoti tik Lietuvos Respublikos įstatymų numatytais atvejais, taip pat mokymo tikslais, nurodant leidinį, autorius ir leidyklą. Leidinyje spausdinamos nuotraukos, paveikslai naudojami iš asmeninio archyvo arba jų autoriams leidus.

Knygos viršelio autorė menininkė „Garbanota“.

Leidinio bibliografinė informacija pateikiama Lietuvos nacionalinės Martyno Mažvydo bibliotekos Nacionalinės bibliografijos duomenų banke (NBDB).

© Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija

ISBN 978-609-454-683-9

Turinys

Santrumpos	5
Ižanga	8
Epidemiologija	9
Patogenezė	12
Diagnostika	18
Klinikiniai simptomai, leidžiantys įtarti cistinę fibrozę.....	18
Naujagimių patikra.....	20
Prakaito mėginys.....	20
Genetiniai tyrimai.....	22
Mikrobiologiniai tyrimai.....	24
Plaučių funkcijos tyrimai.....	36
Radiologiniai tyrimai.....	37
Kiti tyrimai.....	43
Cistinės fibrozės diagnostiniai kriterijai ir diagnozės formulavimas.....	44
Su CFTR susijęs metabolinis sindromas	46
Su CFTR susijęs sutrikimas	48
Gydymas	49
Medikamentinis gydymas.....	49
CFTR modulatoriai.....	49
Mukociliarinį klirensą gerinantys vaistai.....	55
Bronchus plečiantys vaistai.....	56
Kasos fermentai.....	57
Priešmikrobiniai vaistai.....	61
Priešuždegiminiai vaistai.....	71
Kiti vaistai.....	71
Nemedikamentinis gydymas.....	72
Reabilitacija.....	74
Fizinė medicina.....	75
Kvėpavimo raumenų treniravimas.....	75
Aktyvūs kvėpavimas.....	75

Autogeninis drenažas	76
Pozicinis bronchų drenažas	77
Krūtinės ląstos perkusija	78
Teigiamo iškvėpimo slėgio taikymas	80
Kosulio stimuliavimas	84
Manualinė ir aukšto dažnio krūtinės ląstos vibracija	85
Kiti bendrą fizinę sveikatą palaikantys fizinės medicinos metodai.....	86
Mityba, maisto papildai.....	91
Vakcinacija.....	110
Pažengusi cistinė fibrozė ir priežiūros principai.....	111
Gydymas deguonimi.....	113
Neinvazinė plaučių ventiliacija.....	115
Komplikacijos ir jų gydymas.....	117
Kvėpavimo organų komplikacijos	117
Virškinimo organų komplikacijos	125
Kitos komplikacijos	139
Vaistų įkvėpimui skirti prietaisai.....	144
Nuolatiniai centrinės venos portiniai kateteriai.....	148
Transplantacija.....	151
Infekcijų kontrolė.....	154
Nevaisingumas, nėštumas, gimdymas.....	156
Medicininės pagalbos organizavimas.....	160
ATMINTINĖ cistine fibroze sergančiam pacientui ir jo artimiesiems.....	162
Pagrindiniai literatūros šaltiniai	164

Santrumpos

ABC baltymai (angl. *ATP-binding cassette transporters*) – pernašos ATPazės

A. fumigatus – *Aspergillus fumigatus*

ALT – alanininė aminotransferazė

AST – asparagininė aminotransferazė

ATP (angl. *adenosine triphosphate*) – adenzino trifosfatas

A. xylooxidans – *Achromobacter xylooxidans*

B. cepacia – *Burkholderia cepacia*

BiPAP (angl. *biphasic positive airway pressure*) – neinvazinės plaučių ventiliacijos režimas, taikant dviejų lygių teigiamą slėgį kvėpavimo takuose

cAMP (angl. *cyclic adenosine monophosphate*) – ciklinis adenzino monofosfatas

CFTR (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) – cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatorius

Cl⁻ – chloro jonas

dl – decilitras

DNR – deoksiribonukleorūgštis

DŽDOS – distalinės žarnyno dalies obstrukcijos sindromas

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

ENaK – epitelio natrio jonų kanalas

EPAP (angl. *expiratory positive airway pressure*) – teigiamas kvėpavimo takų iškvėpimo slėgis

FEV₁ (angl. *forced expiratory volume in 1 second*) – forsuito iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę

FINa – frakcinis natrio išsiskyrimas

FVC (angl. *forced vital capacity*) – forsuoata gyvybinė talpa

GERL – gastroezofaginio refliuksa liga

GGT – gamagliutamilttransferazė

H. influenzae – *Haemophilus influenzae*

Hz – hercas

IgE – imunoglobulinas E

IPAP (angl. *inspiratory positive airway pressure*) – teigiamas kvėpavimo takų įkvėpimo slėgis

IRT – imunoreaktyvus tripsinogenas

JAV – Jungtinės Amerikos Valstijos

kb – kilobazė

kcal – kilokalorija

KMT – kaulų mineralinis tankis

KMI – kūno masės indeksas

KMIp – kūno masės indekso procentilis

KT – kompiuterinė tomografija

kU/l – kilovienetai litre

LCl (angl. *lung clearance index*) – plaučių klirenso indeksas

LSMUL KK – Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos

M. abscessus – *Mycobacterium abscessus*

M. avium – *Mycobacterium avium*

mg – miligramas

ml – mililitras

mmol – milimolis

MRT – magnetinio rezonanso tomografija

M. tuberculosis – *Mycobacterium tuberculosis*

NBD (angl. *nucleotide binding domains*) – nukleotidus sujungiantis domenas

NTM – netuberkuliozės mikobakterijos

ng – nanogramas

Na⁺ – natrio jonas

P_aO₂ (angl. *arterial oxygen partial pressure*) – arterinio kraujo deguonies dalinis (parcialinis) slėgis

P_aCO₂ (angl. *partial pressure of arterial carbon dioxide*) – arterinio kraujo anglies dioksido dalinis (parcialinis) slėgis

P_vCO₂ (angl. *partial pressure of venous carbon dioxide*) – veninio kraujo anglies dioksido dalinis (parcialinis) slėgis

P. aeruginosa – *Pseudomonas aeruginosa*

PGR – polimerazės grandininė reakcija

PKFT – pakaitinė kasos fermentų terapija

proc. – procentas

PVL – Panton-Valentino leukocidinas

R – reguliacinis domenas

RAE – retinolio aktyvumo ekvivalentas

RNR – ribonukleino rūgštis

iRNR – informacinė ribonukleino rūgštis

S_aO₂ (angl. *arterial oxygen saturation*) – arterinio kraujo įsotinimas deguonimi

S. aureus – *Staphylococcus aureus*

S. maltophilia – *Stenotrophomonas maltophilia*

S_pO₂ (angl. *oxygen saturation measured by pulse oximeter*) – kraujo įsotinimas deguonimi, išmatuotas pulsoksimetru

S. pneumonia – *Streptococcus pneumoniae*

spp. – rūšys

TLC (angl. *total lung capacity*) – bendroji plaučių talpa

TMD – transmembraninis domenas

TV – tarptautinis matavimo vienetas

VNR – viršutinė normos riba

μg – mikrogramas

25(OH)D – 25-hidroksi-vitaminas D

Įžanga

Cistinė fibrozė (CF) – tai reta, genetiškai paveldima, visą gyvenimą trunkanti liga. Įprastai diagnozuojama kūdikystėje arba vaikystėje, kiek rečiau – suaugusiojo amžiuje. Dažniausiai pažeidžia plaučius, kasą, galima įvairių kitų organų ir jų sistemų pažeida. Jei anksčiau CF buvo beveik išskirtinai vaikų liga, gerėjant diagnostikos, gydymo galimybėms, ilgėjant išgyvenamumui, kuris atskirose šalyse jau viršija ir 50 metų, vis svarbesnis vaidmuo tenka suaugusiųjų gydytojams specialistams.

Leidinys yra anksčiau publikuotos mokomosios knygos „Suaugusiųjų cistinė fibrozė“ tęsa, šįkart apjungianti tiek vaikus, tiek suaugusius CF sergančius asmenis. Knygoje aprašomi ligos klinikiniai požymiai priklausomai nuo amžiaus grupių, jų eiga, gydymas, tiek medikamentinis, tiek nemedikamentinis, kylančios komplikacijos, jų valdymas ir su tuo susiję nauji gydymo iššūkiai. Neaplenkiamos ir lytiškumo temos, šeimos kūrimo klausimai. Papildomas dėmesys skiriamas pacientų perėjimui iš vaikų į suaugusiųjų amžių, perduodant juos suaugusiųjų gydytojams.

Mokomoji knyga skirta visų specialybių gydytojams, gydytojams rezidentams, asmenims, dirbantiems su CF sergančiais, taip pat medicinos studentams. Tikimės, kad leidinys padės geriau pažinti ligą. Dėkojame visiems, pateikusiesiems arba pateiksiantiems pastabas bei siūlymus tobulinant leidinį.

Autoriai

Epidemiologija

CF serga visų rasių ir etninių grupių žmonės, tiek vyrai, tiek moterys. Vis tik dažniau ši liga nustatoma baltosios rasės atstovams, kas lemia sergamumo skirtumus tarp šalių ir regionų. Naujausi duomenys, gauti apibendrinant naujagimių patikros dėl CF programas, vykdytas daugiau kaip keturis dešimtmečius daugelyje šalių, rodo, kad sergamumas yra mažesnis nei anksčiau. Tai siejama su baltymo CF transmembraninio laidumo regulatoriaus (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) geno mutacijų, susijusių su CF, nešiotojų paieška, gerėjančiomis diagnostikos galimybėmis, švietėjiškumu. Manoma, kad šiuo metu CF paplitimas pasaulyje yra vidutiniškai nuo 1 iš 3000–6000 gyvų gimusių naujagimių, pvz., 1 iš 1353 Airijoje, 1 iš 4500 Vakarų Europoje ir 1 iš 6 000 Šiaurės ir Vidurio Europoje, 1 iš 25 000 Suomijoje (1 pav.). Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) CF kasmet diagnozuojama 1 iš 2500–3500 baltaodžių naujagimių ir žymiai mažiau kitose etninėse grupėse: 1 iš 17 000 juodaodžių naujagimių ir 1 iš 31 000 Azijos amerikiečių naujagimių. Skaičiuojama, kad iš viso visame pasaulyje yra daugiau kaip 160 000 žmonių, sergančių CF, ir, tikėtina, virš 57 000 nedidžiai atvejų. Europos Sąjungoje CF paplitimas siekia 0,737 atvejo 10 000 gyventojų. Higienos instituto duomenimis, 2021 m. Lietuvoje sergančių CF registruotų pacientų buvo 80. Todėl sergančiųjų asmenų skaičius 10 000 gyventojų – 0,29 atvejo.

Daugiau nei 75 proc. sergančiųjų CF liga diagnozuojama iki 2 metų amžiaus, likusi dalis pasireiškia vėlesniame amžiuje. CF gali būti diagnozuojama ir labai garbiame amžiuje (išimtis, galimai dėl „palankių“ mutacijų ir besimptomės arba su mažai simptomų klinikinės CF eigos). Vyriausiam žmogui, kuriam pirmą kartą diagnozuota CF, buvo 82 metai (JAV).

CF yra invalidizuojanti, blogos prognozės liga, nuolat linkusi progresuoti, bloginanti gyvenimo kokybę, ribojanti sergančiojo pasirinkimus tiek kasdienėje veikloje, tiek planuojant šeimos gyvenimą, pasižyminti žymiai sutrumpėjusiu išgyvenamumu. Vis tik pastarųjų keturių dešimtmečių nauja gydymo strategija lėmė žymų CF sergančiųjų asmenų gyvenimo trukmės ilgėjimą. Amžiaus mediana jau siekia 50 metų, nors ligos eigą ir sunkina kylančios komplikacijos. Jei anksčiau su šia liga beveik išimtinai

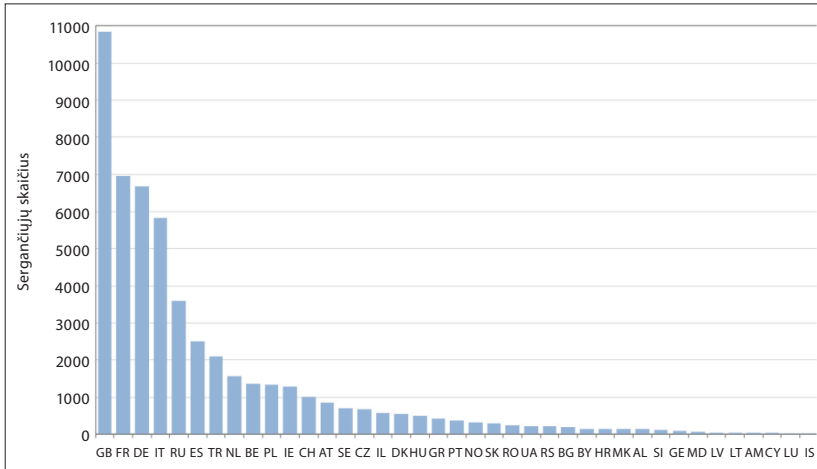
susidurdavo tik vaikų gydytojai, CF jau kurį laiką gerai žinoma ir suaugusiųjų specialistams. Vakarų Europos šalių ir JAV duomenimis, suaugusių pacientų skaičius per paskutinius keturis dešimtmečius padidėjo daugiau nei 400 proc. ir viršija 50 proc. visų CF sergančių pacientų. Kaip rodo Europos cistinės fibrozės draugijos Pacientų registro (angl. *European Cystic Fibrosis Society Patient Registry*, ECFSPR) duomenys, šis augimas turėtų tęstis. Prognozuojama, kad suaugusių pacientų, sergančių CF, skaičius Europoje nuo 2010 m. iki 2025 m. padidės 75 proc.

Nuolat plečiamos gydymo galimybės, gerėjanti CF sergančiųjų priežiūra keičia ligos eigos sampratą. CF fondo (angl. *Cystic Fibrosis Foundation*) Pacientų registro duomenimis, 51 proc. suaugusiųjų, sergančių CF, dirba pilną darbo dieną arba jos dalį, 42 proc. yra susituokę arba gyvena poroje (palikuonių klausimas yra labai jautrus – reikia įvertinti CF perdavimo galimybę), 31 proc. įgiję mokslinius laipsnius. Toks CF pacientų prognozės pagerėjimas nuteikia viltingai.

Svarbus vaidmuo tenka CFTR geno mutacijų, susijusių su CF, nešiotojams. Didžiausias sergamumo CF mažėjimas buvo pastebėtas šalyse, kuriose atliekama prenatalinė arba CFTR mutacijų, susijusių su CF, nešiotojų patikra. Nustatyta, kad CF sukeliančių CFTR geno mutacijų nešiotojais, esamos statistikos duomenimis, tarp europiečių yra 1 iš 29 asmenų, Airijoje – 1 iš 17 asmenų, tarp Afrikos amerikiečių – 1 iš 64, o Azijos amerikiečių – 1 iš 90. Vertinant mažėjantį sergamumą CF, atitinkamai koreguojamas ir nešiotojų dažnis, kuris, manoma, yra 1 iš 28–40.

Retų ligų atvejais yra svarbi jungtinė duomenų analizė. Išsamiausias ir naujausias CF epidemiologinių duomenų rinkinys visoje Europoje yra ECFSPR (www.ecfs.eu). Duomenis registruoti teikia tiek nacionaliniai CF registrai, tiek atskiri CF centrai visoje Europoje. 2020 m. registro duomenų bazėje yra daugiau nei 52 000 CF sergančių žmonių, remiantis 40 dalyvaujančių šalių duomenimis (tarp jų ir Lietuva). Tai unikalus šaltinis, atspindintis CF tikrovę visoje Europoje. Kasmet teikiamos metinės ataskaitos, kurias galima pamatyti tinklalapyje: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports> (prieinami duomenys nuo 2008 m.). Registro veikloje jau nuo 2011 m. dalyvauja Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (LSMUL KK) Suaugusiųjų cistinės fibrozės centras, o nuo 2018 m. pradėta teikti ir vaikų, kurie stebimi ir gydomi LSMUL KK Vaikų lėtinių kvėpavimo organų ligų centre, duomenis. Dalyvavimas registro veikloje labai svarbus, nes liga nėra paplitusi, o apibendrinti įvairių šalių duomenys leidžia gilinti žinias CF srityje, gerinti priežiūros standartus, teikti duomenis epidemiologiniams tyrimams. Apibendrinta registro duomenų analizė suteikia galimybę sveikatos priežiūros specialistams, mokslininkams įžvelgti ir nustatyti naujas ligos vystymosi tendencijas, atpažinti veiksmingiausias gydymo būdus, sudaryti kliniškai pagrįstus naujus tyrimus, kuriais siekiama į gydymo

praktiką įdiegti naujus patogenetiškai veikiančius vaistus. To nebūtų galima atlikti atskiruose specializuotuose centruose dėl nedidelio CF sergančių pacientų skaičiaus. Vienijanti registro veikla praplečia ir bendradarbiavimo su kitais Europoje esančiais CF centrais galimybes, kas svarbu ne tik jungtinei duomenų analizei, tačiau padeda ir CF sergančiųjų judumo po pasaulio šalis klausimais (siekiant užtikrinti savalaikę pagalbą, jeigu tokios prireikia).



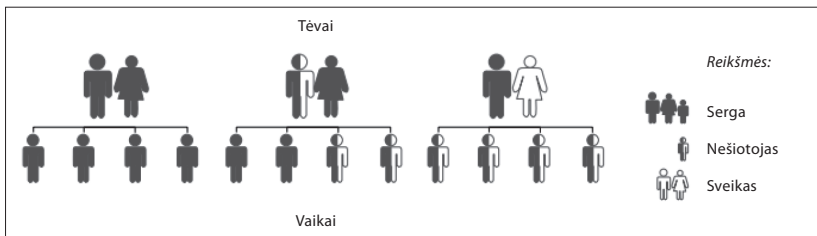
1 pav. Cistinės fibrozės paplitimas Europoje 2020 m.

https://www.ecfs.eu/sites/default/files/ECFSPR_Report_2020_v1.0%20%2807Jun2022%29_website.pdf

GB – Jungtinė Didžiosios Britanijos ir Šiaurės Airijos Karalystė; FR – Prancūzija; DE – Vokietija; IT – Italija; RU – Rusijos Federacija; ES – Ispanija; TR – Turkija; NL – Nyderlandai; BE – Belgija; PL – Lenkija; IE – Airija; CH – Šveicarija; AT – Austrija; SE – Švedija; CZ – Čekija; IL – Izraelis; DK – Danija; HU – Vengrija; GR – Graikija; PT – Portugalija; NO – Norvegija; SK – Slovakija; RO – Rumunija; UA – Ukraina; RS – Serbija; BG – Bulgarija; BY – Baltarusija; HR – Kroatija; MK – Šiaurės Makedonija; AL – Albanija; SI – Slovėnija; GE – Sakartvelas; MD – Moldavija; LV – Latvija; LT – Lietuva; AM – Armėnija; CY – Kipras; LU – Liuksemburgas; IS – Islandija.

Patogenezė

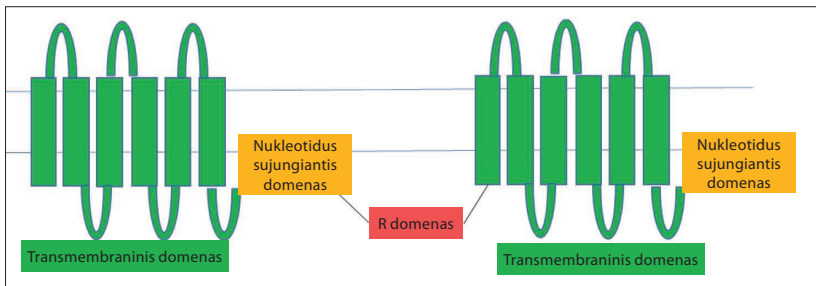
CF yra monogeninė (t. y. nulemta vieno geno) liga, paveldima autosominiu recesyviu būdu. Šios ligos patogenezėje svarbios CFTR geno mutacijos. Ja susergama iš abiejų tėvų paveldėjus po vieną defektyvią CFTR geno kopiją (2 pav.). Sergantiems CF, patogeninio geno mutacijos perdavimo palikuonims tikimybė yra 100 proc., tačiau tai lemia defektyvaus geno mutacijos nešiojimą, o ne pačią ligą. Tokie asmenys neserga CF, neturi jai būdingų klinikinių simptomų, tačiau turi pakitusį CFTR geno alelį vienoje 7 chromosomoje. Jei abu partneriai yra patogeninių geno mutacijų nešiotojai, tuomet tikimybė susilaukti CF sergančio vaiko yra 25 proc. Naujausių tyrimų duomenys rodo, kad nešiotojams galimi su CFTR genu siejami sutrikimai (angl. *CFTR-related disorders*), kurie pasireiškia vieno organo pažeidimu / disfunkcija, nors pacientas neatitinka CF diagnostinių kriterijų (pvz., su CFTR siejamas metabolinis sindromas, izoliuota obstrukcinė azospemija, lėtinis rinosinusitas, lėtinis pankreatitas, plaučių ligos suaugusiesiems).



2 pav. Cistinės fibrozės paveldėjimo schemas, kai bent vienas iš tėvų serga cistine fibroze

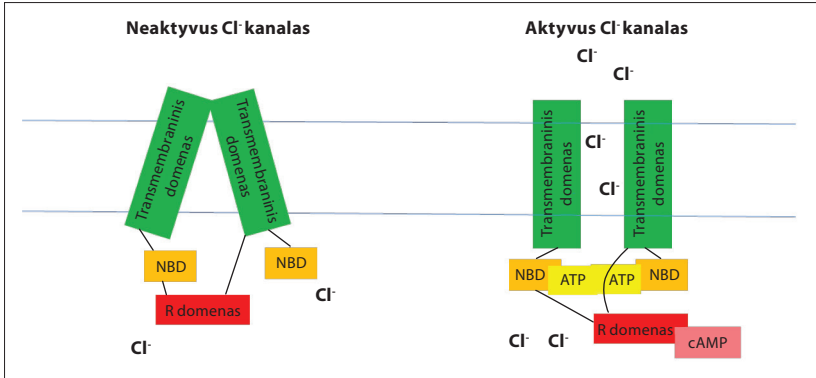
CFTR genas yra lokalizuotas 7 chromosomos ilgajame petyje, 7q31.2 srityje ir apima apie 189 kilobazių (kb) deoksiribonukleorūgšties (DNR) fragmentą, kuriame yra 27 egzoni. CFTR geno promotorius turi kelias skirtingas transkripcijos iniciacijos vietas, kas paaiškina laikui ir audiniui specifinį geno raiškos modelį. Šiame gene yra nustatyta daugiau kaip 2000 mutacijų, kurios skirstomos į 6 klases (1 lentelė).

CFTR genas koduoja to paties pavadinimo CFTR baltymą, priklausantį pernašos ATPazių (angl. *ATP-binding cassette*, ABC) baltymų grupei. CFTR baltymas yra sudarytas iš 1480 aminorūgščių ir yra atsakingas už Cl^- jonų pernašą per ląstelės membraną. CFTR baltymas turi penkis domenus: du nukleotidus sujungiančius domenus (angl. *nucleotide binding domains*, NBD), prie kurių jungiasi adenosino trifosfatas (angl. *adenosine triphosphate*, ATP), du transmembraninius domenus (angl. *transmembrane domains*, TMD), kurie dalyvauja dimerizacijoje ir formuoja Cl^- jonų kanalą, ir vieną reguliacinį domeną (angl. *regulatory domain*, R), atsakingą už šio baltymo aktyvumą (3 pav.). CFTR baltymas yra svarbus ir kitų transmembraninių kanalų, ypač kanalų, reguliuojančių Na^+ (ENaK), bikarbonatų ir kitų jonų bei molekulių transportą, veiklai.



3 pav. CFTR baltymo domenai

CFTR baltymo formuojamas transmembraninis kanalas turi aktyvią ir neaktyvią būseną. Šis Cl^- jonų kanalas aktyvinamas fosforilinant R domeną, kai prie jo prijungiamas ciklinis adenosino monofosfatas (angl. *cyclic adenosine monophosphate*, cAMP). Tai sąlygoja baltymo konformacinius pokyčius ir ATP molekulės prisijungimą prie NBD. Sekančiame etape vyksta TMD dimerizacija ir baltymo konformaciniai pokyčiai, kurie atidaro Cl^- jonų kanalą. Nors CFTR baltymas priklauso ABC transporterių šeimai, jis unikalus tuo, kad atsidarius kanalui vyksta pasyvus Cl^- jonų transportas (nenaudojama ATP energija). Inaktyvuojant kanalo veiklą, svarbi ATP hidrolizė, kuri suardo NBD sąsają. Atsiskyrus NBD, kanalas uždaromas (4 pav.). CFTR baltymo, transmembraninio Cl^- jonų kanalo, veikla yra svarbi epitelinėse ląstelėse, dalyvaujantiose gleivių / sekreto (plaučių, žarnyno, reprodukcinės sistemos), virškinimo fermentų (kasos, kepenų), prakaito, seilių bei ašarų gamyboje.



4 pav. Transmembraninis Cl⁻ jonų kanalas neaktyvioje ir aktyvioje būsenose

cAMP – ciklinis adenoizino monofosfatas; ATP – adenoizino trifosfatas;
NBD – nukleotidus sujungiantis domenas

Esant normaliai CFTR baltymo funkcijai, Cl⁻ jonai per CFTR baltymo suformuotą kanalą gali judėti iš ląstelės. Kartu su Cl⁻ jonais, kurie turi neigiamą krūvį, juda teigiamai įkrauti Na⁺ jonai (per ENaK transmembraninį kanalą). Šis jonų judėjimas sąlygoja vandens molekulių transportą pagal elektrocheminį gradientą iš viduląstelinio į tarpląstelinį tarpą arba į latakines struktūras (prakaito, kasos, tulžies pūslės). Procesas yra labai svarbus ir lemia skysto, neklampaus sekreto susidarymą. Plaučiuose sekretas turi ir apsauginę funkciją. Jis kartu su mikroplaukeliais užtikrina tinkamą mukociliarinį klirensą. Kasoje ir tulžies pūslėje nesutrikusi CFTR veikla lemia normalaus tirštumo sekreto su virškinimo fermentais bei tulžimi susidarymą. Reprodukcinėi sistemai CFTR baltymas yra svarbus spermos ir gimdos kaklelio gleivių konsistencijai. Prakaite yra gausu Cl⁻ ir Na⁺ jonų, kurie, judant prakaitui liaukos latakais, yra reabsorbuojami į tarpląstelinę ertmę ir pakartotinai panaudojami organizmo reikmėms, o kita dalis išskiriama per prakaito liaukų angas odoje.

Dėl patogeninių mutacijų CFTR gene, priklausomai nuo mutacijos klasės, pakinta CFTR baltymo produkcija, struktūra, funkcija ir stabilumas (1 lentelė, 5 pav.). Defektyvus CFTR baltymas neužtikrina tinkamos transmembraninio Cl⁻ kanalo veiklos, todėl ląstelėse padidėja Cl⁻ jonų koncentracija. Nors Na⁺ jonų kanalo veikla nesutrunka, Na⁺ jonai (dėl jonų pusiausvyros) ir vanduo taip pat lieka ląstelėse. Analogiškai galima teigti, kad padidėja natrio ir vandens absorbcija iš spindžių bei sumažėja gleives gaminančių ląstelių periciliariniame skystyje esančio vandens kiekis. Tai turi reikšmės epitelinių ląstelių gaminamam sekretui / gleivėms, kurios tampa labai tirštos ir sunkiai pašalinamos. Sutrikus bikarbonatų jonų pernašai, sumažėja išskiriamų gleivių pH (padidėja rūgštingumas). Tai lemia padidėjusią gleivių precipitaciją ir gleivių

kamščių susidarymą, pažeidžiamos egzokrininių liaukų funkcijos. Todėl sutrinka daugelio organų (kvėpavimo, virškinamojo trakto, urogenitalinės ir kitų organų sistemų) funkcija. Dėl sutirštėjusio sekreto ir lėtesnio jo pašalinimo apatiniuose kvėpavimo takuose atsiranda sekreto sąstovis, sudarantis palankias sąlygas telktis patogeniniams mikroorganizmams, kurie gali sukelti dažnas ir ilgai besitęsiančias kvėpavimo takų infekcijas. Bronchų gleivinė infiltruojama uždegiminėmis ląstelėmis, bakterijos išskiria proteolizinius fermentus, ardančius bronchų jungiamąjį audinį. Atsiranda negrįžtamų struktūrinių kvėpavimo takų pokyčių – virpamojo epitelio pasikeitimas iš plokščiojo į daugiasluoksnį plokščiąjį, fibrozė, formuojasi bronchektazės.

Žarnyne, sumažėjus jonų ir vandens sekrecijai, formuojasi mekoninis žarnų nepraeinamumas, kuris ypatingai būdingas CF sergantiems naujagimiams. Kasos tirštas sekretas dalinai arba visiškai nepatenka į virškinamąjį traktą ir sąlygoja kasos nepakankamumą, vėliau cistų formavimąsi, kasos audinio suardymą, randėjimą, insulino sekrecijos sutrikimą ir antrinę cukrinį diabetą. Tiršta tulžis nepasiekia virškinamojo trakto, užkemša latakus ir gali sukelti kepenų pažeidimų. Moterims, sergančioms CF, yra būdingas dalinai sumažėjęs vaisingumas dėl klampaus gimdos kaklelio sekreto. 97 proc. vyrų, sergančių CF, būdinga obstrukcinė azoospermija dėl neišsivysčiusio / atrofiško sėklinio latakų. Dėl sutrikusios CFTR baltymo veiklos praskaito liaukų latakuose sumažėja Cl^- ir Na^+ reabsorbcija, todėl CF sergančių asmenų išskiriamas prakaitas yra sūrus.

1 lentelė. CFTR geno mutacijų klasės ir jų įtaka baltymo struktūrai bei funkcijai

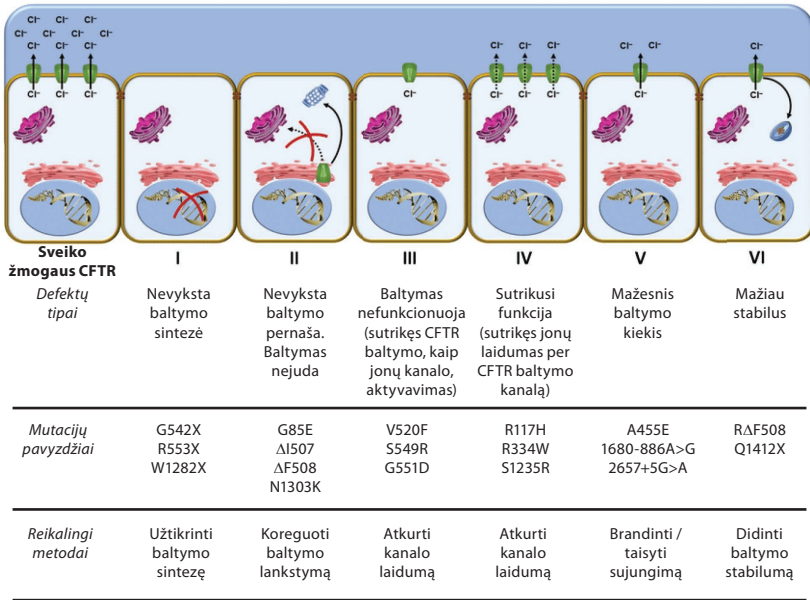
Klasė	Mutacijų klasės pagal poveikį baltymui	Mutacijų pavyzdžiai	Papildoma informacija	Rezultatas
I	Sutrikusi baltymo produkcija (angl. <i>production mutations</i>)	G542X, W1282X, R553X, c.489+1G>T*, 1585-1G>A*	Dėl klaidingos prasmės, rėmelio poslinkio arba sukirpimo mutacijų susidaro ankstyvas stop kodonas, kuris sąlygoja sutrikusį iRNR brendimą ir suardymą	Ląstelių membranoje nėra CFTR baltymo
II	Sutrikęs baltymo brendimas (angl. <i>processing mutations</i>)	F508del, N1303K, I507del	Dėl iškritų (nesukeliančių rėmelio poslinkio) arba pakaitos mutacijų sutrinka baltymo posttranslacinis brendimas, t. y. tretinės struktūros susidarymas ir transportas į ląstelės membraną	Didžioji dalis CFTR baltymo yra suardoma Ląstelės membraną pasiekia tik labai maži baltymo kiekiai

Klasė	Mutacijų klasės pagal poveikį baltymui	Mutacijų pavyzdžiai	Papildoma informacija	Rezultatas
III	Sutrikusi baltymo kaip transmembraninio kanalo funkcija (angl. <i>gating mutations</i>)	G551D, S549N, G1349D	Dėl pakaitos mutacijų sumažėja CFTR transmembraninio baltymo aktyvumas. Baltymas yra ląstelės membranoje, bet jis neveikia tinkamai kaip transmembraninis kanalas. Dauguma mutacijų lokalizuoti NBF (ypač ATP-prijungiančiose srityse) arba R dome-nuose.	CFTR baltymas yra membranoje, bet jis blogai funkcionuoja kaip Cl ⁻ jonų kanalas.
IV	Sutrikęs laidumas (angl. <i>conducting mutations</i>)	R117H, D1152H, R347P	Dėl pakaitos mutacijų sutrinka CFTR transmembraninio kanalo veikla ir sumažėja Cl ⁻ jonų judėjimo greitis bei laikas, kai CFTR kanalas būna aktyvus.	Cl ⁻ jonų kanalas atsidaro ir užsidaro, tačiau Cl ⁻ jonai negali laisvai judėti kanalais dėl sutrikusio jų laidumo.
V	Sumažėjęs funkcionuojančio baltymo kiekis	c.3140-26A>G*, c.3718-2477C>T*	Dėl pakaitos arba sukirpimo mutacijų sumažėja iRNR stabilumas, todėl sintetinama mažiau baltymo.	Gaminamas normalus CFTR baltymas, tačiau mažas jo kiekis pasiekia ląstelės membraną.
VI	Sumažėjęs baltymo stabilumas	c. 120del23*, rF580del**	Dėl pakaitos arba sukirpimo mutacijų sumažėja baltymo stabilumas, todėl membraną pasiekia mažiau baltymo.	Gaminamas normalus CFTR baltymas, tačiau mažas jo kiekis pasiekia ląstelės membraną. Sutrinka ir kitų jonų kanalų veikla.

ATP – adenosino trifosfatas; CFTR – cistinės fibrozės transmembraninį laidumą reguliuojantis baltymas; iRNR – informacinė ribonukleino rūgštis; NBD – nukleotidus sujungiantis domenas; R – reguliacinis domenas.

*NM_000492.3

** r – išgelbėtas, išsaugotas (angl. *retrieval, rescued*) nuo suardymo. F580del priklauso II klasei, nes dėl šios mutacijos didžioji dalis baltymo suardoma, ir VI klasei, nes likęs baltymas pasižymi sumažėjusiu stabilumu.



5 pav. CFTR geno mutacijų klasės

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

Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: Shedding Light on Precision Medicine for Cystic Fibrosis. Front Pharmacol. 2016;7:275.

Diagnostika

Klinikiniai simptomai, leidžiantys įtarti cistinę fibrozę

CF požymiai gali būti nustatomi bet kurio amžiaus žmonėms, nors dažniausiai liga diagnozuojama naujagimystės, kūdikystės arba vaikystės tarpsniu. Suaugusiojo amžiuje liga paprastai nustatoma dėl netipinės ligos eigos, esant neišreikštiems klinikiniam simptomams, nustačius neaiškios kilmės bronchektazes, susidūrus su nevaisingumo problema. Klinikinė išraiška gali būti labai įvairi (priklauso nuo pažeidžiamų organų, kokiame žmogaus gyvenimo tarpsnyje pasireiškė simptomai). Iširti, ar nesergama, reikėtų, jei atsiranda CF būdingų simptomų ir (arba) šia liga serga nors vienas iš brolių / seserų ir (arba) yra teigiamas naujagimių patikros dėl CF rezultatas.

Kliniškai CF įtariama, kai gimus naujagimiui nustatomas mekoninis žarnų nepraeinamumas arba būna gausios, riebios, specifinio kvapo ir išvaizdos (pilkšvos, blizgios, blogai nusiplaunančios, dvokiančios) išmatos, sūrus prakaitas, atsilieka vaiko svorio augimas, gali būti užsitęsusi gelta. Tolesnėje vaiko vystymosi raidoje dažnai kartojasi kvėpavimo takų infekcijos, stebimas lėtas augimas, gali pasireikšti tiesiosios žarnos iškritimų. Jau vaikystėje gali atsirasti sinusitai, nosies polipozė, alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė, žarnų nepraeinamumas. Paauglystėje – užtrunka brendimas. Dažnai įvairiame amžiuje nustatoma bronchų obstrukcija, kuri dar labiau paryškėja pasikartojančių infekcijų metu, o dėl kasos funkcijos nepakankamumo ir malabsorbcijos pacientai, nepriklausomai nuo suvartojamo maisto kiekio ir kaloringumo, nepriauga svorio, jiems gali pasireikšti gastroezofaginis refluksas, pilvo skausmas, diskomfortas arba pilvo pūtimas. Klinikiniame vaizde vyrauja kvėpavimo ir virškinimo sistemų pažeidimas, tačiau dėl sutrikusios elektrolitų pusiausvyros taip pat gali sutrikti širdies veikla (praktikuojant sergantieji CF, palyginus su sveikais žmonėmis, netenka daugiau vandens, druskų – plačiau skyriuje *Kitos komplikacijos*) ir išsivystyti sinusinė tachikardija, ekstrasistolės, net prieširdžių

virpėjimas. CF gali komplikuotis kraujo atkosėjimu, plaučių dalies atelektaze, pneumotoraksu, kvėpavimo nepakankamumu, plautine hipertenzija, epizodiniu ir lėtiniu distalinių žarnų obstrukcijos (nepraeinamumo) sindromu (DŽDOS), 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, osteoporozė ir kt. (apie dažniau pasitaikančias komplikacijas plačiau skyriuje *Komplikacijos*). 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, kūdikystėje arba vaikystėje. Vėlyvą CF diagnostiką lemia neryškūs (lengvi) simptomai. Suaugusiems asmenims aktualia problema tampa išsivystęs su CF susijęs diabetas, nevaisingumas, mėnesinių ciklo sutrikimai, amenorėjos. Tai gali būti pirmieji CF simptomai.

Nebūtinai visi išvardyti ligos požymiai ir komplikacijos pasireiškia sergant CF ir kiekvienam pacientui gali būti skirtingi.

Fenotipiškai dažnai CF sergantys pacientai 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) (6 pav.), ir tai susiję su lėtine infekcija, hipoksemija, ilgesne ligos trukme. Tačiau vien simptomai arba tam tikri požymiai nepagrindžia CF diagnozės, o tik padeda ją įtarti. Diagnozei nustatyti reikalingas detalus klinikinis vertinimas bei papildomi tyrimai.



Nuotrauka iš Pulmonologijos klinikos archyvo; gautas paciento sutikimas

6 pav. Cistine fibroze sergančiam būdinga pirštų ir nagų forma. Būgno lazdelių formą primenantys pirštai ir į laikrodžio stikliuką panašūs nagai

Naujagimių patikra

Daugelyje šalių yra atliekama visuotinė naujagimių patikra, siekiant nustatyti, ar naujagimis neserga CF. Praėjus keletui dienų po gimimo, naujagimių sauso kraujo mėginyje (*Guthrie* kortelės) tiriamas kasos gaminamas imunoreaktyvus tripsinogenas (IRT). Ligos atveju IRT kiekis dažniausiai būna žymiai padidėjęs, todėl gautas rezultatas leidžia anksti atrinkti tuos naujagimius, kuriuos būtina detaliai ištirti dėl CF. Šis naujagimių patikros dėl CF metodas jau taikomas daugelyje šalių, kurios dėl įvairių priežasčių renkasi skirtingus galutinės diagnozės patvirtinimo protokolus. Yra keletas dažniausių naujagimių pakopinio tyrimo protokolų:

- IRT / IRT / DNR – IRT koncentracija matuojama du kartus: 2–5 parą po gimimo ir 2–5 gyvenimo savaitę. Pakartotinį matavimą siūloma atlikti todėl, kad nespecifiškai padidėjusi IRT koncentracija labai sumažėja per pirmąją gyvenimo savaitę. Jei IRT koncentracija ir antrą kartą yra didelė, atliekamas molekulinis genetinis ištyrimas dėl CF. Kai kuriose šalyse atliekamas tik vienas IRT matavimas ir taikomas IRT / DNR algoritmas, jei pirmasis IRT rezultatas viršija didžiausią leistiną normą.
- IRT / prakaito mėginys – pirmiausia atliekamas vienkartinis IRT matavimas, jei reikšmė padidėjusi, atliekamas prakaito mėginys ir tik tada spendžiama dėl molekulinio genetinio tyrimo būtinybės. Prakaito tyrimo nerekomenduojama atlikti anksčiau nei dvi savaitės po gimimo.

Visuotinė naujagimių patikra dėl CF yra veiksmingiausias būdas, leidžiantis anksti įtarti ligą ir laiku nukreipti pacientą specialisto konsultacijai.

Iki šiol Lietuvoje naujagimių patikra dėl CF nebuvo vykdoma, nuo 2023 m. sausio 1 d. ji bus pradėta.

3–5 gyvenimo parą iš naujagimio kulniuko bus paimamas kraujas ir nustačius padidėjusį IRT kiekį, bus kartojamas IRT tyrimas arba bus atliekamas molekulinis genetinis tyrimas dėl dažniausių CFTR geno mutacijų. Taip pat pacientas bus nukreipiamas vaikų pulmonologui ir (arba) genetikui, dirbantiems LSMUL KK arba Vilniaus universiteto Santaros klinikų specializuotuose centruose, konsultacijai dėl tolesnio tyrimo, ilgalaikio stebėjimo ir gydymo.

Prakaito mėginys

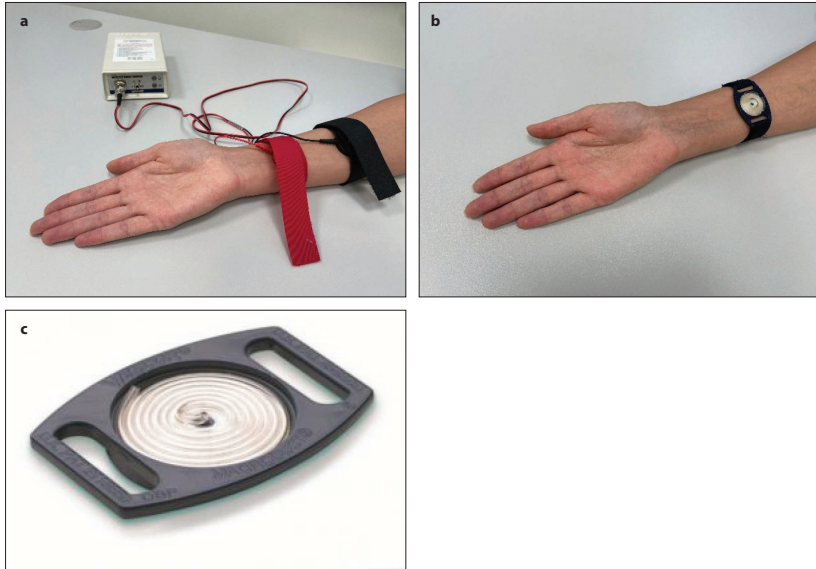
Prakaito mėginys yra paprastas, greitas, neskausmingas, nebrangus ir informatyvus tyrimas, atliekamas tiek vaikams, tiek suaugusiems asmenims. Prakaitas išgaunamas jonoforezės principu stimuliuojant prakaito liaukas: ant dilbio arba šlaunies odos

(kur nėra odos uždegimo, bėrimo, įdrėskimo, įpjovimo arba kitokio odos vientisumo pažeidimo), naudojant pilokarpiną (cheminę medžiagą, skatinančią prakaito susidarymą) ir nestiprią elektros srovę (prie odos pritvirtinant teigiamą ir neigiamą elektrodus pilokarpino įterpimui į odą ir pooodį) (7 pav., a, b). Prakaitas surenkamas (7 pav., c) ir ištiriama jame esančių chloridų koncentracija. Svarbu, kad atlikti kokybišką tyrimą, turi būti pakankamas prakaito kiekis, kuris šiuolaikinių analizatorių pagalba yra labai nedidelis ir siekia 6–10 µl. Manoma, kad naujagimiams prakaito mėginį tikslinga atlikti nuo 10–14 dienų amžiaus, tačiau nereikėtų užrukti su pirmuoju tyrimu ilgiau kaip keturias savaites po gimimo, jei yra teigiamas naujagimių atrankos tyrimas. Prakaito mėginys laikomas teigiamu, jei chloridų koncentracija yra lygi arba viršija 60 mmol/l, jei tarp 30–59 mmol/l – tyrimas vertinamas kaip abejotinas ir kartojamas. Sveikiems asmenims būdinga <30 mmol/l chloridų koncentracija prakaito (yra CFTR mutacijų, susijusių su mažesniu nei 30 mmol/l prakaito tyrimo rezultatu), todėl esant CF būdingiems simptomams arba požymiams, reikėtų spręsti dėl genetinių diagnostinių tyrimų. Amžius chloridų koncentracijos prakaito nekeičia. Prakaito testo rezultatai taip pat nesiskiria peršalus arba susirgus kita ūmine liga. Tačiau chloridų koncentracija prakaito gali padidėti sergant kai kuriomis lėtinėmis ligomis, pvz., atopiniu dermatitu, ektodermine displazija, pseudohipoaldosteronizmu, esant negydomai hipotirozei, I 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. Padidėjusi chloridų koncentracija prakaito gali būti susijusi su įtrogeninėmis priežastimis, tokiomis kaip minerakortikoidų vartojimas, dėl natrio chlorido infuzijų, gydant topiramatu. Pagrindinis klaidingai teigiamų rezultatų mechanizmas daugeliu atvejų lieka nežinomas.

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

Esant būdingiems CF požymiams, ligos diagnozei patvirtinti užtenka dviejų teigiamų prakaito tyrimų, atliktų per vieną mėnesį (jei atmestos kitos galimos klaidingai teigiamą prakaito testo rezultatą lemiančios ligos arba būklės). Vis tik plečiantis CF gydymo galimybėms, genetinis ištyrimas, nustatant konkrečias CFTR geno mutacijas, turi būti atliekamas kiekvienu atveju.

Jei prakaito tyrimo rezultatai neigiami arba abejotini, tačiau įtariama CF, reikalingas genetinis ištyrimas, ieškant CFTR baltymą koduojančio geno mutacijų. CF patvirtinama radus ne mažiau kaip dvi 7 chromosomoje esančias CFTR baltymą koduojančio geno patologines mutacijas. Genetiškai iširti rekomenduojama ir sergančiojo CF vaikus, brolius, seseris.



7 pav. Prakaito mėginys: a) stimuliuojama pilokarpinu jontoforezės metodu; b) prakaito surinkimo „laikrodukas“, dedamas ant odos, prieš tai stimuliuotos pilokarpinu; c) surinktas prakaitas iš „laikroduko“ išspaudžiamas ir tirama chloridų koncentracija (nuotrauka iš Pulmonologijos klinikos archyvo. Gautas paciento sutikimas)

Genetiniai tyrimai

CF diagnostikai svarbu nustatyti CFTR geno mutacijas. CFTR geno sekos analizė leidžia nustatyti 97–98 proc. visų patogeninių sekos mutacijų – pakaitas, trumpas iškritas / intarpus, sukirpimo mutacijas. Likusieji 2–3 proc. yra dideli CFTR geno persitvarkymai, dažniausiai iškritos, kuriems nustatyti naudojami kiti tyrimo metodai.

Dažniausia patogeninė šio geno mutacija yra F508del. Vienam iš dviejų CF sergančių pacientų nustatomas homozigotinis F508del genotipas ir apie 80 proc. turi bent vieną F508del alelį. Atliekant CFTR geno mutacijų analizę, tikslinga atlikti dažniausių patogeninių CFTR geno mutacijų analizę, jei mutacijų nerandama – ir viso CFTR geno sekoskaitą, didelių iškritų / padvigubėjimų nustatymą. Naujos kartos sekoskaita taip pat gali būti naudojama CFTR geno mutacijų tyrimui, tačiau jos panaudojimas yra veiksmingesnis, kai reikia tam pačiam pacientui, diferencijuojant tarp kelių patologijų, atlikti kelių arba keliasdešimties genų sekų analizę. Nustačius

dvi patogenines heterozigotines CFTR geno mutacijas, būtina identifikuoti jų poziciją viena kitos atžvilgiu (*cis* arba *trans*), t. y. įvertinti ar mutacijos yra viename, ar abiejuose aleliuose. Dažniausiai šiam tikslui pasiekti tiriami paciento tėvai. Jei abiem tėvams nustatomas CFTR geno patogeninių mutacijų nešiojimas – pacientui patvirtinama mutacijų transpozicija, sudėtinis heterozigotinis genotipas ir genetinė CF diagnozė.

Tiriant F508del mutacijas, galima naudoti skirtingus molekulinis genetinius tyrimo metodus. Tiriamoji medžiaga yra išgryninta DNR. Vienas iš paprasčiausių F508del tyrimo metodų yra paremtas aleliams specifiška polimerazės grandininė reakcija (PGR) ir fragmentų elektroforetiniu išskirstymu. Tyrimo metu taikant PGR, pagausinami DNR fragmentai (F508del ir normalūs aleliai). Vėliau atliekama kapiliarinė elektroforezė ir analizuojamas fragmentų judrumas, išsiskirstymas elektriniame lauke. F508del geno mutaciją turintis DNR fragmentas dėl 3 bp iškritos yra trumpesnis, todėl juda greičiau. F508del mutacija gali būti nustatyta ir taikant tikro laiko PGR arba kitas metodikas. Nesant galimybių atlikti F508del mutacijos analizę arba trumpinant analizei skirtą laiką, paciento ištyrimas pradedamas nuo dažniausių CFTR mutacijų nustatymo.

Atliekant dažniausių CFTR patogeninių mutacijų analizę, naudojami įvairūs komerciniai rinkiniai arba tyrėjo (angl. *in-house*) sukurti įrankiai, kurių pagalba vienu metu galima analizuoti nuo kelių iki keliasdešimties šio geno mutacijų. Dažniausių mutacijų sąrašas varijuoja priklausomai nuo tiriamos populiacijos. Tarp pasaulyje dažniausių CFTR geno patogeninių mutacijų yra F508del (66 proc.), G542X (2,4 proc.), G551D (1,6 proc.), N1303K (1,3 proc.), W1282X (1,2 proc.) ir kt. Gali būti taikomos įvairios tyrimų metodikos. LSMUL KK Genetikos ir molekulinės medicinos klinikoje dažniausių CFTR geno mutacijų tyrimui naudojama fluorescencinė amplifikacijai atsparių (rezistentiškų) mutacijų analizės sistema. Šio metodo principas yra modifikuota aleliams specifinė PGR. Atliekant šį tyrimą naudojami skirtingi daugybiniai pradmenys, komplementarūs (specifiški) normaliai ir pakitusiai geno sekai. Prisitvirtinus pradmenims pagausinami skirtingo ilgio fragmentai, kurių fluorescencinės žymės ir ilgio vertinimas, vykdant kapiliarinę elektroforezę, leidžia nustatyti CFTR geno mutacijas. Genetikos ir molekulinės medicinos klinikoje atliekant šį tyrimą vienu metu analizuojama 50 CFTR geno patogeninių mutacijų (Elucigene CF-EU2v1 rinkinys). Tiriamų mutacijų sąrašas pateikiamas 2 lentelėje. Naudojant šį rinkinį galima nustatyti F508del, kitas dažnas taškines mutacijas (vieno nukleotido pakaitas, trumpas iškritas, intarpus) bei CFTRdele2,3, didelį patogeninį CFTR geno persitvarkymą, kuriam būdinga 21 kb delecija, apimanti 1–3 intronus.

Esant dideliame CF įtarimui ir nenustačius dažniausių CFTR geno patogeninių mutacijų, arba nustačius tik vieną, yra tikslingas tolesnis paciento ištyrimas, atliekant

viso CFTR geno sekoskaitą. Genetikos ir molekulinės medicinos klinikoje, taikant Sanger sekoskaitos metodą, nuskaitytos CFTR geną kuoduojančios sritys. Sanger sekoskaita susideda iš kelių pagrindinių etapų: tikslinio DNR fragmento pagausinimas atliekant PGR, mėginio išvalymas, sekoskaitos PGR, kapiliarinė elektroforezė, duomenų analizė. Šis sekoskaitos metodas leidžia identifikuoti vieno nukleotido pakaitas ir trumpas iškritas bei intarpus. Naudojant Sanger sekoskaitą, galima nustatyti žinomas ir naujas DNR sekos mutacijas. Atlikus tyrimą būtinas nustatytų DNR mutacijų patogeniškumo įvertinimas.

Stambūs persitvarkymai, t. y. didelės iškritos / padvigubėjimai, dažniausiai tiriami taikant dauginę liguojamų zondų amplifikaciją. Šio metodo principas paremtas specifinių tiriamajai geno sekai zondų prisijungimu, ligavimu ir jų pagausinimu. Dauginės liguojamų zondų amplifikacijos metodo etapai: denatūracija, hibridizacija, ligacija, amplifikacija, fragmentų atskyrimas ir duomenų analizė. Taip pat didelės iškritos / padvigubėjimai gali būti tiriami, taikant tikro laiko PGR, ilgų fragmentų PGR, fluorescencinę amplifikacijai atsparių (rezistentiškų) mutacijų analizės sistemą ir kt. metodus.

2 lentelė. CFTR geno mutacijų, tiriamų LSMUL KK Genetikos ir molekulinės medicinos klinikoje, sąrašas (naudojant Elucigene CF-EU2v1 rinkinį)

CFTRdele2,3	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
394delIT	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

Mikrobiologiniai tyrimai

Kvėpavimo takų infekcijos yra neatsiejamos nuo CF sergančio asmens, kurias gali sąlygoti mišri fakultatyvinių aerobų ir obligatinių anaerobų bakterijų populiacija. Patogenai gali tik kolonizuoti kvėpavimo takus asimptomiškai arba gali sukelti ligos paūmėjimus ir nevaldomą arba sunkiai kontroliuojamą uždegimą, kuris daro įtaką prastėjančiai plaučių funkcijai, sparčiam plaučių pažeidimo progresavimui, sunkesnei ligos eigai, blogėjančiai gyvenimo kokybei ir yra viena dažniausių mirštamumo

priežasčių sergant CF. Pagrindiniai CF patogenai (3 lentelė) turi ryškų genotipinį ir fenotipinį prisitaikymą prie plaučių aplinkos, dėl to kvėpavimo takų infekcijos pradžioje sukelia ligos paūmėjimą, o ilgai gali tapti lėtinės ligos formos priežastimi. Lėtine vadinama infekcija, kai per paskutinius vienerius metus >50 proc. mikrobiologinių pasėlių (kai atlikta ne mažiau kaip keturi), nustatomas konkretus patogenas (modifikuoti Lidso kriterijai). Jei infekcija tampa lėtine, bakterinių patogenų išnaikinti praktiškai neįmanoma, valdomi tik klinikiniai paūmėjusios ligos simptomai.

Pagal CF sergančiojo amžių nustatomas skirtingas izoliuojamų patogenų dažnis (8 pav.). Ankstyvojoje vaikystėje dažniausiai randamas mikroorganizmas yra *Staphylococcus aureus* ir jo paplitimas iki 10 metų amžiaus grupėje yra apie 50 proc. Taip pat dažnai vaikų amžiuje randama ir kapsulės neturinti *Haemophilus influenzae*, kai suaugusiems asmenims nustatoma žymiai rečiau. Pastariesiems pagrindinis ir vienas daugiausia problemų sukeliantis sukėlėjas yra *Pseudomonas aeruginosa*, antrasis pagal dažnumą – *S. aureus*. Gleivės gaminančios *P. aeruginosa* (mukoidinis fenotipas) yra vienas agresyviausių CF patogenų ir yra susijęs su bakterijų mutacijomis, bioplėvelių susidarymu.

Nemažai nustatoma ir kitų patogenų, tik jų pasireiškimo dažnis yra retesnis, nors kai kurios lemia sunkesnę CF eigą – tai *Burkholderia cepacia* komplekso bakterijos, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, ne tuberkuliozinės mikobakterijos (NTM), grybeliai.

3 lentelė. Pagrindiniai sergančiojo cistine fibroze kvėpavimo takų patogenai

Fakultatyvinės aerobinės bakterijos

Staphylococcus aureus (įskaitant ir meticilinui atsparias padermes)

Haemophilus influenzae

Pseudomonas aeruginosa

Burkholderia cepacia komplekso bakterijos

Netuberkuliozės mikobakterijos

Kitos gramneigiamos bakterijos, pvz., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter (Alcaligenes) xylosoxidans*, *Ralstonia*, *Pandoraea*, *Inquilinus*, *Cupriavidus*

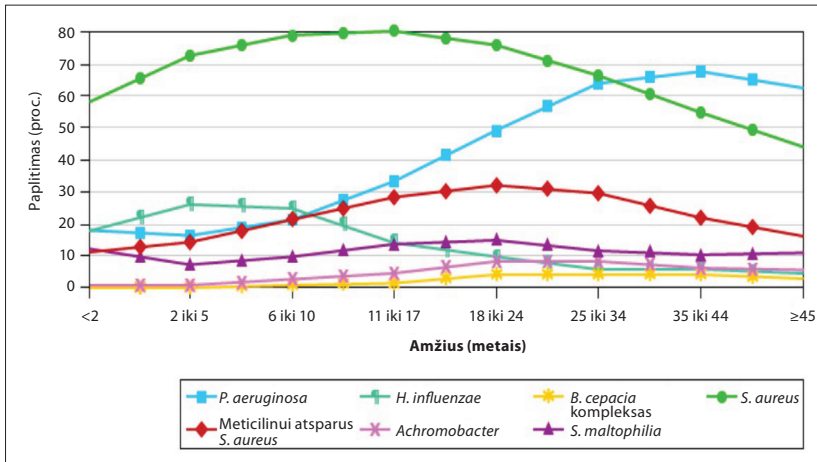
Obligatinės anaerobinės bakterijos

Prevotella, *Peptostreptococcus*, *Actinomyces*, *Veillonella*, *Bacteroides*, *Gemella*, *Propionibacterium*, *Wollinella* spp.

Grybeliai

Aspergillus spp., *Candida* spp., *Scedosporium* spp., *Exophiala dermatitidis*

spp. – rūšys



8 pav. Bakterijų, nustatytų cistine fibroze sergančių pacientų kvėpavimo takų sekrete, paplitimas pagal amžiaus grupę

Paveiksle parodyta kiekvieno mikroorganizmo nustatymo procentinė dalis įvairaus amžiaus grupių cistine fibroze sergantiems pacientams, kurių kiekvienos iš šių bakterijų rūšių kultūros buvo teigiamos per 2019 m. Cistinės fibrozės fondo (angl. *Cystic Fibrosis Foundation*) duomenimis.

Siekiant užtikrinti optimalią CF sergančių pacientų priežiūrą, apsisprendžiant dėl gydymo skyrimo arba siekiant kontroliuoti kvėpavimo takų infekcijas, labai svarbūs mikrobiologiniai tyrimai. Išskirti patogenus ir juos tiksliai nustatyti yra sudėtinga, reikalinga patirtis, selektyvių auginimo terpių konkreitiems patogenams naudojimas, griežtas gairių dėl mikrobiologinių mėginių apdorojimo laboratorinių standartų laikymasis. Tyrimui tinkama tiriamoji medžiaga yra skrepliai, bronchų sekretas arba kiti kūno skysčiai (priklausomai nuo klinikinės situacijos), kurių mikrobiologinis pasėlis vis dar yra pagrindinis tyrimo metodas, leidžiantis identifikuoti CF sergančiojo kvėpavimo takų (arba kitų organų) kolonizuojančius mikroorganizmus arba ligos paūmėjimo sukėlėjus. Tikėtina, kad netolimoje ateityje patogenų nustatymas gali keistis – tobulinami tyrimai, leisiantys nustatyti patogenus pagal jų RNR arba DNR, taip sutrumpinant pasėlių auginimui reikalingą laiką.

Kvėpavimo takų mikrobiologiniams tyrimams rekomenduojama naudoti skreplius (nesant skrepliavimo, vienas iš galimų variantų – skreplių indukcija su hipertoniiniu natrio chlorido tirpalu) arba bronchų išplovą (įprastai paimant fibrobronchoskopijos metu), priklausomai nuo klinikinės situacijos. Tepinėlis iš gerklės paimtas kosint yra abejotinos vertės ir atliekamas ne rutininiais, o labiau išskirtiniais atvejais,

gautus duomenis derinant su klinicine simptomatika. Taip pat šis metodas dažniau naudojamas vaikams. Pabrėžtina, kad tyrimui dėl NTM tepinėlis nėra tinkamas.

Visiems 6 metų ir vyresniems pacientams tikslinga reguliariai (kas 3 mėn. arba dažniau, jei yra indikacijų) atlikti skreplių mikrobiologinį pasėlį, nustatyti patogenus ir jų jautrumą antibiotikams. Ištyrimas dėl NTM – kartą per metus.

Bakterijos plinta oro lašelineiu arba kontaktiniu būdu, todėl CF sergantiems asmenims, jų artimiesiems rekomenduojamos infekcijų prevencijos priemonės (detaliau skyriuje *Infekcijų kontrolė*).

Toliau pateikiama detalesnė informacija apie dažniausius nustatomus patogenus.

Staphylococcus aureus

S. aureus yra gramteigiama, oportunistinė, sferinės formos bakterija, dažniausiai sergant CF kvėpavimo takų sekrete aptinkama kūdikiams ir vaikams. Išlieka reikšmingu patogenu visą pilnametystės laikotarpį. Tai antras pagal dažnį nustatomas patogenas suaugusiems CF sergantiems asmenims. *S. aureus* gali būti meticilinui jautrus arba įgijęs atsparumą (produkuojantis *mecA* geną) – meticilinui atsparus; kaip monoinfekcija ir kaip mišrios infekcijos dalis. Iš CF sergančių pacientų kvėpavimo takų išskirtos *S. aureus* padermės gali turėti keletą virulentiškumo veiksnių: membranas žalojančius toksinus, tokius kaip leukotoksinai, hemolizinais arba Panton-Valentino leukocidinas (PVL). Pastarasis yra citolitinis toksinas, kuris sudaro poras leukocitų membranose ir sukelia ląstelių mirtį. PVL dažniau aptinkamas esant meticilinui atsparioms *S. aureus* padermėms. Paviršiuje esantys veiksniai ir tarpląsteliniai baltymai (baltymas A, kapsulės) gali slopinti fagocitozę, o fermentai, tokie kaip superoksido dismutazė, gali inaktyvuoti neutrofilų kilmės deguonies radikalus ir taip pabloginti įgimtą antimikrobinę apsaugą. Mažų kolonijų *S. aureus* variantai (taip vadinami dėl augimo vaizdo ant kietų mitybos terpių mikrobiologiniame pasėlyje) ilgiau išsilaiko kvėpavimo takuose ir pasižymi didesniu sukibimu su kvėpavimo takų epiteliumu.

Meticilinui atsparios *S. aureus* padermės turi *mecA* geną ir pasižymi atsparumu daugumai β-laktaminių antibiotikų, tačiau dažniausiai yra jautrios vankomicinui. Meticilinui atsparaus *S. aureus* infekcijos paplitimas, sergant CF, per pastarąjį dešimtmetį išaugo. Meticilinui atsparaus *S. aureus* infekcija yra susijusi su dažnesniais intraveninių antibiotikų kursais, dažnesniu hospitalizavimu ir prastesne plaučių funkcija.

Kad tiriamojoje medžiagoje tarp įvairių kolonizuojančių mikroorganizmų būtų lengviau aptikti *S. aureus*, galima naudoti manitolio druskos agarą, kuris yra selektyvi terpė su 7,5 proc. natrio chlorido tirpalu ir antibiotikais, slopinančiu kitų patogenų augimą, o *S. aureus* auga ir sudaro geltonos spalvos kolonijas. Ant kraujo agaro

S. aureus auga aukso spalvos kolonijomis, kurios apsuptos gerai matoma β hemolize, kadangi hemolizuoja kraujo agaro eritrocitus (9 pav.).

S. aureus identifikavimui iš kolonijos gali būti atliekami biocheminiai arba fermentiniai tyrimai, kurie trunka nuo 4 iki 24 valandų, tačiau naujausias masių spektrometrijos metodu paremtas identifikavimo tyrimas, kuris analizuoja mikroorganizmų vidinius baltymus ir šis baltymų raiškos vaizdas (masių spektras) lyginamas su visais platformos biotipavimo etalonų bibliotekoje saugomais mikroorganizmų įrašais, leidžia patikimai identifikuoti sukėlėją per 10 min.



9 pav. *S. aureus* kolonijos ant kraujo agaro

by HansN.

https://bs.m.wikipedia.org/wiki/Datoteka:Staphylococcus_aureus_appearance_on_agar_plates.jpg

a) *S. aureus* po 24 val. inkubacijos ant agaro su 5 proc. avies krauju. Normalus fenotipas yra pilkšvos kolonijos su gelsvu atspalviu, apsuptos hemolizės zonos;

b) *S. aureus* su plačia beta (pilna) hemolizės zona ant kraujo agaro;

c) baltymų toksinai, formuojantys pòras biologinèse membranose. Kadangi šių toksinų aktyvumui tirti dažnai buvo naudojami eritrocitai, kai kurie iš jų dar vadinami hemolizinais. Kai kurios *S. aureus* padėrmės gali gaminti daugiau nei vieną hemoliziną. Paveiksle matomas įvairių hemolizinių poveikių avių eritrocitams. Kolonijas supa visiškòs hemolizės zona, besitęsianti trijose nepilnos avių eritrocitų lizės zonoje.

Pacientams pirmą kartą nustačius *S. aureus* patogeną, siekiama jį išnaikinti (sėkmės atvejai daugiau nei 80 proc. pacientų).

Meticilinui jautrių *S. aureus* padermių sukeltai infekcijai gydyti pirmo pasirinkimo vaistai būtų penicilinazei jautrus β -laktaminis antibiotikas, pvz., penicilinas. Tačiau daugumoje šalių, tarp jų ir Lietuvoje, atsparumas penicilinui yra labai aukštas (>90 proc.), todėl gydymui skiriamas penicilinazei atsparus β -laktaminis antibiotikas, pvz., oksacilinas, flukloksacilinas, arba 1–2 kartos cefalosporinai, arba aminopenicilinai su inhibitoriumi.

Glikopeptidas vankomicinas yra pirmo pasirinkimo vaistas meticiliniui atsparių *S. aureus* padermių sukeltai infekcijai gydyti. Pastarasis slopina peptidoglikano sintezę, tačiau skirtingai nei beta laktaminiai antibiotikai, glikopeptidiniai antibiotikai veikia ir jungiasi prie aminorūgščių ląstelės sienelėje, užkertant kelią peptidoglikano kryžminių jungčių susidarymui. Visais atvejais priešmikrobinis vaistas pasirenkamas priklausomai nuo patogeno vietiskai nustatomų jautrumų ir atsparumų.

Detaliau apie *S. aureus* gydymą skyriuje *Priešmikrobiniai vaistai*.

Pseudomonas aeruginosa

P. aeruginosa infekcija dažnu atveju pasireiškia jau pirmaisiais sergančiojo CF gyvenimo metais. Paplitimas didėja su amžiumi, todėl daugiau nei 60 proc. suaugusiųjų turi lėtinę infekciją. *P. aeruginosa* yra gramneigiama aerobinė lazdelės formos bakterija, neturinti sporų ir galinti judėti dėl viename iš ląstelės polių esančių vienos arba kelių pilių. *P. aeruginosa* turi gana didelį genomą. Atsiradusi genetinė įvairovė ir žinomas prisitaikymas prisideda prie bakterijos gebėjimo sukelti įvairias infekcijas ir išlikti aplinkoje. *P. aeruginosa* yra prigimtinai atsparios daugeliui antibiotikų, gali metabolizuoti įvairius anglies ir azoto šaltinius ir gali augti tik aerobinėje aplinkoje. *P. aeruginosa* turi daugybę virulentiškumo veiksnių, pvz., lipopolisacharidą – endotoksina, piles, išskiria elastazę, fosfolipazę, du stiprius egzotoksinus (egzotoksinas A ir egzofermentas S). Yra mukoidinė (gleiviška) ir nemukoidinė (negleiviška) formos. Nemukoidinė forma yra lengviau valdoma, dažnesniu atveju nustatoma ligos pradžioje, mukoidinė – sunkina ligos eigą (intensyvėja simptomai, būdingas spartesnis plaučių funkcijos prastėjimas, pastebimi pokyčiai plaučių vaizdiniuose tyrimuose, trumpina sergančiojo CF išgyvenamumą), dažniau randama esant lėtinei infekcijai, yra prisitaikiusi išgyventi ir kelianti gydymo iššūkių dėl savo atsparumo priešmikrobiniais vaistams.

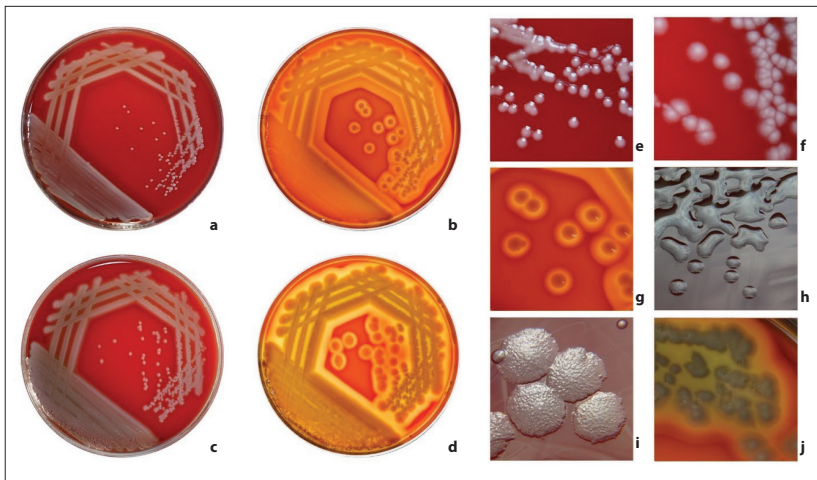
Lėtinės *P. aeruginosa* infekcijos atveju įvyksta nemažai mutacijų, prisidedančių prie bakterijos išlikimo, atsparumo daugeliui vaistų vystymosi. Todėl nustačius *P. aeruginosa* infekciją, svarbu ankstyva eradikacija. Jei kolonizacijai neužkertamas kelias, *P. aeruginosa* įsitvirtina visam laikui ir beveik visada mutuoja į mukoidinę

padermę. Yra duomenų, kad sergant CF, sinergistiškai veikia respiracinis sincitinis virusas ir *P. aeruginosa*. Jaunesniems nei 6 metų vaikams, užsikrėtusiems *P. aeruginosa*, koinfekcija su *S. aureus* turi nepriklausomą ir adityvų poveikį kvėpavimo takų uždegimui (jį intensyvinant).

Maždaug nuo 2003 m. nustatytas kiek sumažėjęs *P. aeruginosa* infekcijos paplitimas sergantiesiems CF ir tai siejama su pagerėjusia infekcijų kontrole ir strategijomis, orientuotomis į ankstyvą patogeno naikinimą.

P. aeruginosa mikrobiologiniame pasėlyje ant kraujo agaro auga kolonijomis, turinčiomis metalinį blizgesį (10 pav.). Kad tiriamojoje medžiagoje tarp įvairių kolonizuojančių mikroorganizmų būtų lengviau aptikti *P. aeruginosa*, naudojamas ir MacConkey agaras. Identifikavimui gali būti naudojamas centrimido agaras.

Tam tikrais atvejais, kai *P. aeruginosa* išskiriama iš nesterilių vietų, gali reikšti kolonizaciją, o ne infekciją, todėl visada svarbu mikrobiologinių tyrimų duomenis derinti su klinikiniais.



10 pav. *P. aeruginosa* augimas ant avies kraujo agaro 37 °C temperatūroje: a, b, c, d po 24 val. ir e, f, g, h – po 48 val.

HansN. CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=86321941>

P. aeruginosa padermės dažnai būna hemolizinės (b, d, g, j; atspindėta + praleidžiama šviesa). i paveiksle parodytas kolonijų vaizdas su į metalą panašiu paviršiumi ir šiek tiek netaisyklingais kraštais. Kapsulinės *P. aeruginosa* padermės gamina gleivines kolonijas (h pav.). Ant įprastinio kraujo agaro tipinė *P. aeruginosa* kolonija yra pigmentuota (pilka / pilkai balta su gelsvu atspalviu nuo žalios iki raudonos arba rudos spalvos). Pigmento gamyba paprastai yra geriau matoma ant skaidrios terpės (pvz., Mueller-Hinton agaro).

- *P. aeruginosa* padermės yra atsparios daugeliui antibiotikų ir geba greitai vystyti naujus atsparumus po nesėkmingo gydymo. Paprastai siekiama skirti tikslinį priešmikrobinį vaistą pagal jautrumus, siekiant išvengti empirinio gydymo. Dėl plačiai paplitusio atsparumo daugeliui įprastų pirmos eilės antibiotikų, priešpseudomoniniai cefalosporinai, karbapenemai, polimiksinai ir pastaruoju metu tigeciklinas buvo laikomi pirmo pasirinkimo vaistais, tačiau yra duomenų ir apie atsparumą šiems vaistams. Nustatyta, kad kombinuotas gydymas yra geriausias būdas gydyti daugeliui vaistų atsparią *P. aeruginosa*. Priešmikrobiniai vaistai, kurie gali būti veiksmingi prieš *P. aeruginosa*, yra šie:
 - Aminoglikozidai (gentamicinas, amikacinas, tobramicinas, bet ne kanamicinas).
 - Chinolonai (ciprofloksacinas, levofloksacinas, bet ne moksifloksacinas).
 - Cefalosporinai (ceftazidimas, cefepimas, cefoperazonas, cefpiromas, ceftobiprolis, bet ne cefuroksimas, cefotaksimas ar ceftriaksonas).
 - Priešpseudomoniniai penicilinai: karboksipenicilinai (karbenicilinas ir tikarcilinas) ir ureidopenicilinai (mezlocilinas, azlocilinas ir piperacilinas). *P. aeruginosa* yra iš esmės atspari visiems kitiems penicilinams.
 - Karbapenemai (meropenemas, imipenemas, doripenemas, bet ne ertapenemas).
 - Polimiksinai (polimiksinas B ir kolistinas).
 - Monobaktamai (aztreonamas).

Kadangi fluorokvinolonai yra viena iš nedaugelio antibiotikų klasių, veiksmingų prieš *P. aeruginosa*, kai kur jų naudojimas yra griežtai ribojamas, siekiant išvengti atsparių padermių išsivystymo.

Detaliau apie *P. aeruginosa* gydymą skyriuje *Priešmikrobiniai vaistai*.

***Burkholderia cepacia* kompleksas**

B. cepacia priskiriama gramneigiamų, katalazę gaminančių, nefermentuojančių laktozės, oportunistinių bakterijų grupei. Yra beveik 20 skirtingų *B. cepacia* kompleksui priklausančių rūšių. Dažniausiai CF sergantiems asmenims aptinkamos šios rūšys:

- *B. cenocepacia*.
- *B. multivorans*.
- *B. vietnamiensis*.
- *B. dolosa*.
- *B. cepacia*.

Tarp skirtingų *B. cepacia* komplekso rūšių kai kurios siejamos su sunkesne eiga, pvz., *B. cenocepacia* ir *B. dolosa*.

Svarbu paminėti ir *B. gladioli*, kuri nepriklauso *B. cepacia* kompleksui, tačiau taip pat gali būti nustatoma sergančiojo CF kvėpavimo takuose.

B. cepacia infekcija gali reikštis įvairiais būdais: 1) be simptomų; 2) greičiau nei įprastai blogėjančia plaučių funkcija (dažniausias variantas); 3) greitai progresuojančiomis, gyvybei grėsmingomis būklėmis. Pastarasis variantas, įprastai lydimas žaibiškai išsivystančios pneumonijos, septicemijos, dar vadinamas *cepacia* sindromu. Esant minėtam sindromui, patogenai linkę išplisti už plaučių ribų. Su *cepacia* sindromu dažniausiai siejama *B. cenocepacia*. *B. cepacia* komplekso bakterijos lemia audringesnį CF sergančiojo organizmo atsaką į naujas infekcijas, intervencines procedūras, pvz., fibrobronchoskopiją.

Esant plaučių transplantacijos poreikiui, dėl aukštų ankstyvo pooperacinio mirštamumo rodiklių, užsikrėtusiųjų *B. cenocepacia* patariama netraukti į transplantacijos laukiančiųjų sąrašus.

Patogeno nustatymui naudojamas BC (*Burkholderia cepacia*) agaras. Kaip alternatyva gali būti naudojamas polimiksino-bacitracino-laktazės agaras.

Burkholderia genčiai priklausančios bakterijos dažnai yra atsparios daugeliui antibiotikų, įskaitant aminoglikozidus, chinolonus, β-laktaminius antibiotikus ir priešmikrobinius peptidus.

Gydymas paprastai sudėtinis, veiksmingi gali būti ceftazidimas, meropenemas, chloramfenikolis ir sulfametoksazolas / trimetoprimas. Nors sulfametoksazolas / trimetoprimas paprastai buvo laikomas pagrindiniu vaistu nuo *B. cepacia*, ceftazidimas ir meropenemas laikomi perspektyviomis alternatyvomis tais atvejais, kai sulfametoksazolo / trimetoprino negalima skirti dėl padidėjusio jautrumo reakcijų, netoleravimo arba atsparumo. Taip pat gali būti veiksmingi naujesni β-laktamo / β-laktamazės inhibitoriaus deriniai, tokie kaip ceftazidimas / avibaktamas arba ceftolozanas / tazobaktamas. *B. cepacia* paprastai yra atspari kolistinui ir aminoglikozidams.

Manoma, kad *B. cepacia* infekcija yra suvaldyta, kai ne mažiau kaip trijuose vienas paskui kitą sekančiuose ne trumpesniu kaip 6–12 mėn. laikotarpiu mikrobiologiniuose pasėliuose *B. cepacia* neišauginama.

Detaliau apie kvėpavimo takų infekcijų gydymą skyriuje *Priešmikrobiniai vaistai*.

Haemophilus influenzae

H. influenzae yra nedidelė, gramneigiama, fakultatyvi anaerobinė bakterija. Tai dažna įvairių invazinių ir neinvazinių bakterinių infekcijų priežastis ir viena iš dažniau nustatomų bakterijų sergančiųjų CF kvėpavimo takų sekrete vaikų amžiuje. Bakterija gali būti randama ir sveikų asmenų kvėpavimo takuose, kaip kolonizantas, tačiau sergant CF – gali sukelti paūmėjimus. *H. influenzae* labiau siejama su ūimomis būklėmis, o ne lėtine infekcija. *H. influenzae* gali ir kolonizuoti sergančiojo CF plaučius,

tam palankias sąlygas sudaro bakterijų prasiskverbimas į epitelio ląsteles. Kai kurios *H. influenzae* turi polisacharidinę kapsulę, priklausomai nuo to, jos yra suskirstytos į šešis serotipus: a, b, c, d, e ir f. Šie serotipai nustatomi naudojant specifinius aglutinacinius serumus. Didžiausias dėmesys telkiamas į b tipo *H. influenzae* dėl fosforibozilribitolfosfato kapsulės, sukeliančios 95 proc. vaikų ir >50 proc. suaugusiųjų invazinių infekcijų.

Pradinis priešmikrobinio vaisto pasirinkimas gydyti *H. influenzae* infekciją yra ampicilinas, o kaip alternatyvus gydymas yra platesnio veikimo spektro cefalosporinas arba chloramfenikolis. β -laktamazės gaminantys *H. influenzae* patogenai turėtų būti gydomi aminopenicilinais su inhibitoriumi, platesnio spektro cefalosporinu, alternatyva – chloramfenikoliu. Atsparumas antibiotikams kelia susirūpinimą, todėl būtina stebėti atsaką ir atitinkamai keisti gydymą.

H. influenzae bakterijų auginimui geriausiai tinka šokolado agaras, pridendant X (hemino) ir V (nikotinamido adenin dinukleotido) faktorius, 37 °C temperatūroje anglies dvideginio praturtintame inkubatoriuje. *H. influenzae* neauga ant kraujo ir MacConkey agaro.

Prieš *H. influenzae* veikia β -laktaminiai antibiotikai (pvz., amoksicilinas, ampicilinas, amoksicilino klavulanatas arba antros ir trečios kartos cefalosporinai), fluorokvinolonai, makrolidai ir tetraciklinai.

Detaliau apie kvėpavimo takų infekcijų gydymą skyriuje *Priešmikrobiniai vaistai*.

Achromobacter rūšys

Achromobacter rūšys yra gramneigiami, judrūs, obligatiniai aerobai, gaminantys oksidazę ir katalazę. Gali judėti dėl žiuželių, kurių turi nuo 1 iki 20. Patogenai priskiriami biochemiškai neaktyvių mikroorganizmų grupei dėl labai riboto poveikio angliavandeniams (geba fermentuoti tik ksilozę, ir tik dalis – gliukozę). Pastarąjį dešimtmetį dažnėja *Achromobacter* rūšies nustatymo sergančiųjų CF kvėpavimo takuose atvejais (artėja prie 10 proc.). Patogeno paplitimo rodiklis skiriasi tarp CF centrų ir labiau siejamas su vyresnio amžiaus pacientais. Labiausiai paplitusi yra *A. xylosoxidans* ir sudaro apie 42–67 proc. nustatomų *Achromobacter* spp. atvejų. Identifikavimas nėra sudėtingas, vis tik gali būti klaidingai laikomas daugeliu vaistų atsparia *P. aeruginosa*. Patogenas auginamas naudojant kraujo agarą, MacConkey agarą, identifikuojamas masių spektrometrijos metodu.

Achromobacter rūšys siejamos su dažnesniais CF paūmėjimais, spartesniu plaučių funkcijos blogėjimu, bronchų obstrukcijos išsivystymu. Taip pat pasižymi atsparumu daugeliu vaistų, greitu naujų atsparumo atvejų vystymusi. Atsižvelgiant į jautrumo *in vitro* tyrimų rezultatus, tikslingas kombinuotas gydymas, skiriant ne mažiau kaip

du priešmikrobinius vaistus. Tiksliniai priešmikrobiniai vaistai prie *Achromobacter* yra sulfametoksazolas / trimetoprimas, ceftazidimas, piperacilinas ir karbapenemai.

Detaliau apie kvėpavimo takų infekcijų gydymą skyriuje *Priešmikrobiniai vaistai*.

Stenotrophomonas maltophilia

S. maltophilia yra gramneigiama, aerobinė, oportunistinė, fermentiškai neaktyvi bakterija. Tai vienintelė *Stenotrophomonas* padermė, kuria gali užsikrėsti žmogus. Būdingas bioplėvelių sudarymas (nustatomas apie 10–20 proc. sergančiųjų CF), dėl ko sunku valdyti šią infekciją ir dažniau randama sunkesnės eigos CF sergantiems asmenims. *S. maltophilia* yra vienas iš dažniausiai nustatomų daugeliui vaistų atsparių mikroorganizmų ir jos paplitimas didėja. Atsparumą β -laktaminiams antibiotikams, karbapenemams ir aztreonamui lemia dvi indukuojamos β -laktamazės: cinko turinti penicilinizė ir cefalosporinazė. Dažniausiai atsparumas aminoglikozidams vystosi, kai bakterijos gamina aminoglikozidus modifikuojančius fermentus, taip pat įvykstant nuo temperatūros priklausomų išorinės membranos lipopolisacharido struktūros pokyčiams.

Neseniai buvo įrodyta, kad lėtinė *S. maltophilia* infekcija yra nepriklausomas CF paūmėjimų, kai reikia stacionarinio gydymo, predikcinis veiksnys ir yra susijusi su padidėjusiu mirštamumu.

S. maltophilia gerai auga ant dažniausiai naudojamų mikrobiologinių terpių, įskaitant kraujo ir MacConkey agarus, bei gali būti patikimai identifikuojama naudojant masių spektrometrijos metodą.

Tikslinis priešmikrobinis vaistas yra sulfametoksazolas / trimetoprimas. Gali būti skiriamas kaip monoterapija ir kaip sudėtinė kombinuoto gydymo dalis. Alternatyvus gydymas galėtų būti levofloksacinu.

Detaliau apie kvėpavimo takų infekcijų gydymą skyriuje *Priešmikrobiniai vaistai*.

Mikobakterinė infekcija

Skaičiuojama daugiau nei 150 netuberkuliozės mikobakterijų (NTM) rūšių ir kiekvienais metais jų aptinkama vis daugiau. NTM yra labai atsparios daugeliui dezinfekavimo priemonių bei išsilaiko esant sudėtingoms aplinkos sąlygoms. Tai oportunistiniai patogenai. Daugelis NTM yra mažiau virulentiški nei *Mycobacterium tuberculosis*. NTM nustatoma apie 10 proc. CF sergančiųjų asmenų. Stebimos atvejų dažnėjimo tendencijos. Kai kurių literatūros šaltinių duomenimis, paplitimas gali siekti iki 23 proc. sergančiųjų. *Mycobacterium abscessus* ir *Mycobacterium avium* komplekso bakterijos aptinkamos dažniausiai. NTM randama 17–23 proc. sergančiųjų CF ir gali sukelti NTM sąlygotą plaučių ligą (ne visi, kuriems nustatoma NTM, suserga

NTM sąlygota plaučių liga). *M. avium* komplekso bakterijos dažniau nustatomos vyresnio amžiaus žmonėms su lengvesnės eigos CF, o *M. abscessus* yra susijęs su labiau pažengusia liga ir greitesniu plaučių funkcijos sumažėjimu.

Siekiant identifikuoti NTM, pirmiausia mėginiai turi būti tinkamai apdorojami dekontaminuojant, siekiant išvengti, kad NTM neužmaskuotų kitų bakterijų arba grybelių augimo. Mėginius rekomenduojama auginti skystoje terpėje automatizuotose sistemose ir kietoje terpėje, tam yra tinkamos Levenšteino–Jenseno (Lowenstein-Jensen) arba agarų pagrindo Middlebrook 7H10 ir 7H11 standžiosios terpės. Nukleorūgščių amplifikacijos metodu galima nustatyti *M. tuberculosis* kompleksą ir daugelį atipinių mikobakterijų tiesiogiai iš apuoštos tiriamosios medžiagos per keletą valandų.

Gydymas apima įvairias schemas, kurios gali skirtis priklausomai nuo sukėlėjo. CF pacientams, turintiems *M. avium* kompleksą, rekomenduojamas gydymas triguba antibiotikų terapija makrolidais, rifampicinu ir etambutoliu. Sergant CF paprastai iš makrolidų pirmumas skiriamas azitromicinui, nes jis yra geriau toleruojamas ir turi mažiau sąveikų su kitais vartojamais vaistais.

Detaliau apie kvėpavimo takų infekcijų gydymą skyriuje *Priešmikrobiniai vaistai*.

Grybelinė infekcija

Aspergillus fumigatus yra labiausiai paplitęs grybelis, išskirtas iš CF kvėpavimo takų mėginių. Yra keletas ligos apraiškų, įskaitant alerginę bronchopulmoninę aspergiliozę (detaliau skyriuje *Komplikacijos*) ir aspergilinį bronchitą. Šių skirtingų sindromų diagnozė ir diferencinė diagnostika prilygsta iššūkiui dėl simptomų ir požymių, susijusių su kitomis įprastomis CF plaučių ligos komplikacijomis, panašumo.

Candida albicans taip pat dažnai išskiriamas grybelis iš CF sergančių pacientų kvėpavimo takų sekreto ir, nors dažnai laikomas kolonizantu, vis tiek siejamas su didesne stacionarinio gydymo rizika ir sumažėjusia plaučių funkcija. Taip pat pasitaiko ir kitų grybelių, įskaitant *Exophiala dermatidis* ir *Scedosporium spp.* Pastarieji siejami su prastėjančia sergančiojo būkle.

Grybelinės infekcijos diagnostika sudėtinga. Kultūrų auginimas yra pagrindinis grybelių išauginimo metodas. Rezultatui įtakos turi vieta, iš kurios imamas mėginys, pvz., *A. fumigatus* dažniau nustatomas bronchoalveoliniame lavaže. Taip pat svarbus mėginio tūris (didesnis tūris siejamas su tikslesniu rezultatu). Tradicinėse mikrobiologiniams pasėliams naudojamose terpėse aptikti grybinę infekciją pavyks ta daug rečiau, nei pasirenkant selektyvią terpę, pvz., Saburo agarą. Naudojami ir molekuliniai metodai, tokie kaip PGR, genetiniai tyrimai.

Grybelinės infekcijos gydymas priešgrybeliniais vaistais skiriasi priklausomai nuo nustatomų grybelių genties ir rūšių. Pavyzdžiui, pagrindinis *Aspergillus spp.* gydymas yra triazolai, įskaitant vorikonazolą, pozakonazolą ir itrakonazolą. Alerginės bronchopulmoninės aspergiliozės gydymas susideda iš gliukokortikoidų ir priešgrybelinio vaisto (pradedant nuo gliukokortikoidų, esant reikalui pridodant itrakonazolą arba vorikonazolą). *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. lusitanae* ir *C. dubliniensis* gydymui skiriamas flukonazolas, kuris neturėtų būti skiriamas *C. krusei* gydyti dėl prigimtinio atsparumo, o gydant *C. glabrata* atsakas priklauso nuo dozės. Šiuo atveju pasirinkimo variantas – kaspofunginas, amfotericinas B.

Detaliau apie kvėpavimo takų infekcijų gydymą skiriuje *Priešmikrobiniai vaistai*.

Plaučių funkcijos tyrimai

CF būdinga bronchų obstrukcija su arba be oro spąstų, bronhektazės, parenchimos fibrozė ir visa tai gali turėti įtakos iškvepiamo oro srauto greičiui, plaučių talpoms ir tūriams bei dujų difuzijai.

Plaučių funkcijai vertinti, sergant CF, dažniausiai atliekama spirometrija. Kiti tyrimai, tokie kaip dujų difuzijos tyrimas, kūno pletizmografija, kvėpavimo raumenų jėgos matavimas, atliekami esant klinikinėms indikacijoms. Vaikai plaučių funkcijos tyrimus paprastai geba atlikti nuo 6 metų amžiaus.

Spirometrija

Spirometrija atliekama siekiant įvertinti CF sergančių asmenų plaučių funkciją, gydymo veiksmingumą ir ligos progresavimą.

Forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁), ir forsutos gyvybinės talpos (angl. *forced vital capacity*, FVC) matavimai atliekami dažniausiai, siekiant įvertinti plaučių funkciją, palyginti jos kitimą dinamikoje. Specifinių spirometrijos pokyčių, sergant CF, neišskiriama. Spirometriniai rodikliai varijuoja ir gali būti nuo normos iki bronchų obstrukcijos ir (arba) plaučių restrikcijos. Obstrukcijos išsivystymas siejamas su kvėpavimo takų spindžių susiaurėjimu tirštomis gleivėmis, kvėpavimo takų struktūros pokyčiais, bronhektazių susidarymu; restrikcija – su fibroziniais ir uždegiminiais plaučių audinio pokyčiais. Sunkesnės eigos metu gali būti nustatomas ir mišrus ventiliacijos sutrikimas.

Rekomenduojama spirometriją atlikti kas 3–6 mėn. Spartesnis plaučių funkcijos kritimas gali padėti prognozuoti artėjantį ligos paūmėjimą arba rodyti sunkėjančią ligos eigą.

Esant bronchų obstrukcijai, tikslinga atlikti bronchų plėtimo mėginį su salbutamoliu, ypač kartojantis dusulio su švokštimu epizodams. Įprastai CF nebūdinga išnykstanti bronchų obstrukcija arba dideli tūrio prieaugiai pavartojus bronchus plečiančio vaisto.

Plaučių funkcijos ištyrimas ir bronchų plėtimo mėginys rekomenduojamas visiems nuo 6 metų amžiaus vaikams. Jei yra galimybės, rekomenduojama iširti plaučių funkciją ir mažesniems pacientams, pvz., taikant oscilometriją.

Plaučių klirenso indekso matavimas

Vaikams, sergantiems CF, anksti atsirandančius plaučių funkcijos sutrikimus galima įvertinti atliekant inertinių dujų (azoto, sieros heksafluorido, helio) iškvėpavimo mėginį, kai tiekiamas 100 proc. deguonis. Tyrimu nustatomas plaučių ventilacijos netolygumas, kurį atspindi išvestinis dydis – plaučių klirenso indeksas (angl. *lung clearance index*, LCI). LCI vertė apskaičiuojama padalinus suminį iškvėptą tūrį (angl. *cumulative expired volume*), kurio reikia pašalinti inertines dujas iš plaučių, iš funkcinės liekamosios talpos (angl. *functional residual capacity*). Tyrimui atlikti nereikia sedacijos arba paciento specialaus bendradarbiavimo, todėl gali būti atliekamas bet kurio amžiaus vaikams. Nustatyta, kad sveikų vaikų LCI vertė įvairiais amžiaus laikotarpiais yra panaši, tačiau sergant CF, reikšmingai yra padidėjusi ir kinta priklausomai nuo ligos progresavimo bei sunkumo laipsnio. Todėl LCI yra svarbus prognostinis ir klinikinės CF eigos vaikams vertinimo rodiklis, atspindintis smulkiausių kvėpavimo takų pažaidą, kol to dar nepavyksta užfiksuoti spirometrijos tyrimu. Kai plaučių funkcija reikšmingai sutrikusi ir FEV_1 yra <80 proc. norminio dydžio, LCI diagnostinė vertė mažėja.

Radiologiniai tyrimai

Radiologiniai tyrimai svarbūs tiek diagnozuojant CF, tiek įtariant paūmėjimą arba komplikacijas, vertinant plaučių struktūrinius pokyčius.

Plaučių radiologiniai tyrimai

Įprastai atliekami tyrimai yra krūtinės ląstos rentgenograma ir krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija (KT).

Vienas dažniausių radinių – storasienės bronchektazės. Kaip taisyklė prasideda nuo cilindrinės formos, ligos eigoje keičiasi iki varikozinių ir cistinių. Būdingi plaučių fibroziniai, retrakiniai pokyčiai. Nors CF pažeidžia abejus plaučius, labiau būdingas

centrinis (parahiliarinis) radiologinių pokyčių pasiskirstymas, daugiau į procesą įtrauktos viršutinės plaučių skiltys ir apatinių skilčių viršūniniai segmentai. Kiti radiologiniai pokyčiai, nustatomi sergant CF, yra hiperinfliacija, konsolidacijos plotai, limfmazgių padidėjimas, pneumotoraksas, plautinė hipertenzija.

Krūtinės ląstos rentgenografija

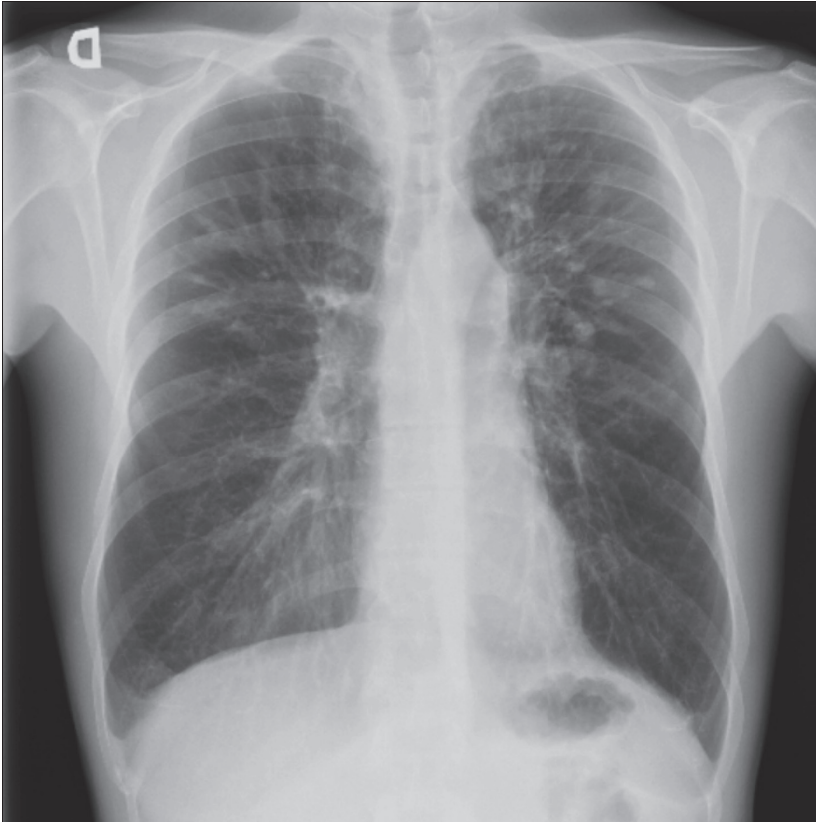
Kasdienėje praktikoje atliekamas pradinis radiologinis tyrimas – krūtinės ląstos rentgenografija (11 pav.). CF pradžioje arba esant lengvai ligos eigai gali nebūti aiškių pokyčių. Hiperinfliacija yra anksčiausiai pastebimas pokytis, kuris iš pradžių yra grįžtamas gydant, bet vėliau tampa nuolatinis. Tai gali būti vienintelė ligos apraiška vaikystėje, tačiau kai kuriais lengvesniais atvejais tai yra vienintelis radiologinis radinys net ir suaugusiesiems. Hiperinfliacija lengvai atpažįstama pagal klasikinį diafragmos suplokštėjimo požymį, padidėjusį retrosterninį oro tarpą ir padidėjusį plaučių oringumą. Kartais sunku atliekant rentgenogramą „oro sąspūstų“ fenomeną nustatyti vyresnio amžiaus pacientams, tačiau jis lengvai atpažįstamas atliekant krūtinės ląstos KT iškvėpimo fazėje.

Rentgenogramoje taip pat gali būti matoma atelektazė, atsirandanti dėl gleivių kamščiu. Ši komplikacija dažniau pasireiškia vaikams nei suaugusiesiems asmenims ir siejama su blogesne ligos prognoze. Būdinga vieta yra dešinio plaučio viršutinė skiltis.

Nepaisant nuolat tarpstančios lėtinės kvėpavimo takų infekcijos, skystis pleuros ertmėje nėra dažnas radinys. Gali būti stebimas pleuros sustorėjimas, tačiau jis geriau įvertinamas atliekant KT nei krūtinės ląstos rentgenogramą. Įvykus pneumotoraksui, rentgenograma dažnu atveju yra pakankamas tyrimas.

Vertinant širdies ir kraujagyslių sistemos pokyčius, širdies šešėlis paprastai atrodo mažas dėl hiperinfliacijos. Gana staigus širdies dydžio padidėjimas, dėl sunkios plautinės širdies paūmėjimo, yra grėsmingas, dažnai gyvybei pavojingas požymis. Dėl plautinės hipertenzijos išsivystymo, kaip vienos iš galimų komplikacijų progresuojant CF, gali būti matomas plaučių arterijų padidėjimas.

Krūtinės ląstos rentgenograma netinkamas tyrimas ankstyviesiems CF pokyčiams nustatyti. Net ir esant normaliai krūtinės ląstos rentgenogramai, atlikus krūtinės ląstos KT, pokyčiai nustatomi 65 proc. pacientų. Su CF susijusios bronchektazės įprastai nustatomos atlikus krūtinės ląstos KT, o rentgenografiškai gali būti matomos tik didelės bronchektazės.



Nuotrauka iš Pulmonologijos klinikos archyvo

11 pav. Sergančiojo cistine fibroze krūtinės ląstos rentgenograma

Abipus plaučiuose, daugiau viršutinėse ir vidurinėse dalyse piešinys deformuotas, bronchių sienelės sustorėjusios, matomos bronhektazės, dalis jų užpildytos turiniu; dinamikoje kairiojo plaučio vidurinėje dalyje gausesnė bronhektaziniai pokyčiai su turiniu bronchuose. Abipus apatinėse plaučių dalyse infiltracinių, židinių pokyčių nematyti. Kairioji šaknis fibrozinė.

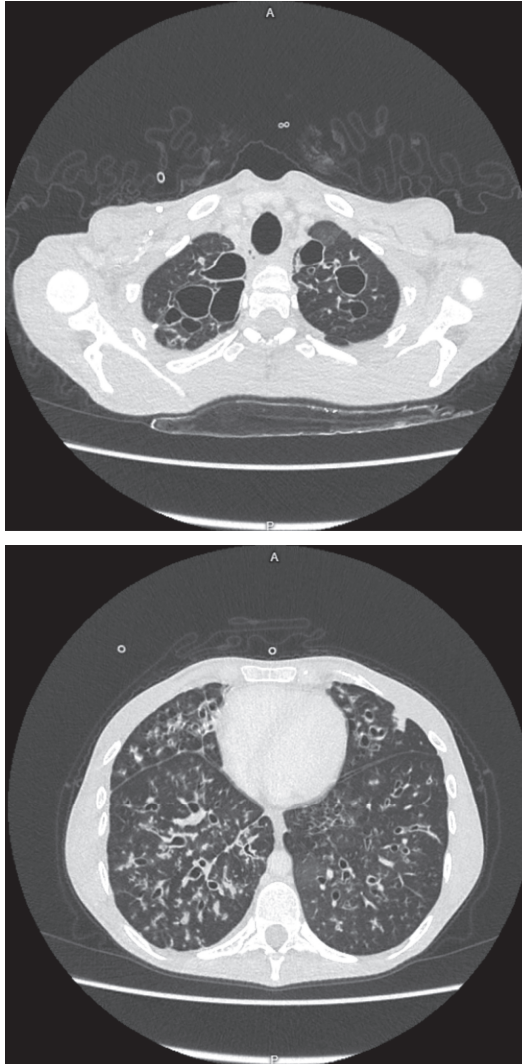
Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija

Krūtinės ląstos KT (12 pav.) yra nepakeičiama, siekiant įvertinti plaučių, kvėpavimo takų struktūrinius pokyčius, stebint CF sergančius pacientus ir vertinant gydymo atsaką, kai to nepavyksta įvertinti atlikus krūtinės ląstos rentgenogramą, taip pat įtariant įvykus komplikacijai. Įprastoje praktikoje krūtinės ląstos KT tenka atlikti kas 6–18 mėn., priklausomai nuo ligos eigos (kaip dažnai atlikti rekomendacijų nėra,

sprendžiama pagal klinikinę eigą, būklės sunkumą). Susidarantys bronchų sekreto kamščiai, mukostazė, yra vienas iš prasidėjusio arba gresiančio ligos paūmėjimo ženklų, todėl, stebint minėtus pokyčius krūtinės ląstos KT tyrime, tikslinga optimizuoti taikomą gydymą ir tam tikrais atvejais gali pavykti užkirsti kelią paūmėjimui.

KT tyrime gali būti stebimos sustorėjusios bronchų sienelės ir (arba) peribronchinis intersticinis audinys (ypač ligos pradžioje), ūminis infekcinis bronchiolitas (taip pat labiau būdinga ligos pradžioje), „sprogstančių pumpurų šakelės“ požymis, centrilobuliniai židiniai, linijiniai išsišakojantys pritemimai (angl. *branching opacity*), atitinkantys bronchų eigą; bronchektazės (gali būti cilindrinės, varikozinės, cistinės, „žiedo su akute“ požymis, dažniau bronchektazės centrinės, viršutinės ir vidurinės dalyse, būdingas simetriškumas), mozaikiniai plaučių oringumo pokyčiai (dėl oro spąstų, geriausiai matomi skenuojant iškvėpimo metu), gleivių kamščiai bronchuose (jei išplečia spindį, pasireiškia pirštų pirštinėje požymiu (angl. *finger in glove*), gali būti V ar Y formos išsišakojimai arba gali imituoti židinius).

KT angiografija įprastai atliekama asmenims, atkosintiems didesnę kiekį kraujo, arba kai kraujo atkosėjimas tęsiasi ilgą laiką ir kai numatoma endovaskulinė intervencija. Šio tyrimo metu įvertinama, ar nėra bronchų arterijų pokyčių, aorto-bronchinių kolateralijų dėl bronchų arterijų aneurizmos arba išsiplėtimo, aktyvaus kraujavimo. Angiografijos metu esant poreikiui galima atlikti ir selektyvią bronchų arterijų embolizaciją.



Nuotrauka iš Pulmonologijos klinikos archyvo

12 pav. Sergančiojo cistine fibroze krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos tyrimas

Dešinėje pleura labiau sustorėjusi. Abipus apikalčiai ertmės. Plaučiuose abipus daugybinės polimorfiškos bronchektazės, jose netolygiai pasiskirstęs turinys. Randami centrolobuliniai židiniai, ypač gausūs dešinio plaučio apatinėje skiltyje. Sumažėjęs oringumas, mukostazė, infekcijos požymiai.

Magnetinio rezonanso tomografija

Magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) vaidmuo, vertinant CF sergančius pacientus, vis dar diskutuojamas. Tyrimo metu gaunami didelės raiškos vaizdai padeda nustatyti įvairaus pobūdžio uždegiminius pokyčius, taip pat ir neišreikštus arba ankstyvuosius. Kontrastinės perfuzijos MRT gali būti naudojama plaučių ir bronchų kraujotakos pokyčiams įvertinti. Vis didesnės vertės įgauna MRT naudojant hiperpolarizuotas dujas plaučių ventilacijos pokyčiams vertinti – nustatytas didelis jautrumas ankstyvajai kvėpavimo takų obstrukcijai įvertinti. Tačiau vertinti bronchų sienelių storį arba bronchų išsiplėtimą, taip pat gleivių kamščius, MRT skiriamoji geba nėra tokia pati kaip KT.

Pilvo organų radiologiniai tyrimai

Sergant CF, apžvalginė pilvo organų rentgenograma naudinga įtariant žarnų nepraeinamumą (naujagimystėje tai gali būti mekoninis žarnų nepraeinamumas, o vėliau, įskaitant ir suaugusiojo amžių, gali pasireikšti bet kurio lygmens žarnų nepraeinamumas). Naujagimių mekoninio žarnų nepraeinamumo atveju yra tikimybė horizontaliuose vaizduose nepamatyti oro skysčio paviršių dėl mekoniumo tvirtumo. Vietoj to, dažnai galima pastebėti burbuliukų atsiradimą dėl distalinės žarnos nepraeinamumo ir oro nebuvimo tiesiojoje žarnoje.

Kasa paprastai yra hiperechogeniška dėl riebalų susikaupimo ir egzokrininės disfunkcijos. Ji mažesnė nei įprastai ir tik retais atvejais gali būti padidėjusi. Taip pat gali būti matoma latakų ektazija, cistos arba daugybiniai kalcifikacijos židiniai.

Vertinant kepenis, dažniausiai pastebima riebalinė infiltracija. Trečdaliui pacientų nustatomos tulžies pūslės anomalijos. Gali būti matoma mikrotulžies pūslė dėl cistinio latakų atrezijos arba obstrukcijos, susidarančios dėl gleivinės hiperplazijos arba tiršto sekreto. Gali būti tulžies pūslės akmenligė, tulžies pūslės latakų akmenligė, tulžies pūslės sienelės sustorėjimas ir drumzlės tulžies pūslėje. Taip pat gali būti nustatomos intrahepatinio tulžies medžio anomalijos, panašios į sklerozuojančio cholangito sutrikimus. Kartais pilvo organų echoskopija padeda diagnozuoti apendikulinę mukocelę.

Sinusų kompiuterinė tomografija

Daugiau nei 90 proc. pacientų, sergančių CF, radiologiniai lėtinio sinusito požymiai rodo, kad sinuso ertmė užpildyta gleivėmis arba polipais (o ne oru). Lėtinis sinusitas dažnai sukelia nepakankamą sinusų išsivystymą. Nepaisant pokyčių sinusuose, daugelis CF sergančių pacientų nejaučia ligos simptomų.

Kiti tyrimai

Nosies potencialų skirtumo ir tiesios žarnos gleivinės bioptato elektrofiziologiniai tyrimo metodai yra papildomi CF diagnostikos būdai, galintys padėti nustatyti funkcinį CFTR kanalo aktyvumą ir patvirtinti CF, ypač netipiniais 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 vos tik jį paėmus, specialioje kameroje, siekiant nustatyti CFTR sukeltą chloridų sekrecijos atsaką į agonistus, kurie padidina intraląstelinį cAMP.

Echokardiografija

Echokardiografija svarbi esant sunkiai CF. Šis metodas gali parodyti įprastą subklinikinę dešiniojo skilvelio disfunkciją, kuri yra susijusi su plaučių ligos sunkumu, su sistolinės ir diastolinės dešiniojo skilvelio funkcijos sutrikimu.

Kraujo tyrimai

Kraujo tyrimai atliekami periodiškai ir priklauso nuo klinikinės situacijos. Įtariant paūmėjimą, svarbu įvertinti uždegiminius kraujo rodiklius, t. y. bendrą kraujo vaizdą, C reaktyvųjį baltymą, kiek rečiau – procalcitoniną. Kadangi CF pažeidžia daugelį organų ir jų sistemų, tikslinga periodiškai įvertinti ir kepenų fermentus, bilirubinus, alfa amilazę, ureminius rodiklius. CF gali komplikuotis širdies nepakankamumu, todėl esant reikalui, atliekamas smegenų natriuretino peptido arba N-terminalinio pro-B natriuretino peptido matavimas. Siekiant vertinti dinamikoje malabsorbcijos sindromą, atliekami alfa amilazės, lipazės išmatose tyrimai. Dėl dažno riebaluose tirpių vitaminų stygiaus, svarbu periodiškai įvertinti ir riebaluose tirpių vitaminų koncentracijas.

Gali būti atliekama daugelis kitų kraujo, imuninių, radiologinių ir instrumentinių tyrimų, jei tam yra indikacijų.

Cistinės fibrozės diagnostiniai kriterijai ir diagnozės formulavimas

CF diagnozė nustatoma remiantis klinikiniais simptomais (turi būti nors vieno organo arba organų sistemos pažaidą atitinkantys simptomai) ir su CFTR geno disfunkcija susijusiais požymiais (padidėjusi chloridų koncentracija prakaitė, dviejų su CF susijusių CFTR geno mutacijų radimas arba nenormalus nosies potencialų skirtumas (4 lentelė)).

4 lentelė. Cistinės fibrozės diagnostiniai kriterijai

Nors vienas iš šių:

Vienas arba daugiau tipinių CF fenotipinių požymių:

- 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

PLIUS bent vienas iš šių, nurodantis CFTR disfunkciją:

Padidėjusi chloridų koncentracija prakaitė

Atskiruose aleliuose nustatytos dvi CFTR geno mutacijos, susijusios su CF

Padidėjęs nosies potencialų skirtumas, būdingas CF

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

Formuluojant CF klinikinę diagnozę, nurodomas vyraujantis pažeidimas – kvėpavimo sistemos arba (ir) virškinamojo trakto. Todėl išskiriama plaučių CF, žarnyno CF, mišri CF.

CF diagnozės formulavimo ir kodavimo pagal Tarptautinės statistinės ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikacijos dešimtąjį pataisytą ir papildytą leidimą „Sisteminis ligų sąrašas“ (Australijos modifikacija, TLK-10-AM) pavyzdžiai:

- Plaučių cistinė fibrozė (lot. *Fibrosis cystica pulmonalis*) (E 84.0).
- Plaučių cistinės fibrozės paūmėjimas. Dešinysis pneumotoraksas. Lėtinio kvėpavimo nepakankamumo paūmėjimas (lot. *Fibrosis cystica pulmonalis exacerbata. Pneumothorax dexter. Insufficiencia pulmonalis chronica exacerbata*) (E 84.0).
- Žarnyno cistinė fibrozė (lot. *Fibrosis cystica intestinalis*) (E 84.1).
- Mišri cistinė fibrozė (lot. *Fibrosis cystica mixta*) (E 84.8).
- Nepatikslinta cistinė fibrozė (lot. *Fibrosis cystica non specificata*) (E 84.9).

Retų ligų kodavimui taikoma ne tik Tarptautinės statistinės ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikacija, bet ir ORPHA kodavimo sistema. Pagal šią sistemą CF kodas (unikalus identifikatorius) yra ORPHA 586.

Su CFTR susijęs metabolinis sindromas

Su CFTR susijęs metabolinis sindromas (termino sinonimas, rekomenduojamas ECFS – „CF patikra teigiama, neaiški diagnozė“) – tai palyginti nauja klinikinė sąvoka, pradėta naudoti esant pažangai naujagimių CF patikroje. Su CFTR susijęs metabolinis sindromas nustatomas asimptotiniams kūdikiams, kai naujagimių CF patikros metu nustatomas teigiamas patikros dėl CF testas (padidėjusi tripsinogeno koncentracija) ir:

- chloridų koncentracija prakaite normali (<30 mmol/l) ir yra dvi CFTR geno mutacijos, iš kurių bent viena nėra priskirta prie CF sukeliančių mutacijų; arba
- chloridų koncentracija prakaite yra tarpinė (30–59 mmol/l) ir nustatoma mažiau nei dvi CF sukeliančios mutacijos.

Pacientams, kuriems nustatomas su CFTR susijęs metabolinis sindromas, yra didesnė kvėpavimo takų, sinusų, žarnyno, kasos arba reprodukcinės sistemos sutrikimų rizika. Kai kuriais atvejais kintantys požymiai ir simptomai, nuolat papildomas už CF išsivystymą atsakingų CFTR geno mutacijų sąrašas arba chloridų koncentracijos prakaite pokyčiai kartotiniuose tyrimuose gali keisti diagnozę iš su CFTR susijusio metabolinio sindromo į CF.

Dažniau pasitaikantys su CFTR susijusio metabolinio sindromo požymiai ir simptomai:

- Nepavyksta priaugti svorio.
- Skystos išmatos, labai daug dujų arba vidurių užkietėjimas, kuris trunka ilgiau nei dvi savaites.
- Intensyvūs pilvo skausmai be kitos paaiškinamos priežasties.
- Kosulys arba švokštimas, trunkantis ilgiau nei dvi savaites.

Kūdikiai nustačius su CFTR susijusį metabolinį sindromą, būklę iki 2 mėn. amžiaus turi įvertinti CF srityje dirbantis gydytojas specialistas. Per pirmuosius gyvenimo metus tokios konsultacijos turi būti ne mažiau kaip dvi.

Kūdikiams, kurių pradinė chloridų koncentracija prakaitu yra tarpinė (30–59 mmol/l), prakaito tyrimas kartojamas iki sueinant 2 mėn. amžiui. Jei chloridų koncentracija prakaitu pakartotinai nustatoma kaip ribinė, rekomenduojama išplėstinė CFTR mutacijų analizė. Trečiąjį prakaito tyrimą rekomenduojamas kartoti apie 6 mėn. amžiaus. Jei simptomų nėra, vėliau CF gydytojas specialistas pacientą 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. Pirminio vizito metu surenkama detali anamnezė, atliekamas objektyvus tyrimas, įvertinama kasos funkcija ir atliekamas burnaryklės sekreto tepinėlis (mikrobiologinis tyrimas). Jei randama *P. aeruginosa* ir yra klinikinių simptomų, gydoma kaip *P. aeruginosa* infekcija, sergant CF.

Rutiniškai specializuoti detalūs tyrimai, tokie kaip krūtinės ląstos KT, fibrobronchoskopija ir kiti, neatliekami.

Kvėpavimo takų sekreto evakuaciją skatinantys pratimai ir priemonės svarstomos tik tada, jei yra nustatytas su CFTR susijęs metabolinis sindromas ir jei yra klinikinių arba radiologinių plaučių ligos požymių.

Kasos funkcijos būklė, atliekant elastazės koncentracijos išmatose tyrimą, kartotinai 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 su CFTR susijusiu metaboliniu sindromu turėtų būti stebimas CF gydytojų specialistų bent iki 6 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. Įgimtas *vas deferens* nebuvimas yra labiausiai apibūdinamas iš šių sutrikimų, kai 80 proc. paveiktų asmenų turi CFTR geno mutacijų ir tai sudaro 1–5 proc. vyrų nevaisingumo priežasčių. Asmenys, sergantys pankreatitu, pasikartojančiu sinusitu arba bronchitu, taip pat turi didesnę CFTR geno mutacijų dažnį, palyginti su bendra populiacija.

Tokiems pacientams atliekant tyrimus galima nustatyti tik vieną ligą sukeliančią CFTR mutaciją ir tarpines chloridų koncentracijos prakaito reikšmes. Norint patvirtinti, kad nėra dviejų ligą sukeliančių mutacijų, šiems pacientams turi būti atliktas viso CFTR geno sekvenavimas, įskaitant genų dubliavimo arba delecijos įvertinimą. Su CFTR susijusį sutrikimą turintys asmenys turėtų būti periodiškai stebimi dėl naujų klinikinių apraiškų, joms atsiradus, pakartotinai konsultuojami gydytojų genetikų.

Gydymas

CF gydymas susideda tiek iš medikamentinio, tiek iš nemedikamentinio gydymo, kurių kiekvienas yra labai svarbus, siekiant gerų gydymo rezultatų.

Medikamentinis gydymas

Medikamentinis gydymas, kaip ir fizinė medicina, CF sergančiam asmeniui yra neatsiejama kasdienos dalis. Jei infekcijos gydymas dažnam nėra nuolatinis, tai be atsikosėjimą lengvinančių, virškinimą gerinančių vaistų neapsieinama. Priklausomai nuo ligos išraiškos gydymas papildomas ir kitų grupių vaistais.

CF gydyti skiriami šių grupių vaistai:

- 1) CFTR modulatoriai.
- 2) Bronchų sekreto evakuaciją gerinantys vaistai.
- 3) Bronchus plečiantys vaistai.
- 4) Kasos fermentai.
- 5) Priešmikrobiniai vaistai.
- 6) Priešuždegiminiai vaistai.
- 7) Kiti vaistai (insulinas, bisfosfonatai ir kt.).

CFTR modulatoriai

Vyksta intensyvūs tyrimai, siekiant sukurti vaistus, moduluojančius sutrikusias CFTR baltymo funkcijas. 2012 m. klinikinei praktikai buvo aprobuotas ivakaftoras (Kalydeco™), skirtas gydyti G551D mutacijos sukeltai CF (šią mutaciją turi iki 5 proc. sergančiųjų CF). Ivakaftoras yra selektyvus CFTR baltymo stimulatorius, kuris pailgina aktyvintų CFTR kanalų, esančių ląstelės paviršiuje, atsidarymo laiką, taip pagerindamas chloro jonų pernašą. Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad ivakaftoras

ne tik pagerina sergančiųjų plaučių funkciją, retina ligos paūmėjimus, bet ir žymiai sumažina chloridų koncentraciją prakaitu. Toliau vykdant klinikinius tyrimus, sukurti vaistai pacientams, turintiems dažniausią CFTR geno mutaciją – F508del. Tyrimai vykdomi nuolatos, siekiant padėti ir kitas CFTR mutacijas turintiems asmenims. Neabejojama, kad ateityje sergančiųjų CF gydymas bus individualizuotas, paremtas nustatytomis CFTR geno mutacijomis.

Nuo CFTR geno atradimo 1989 m. buvo dedamos didelės pastangos kuriant vaistus, veikiančius CF patogenetinius mechanizmus, taip moduluojant pagrindinius CFTR mutacijų sukeltus sutrikimus. CFTR moduliatorių sukūrimas ir įdiegimas į klinikinę praktiką sukėlė CF gydymo perversmą. Šie vaistai gali sustiprinti arba net atkurti specifinių CF sukeliančių mutacijų funkcinę išraišką (esant sutrikusiai baltymo raiškai, funkcijai, stabilumui arba esant pokyčių deriniui). CFTR modulatoriai skirstomi į penkias pagrindines grupes, atsižvelgiant į jų poveikį CFTR:

- Potenciatoriai (angl. *potentiators*) – kanalų blokavimo ir laidumo atkūrimas. Tai junginiai, kurie atkuria arba net padidina kanalo atsivėrimo tikimybę, taip sudarydami sąlygas judėti per kanalus nuo CFTR priklausomiems anijonams.
- Korektoriai (angl. *correctors*) – tai junginiai, dalyvaujantys lankstant, apdorojant ir perduodant mutavusį CFTR baltymą į plazminę membraną. Nors šie junginiai gali veikti pagal skirtingus mechanizmus, paprastai jie sustiprina baltymų konformacinį stabilumą jų lankstymo endoplazminiame tinkle proceso metu.
- Stabilizatoriai (angl. *stabilizers*) – tai junginiai, kurie pritvirtina CFTR baltymą prie plazminės membranos ir taip užkerta kelią lizosomoms jį pašalinti ir suskaidyti.
- Nuskaitytojai (angl. *read-through*) – dalyvuoja baltymų sintezės procesuose. Tai junginiai, kurie indukuoja ribosomas perskaityti priešlaikinio nutraukimo kodoną, sudarant sąlygas įtraukti svetimą aminorūgštį ir tęsti baltymo sintezę.
- Stiprintuvai (angl. *amplifiers*) – tai junginiai, kurie padidina CFTR mRNR raišką ir, atitinkamai, CFTR baltymo biosintezę.

Kadangi skirtingos mutacijos sukelia skirtingus baltymo defektus, iki šiol sukurti vaistai yra veiksmingi tik žmonėms, turintiems specifinių CFTR geno mutacijų. Žmonėms, turintiems tam tikrą CFTR geno mutacijų, yra keturi CFTR modulatoriai:

- Ivakaftoras (Kalydeco®).
- Lumakaftoras / ivakaftoras (Orkambi®).
- Tezakftoras / ivakaftoras (Europoje – Symkevi®, JAV – Symdeko®).
- Eleksakaftoras / tezakaftoras / ivakaftoras (Europoje – Kaftrio®, JAV – Trikafta®).

Ivakaftoras (Kalydeco®)

Vaistas skirtas žmonėms, sergantiems CF ir turintiems sutrikusią CFTR baltymo kaip transmembraninio kanalo funkciją (III klasės mutacija), kai „vartai“ į chloro jonų kanalą ląstelės paviršiuje yra užrakinti. Ivakaftoras yra CFTR modulatorius, žinomas kaip stipriklis, jungiasi prie defektyvaus baltymo ląstelės paviršiuje ir atidaro chloro jonų kanalą (laiko vartus atvirus), kad galėtų judėti chloro jonai ir reguliuoti skysčių kiekį ląstelės paviršiuje. Kaip monoterapija gali būti skiriama 6 metų ir vyresniems pacientams, sveriantiems 25 kg arba daugiau, sergantiems CF ir turintiems nustatytą nors vieną iš sekančių CFTR geno III klasės mutacijų: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N arba S549R, arba iš IV klasės mutacijų R117H (lemia sutrikusią CFTR transmembraninio kanalo veiklą ir sumažėjusį Cl⁻ jonų judėjimo greitį bei laiką, kai CFTR kanalas būna aktyvus) (5 lentelė).

5 lentelė. CFTR geno mutacijos, kurioms esant veiksmingas ivakaftoras (Kalydeco®)

711+3A→G*	F311del	I148T	R75Q	S589N
2789+5G→A*	F311L	I175V	R117C*	S737F
3272-26A→G*	F508C	I807M	R117G	S945L*
3849+10kbC→T*	F508C; D1251N [†]	I1027T	R117H*	S977F*
A120T	F1052V	I1139V	R117L	S1159F
A234D	F1074L	K1060T	R117P	S1159P
A349V	G178E	L206W*	R170H	S1251N*
A455E*	G178R*	L320V	R347H*	S1255P*
A1067T	G194R	L967S	R347L	T338I
D110E	G314E	L997F	R352Q*	T1053I
D110H	G551D*	L1480P	R553Q	V232D
D192G	G551S*	M152V	R668C	V562I
D579G*	G576A	M952T	R792G	V754M
D924N	G970D	M952T	R933G	V1293G
D1152H*	G1069R	P67L*	R1070Q	W1282R
D1270N	G1244E*	Q237E	R1070W*	Y1014C
E56K	G1249R	Q237H	R1162L	Y1032C
E193K	G1349D*	Q359R	R1283M	
E822K	H939R	Q1291R	S549N*	
E831X*	H1375P	R74W	S549R*	

* Yra klinikiniai duomenys;

† Sudėtinės mutacijos, kai vienas CFTR geno alelis turi kelias mutacijas. Jos egzistuoja nepriklausomai nuo mutacijų buvimo kitame alyjeje.

Sąrašas paskutinį kartą patvirtintas 2020 m. rugsėjo mėn.

<https://www.kalydecohcp.com/treatment-eligibility>

Lumakaftoras / ivakaftoras (Orkambi®)

Tai kombinuotas gydymas pacientams, turintiems dvi F508del mutacijos kopijas. Lumakaftoras yra modulatorius, žinomas kaip korektorius. Tai padeda F508del-CFTR baltymui suformuoti tinkamą formą, patekti į ląstelės paviršių ir ten išlikti ilgiau. Tačiau net ir vartojant lumakaftorą, tik apie trečdalis CFTR baltymo pasiekia ląstelės paviršių ir šie baltymų kanalai neatsidaro pakankamai, kad chloro jonai galėtų praeiti pro ląstelės membraną. Jei korektorius naudojamas kartu su stiprikliais, pvz., ivakaftoru, siekiant išlaikyti kanalą atvirą, taip užtikrinamas chloro jonų pratekėjimas, mažėja CF simptomų.

Lumakaftoras / ivakaftoras skiriamas 2 metų ir vyresniems asmenims, turintiems dvi F508del mutacijos kopijas.

Tezakaftoras / ivakaftoras (Symdeko®, Symkevi®)

Tezakaftoras kaip korektorius veikia taip pat kaip ir lumakaftoras: padeda CFTR baltymui suformuoti tinkamą formą patekti į ląstelės paviršių ir ten ilgiau išlikti. Skirtumas tarp korektorių yra tas, kad tezakaftoro / ivakaftoro derinys turi mažiau nepageidaujamų poveikių, tokių kaip krūtinės spaudimas, ir vaistų sąveikos nei lumakaftoras / ivakaftoras. Tezakaftoras / ivakaftoras skiriamas 6 metų ir vyresniems asmenims, turintiems dvi F508del mutacijos kopijas, taip pat 6 metų ir vyresniems žmonėms, turintiems vieną iš 154 mutacijų, pateikiamų lentelėje (6 lentelė) žemiau, kopijų.

6 lentelė. CFTR geno mutacijos, kurioms esant veiksmingas tezakaftoras / ivakaftoras (Symdeko®, Symkevi®)

546insCTA	E92K	G576A	L346P	R117G	S589N
711+3A→G	E116K	G576A; R668C [†]	L967S	R117H	S737F
2789+5G→A	E193K	G622D	L997F	R117L	S912L
3272-26A→G	E403D	G970D	L1324P	R117P	S945L
3849+10kbC→T	E588V	G1069R	L1335P	R170H	S977F
A120T	E822K	G1244E	L1480P	R258G	S1159F
A234D	E831X	G1249R	M152V	R334L	S1159P
A349V	F191V	G1349D	M265R	R334Q	S1251N
A455E	F311del	H939R	M952I	R347H	S1255P
A554E	F311L	H1054D	M952T	R347L	T338I
A1006E	F508C	H1375P	P5L	R347P	T1036N
A1067T	F508C; S1251N [†]	I148T	P67L	R352Q	T1053I
D110E	F508del [^]	I175V	P205S	R352W	V201M
D110H	F575Y	I336K	Q98R	R553Q	V232D
D192G	F1016S	I601F	Q237E	R668C	V562I

D443Y	F1052V	I618T	Q237H	R751L	V754M
D443Y; G576A; R668C [†]	F1074L	I807M	Q359R	R792G	V1153E
D579G	F1099L	I980K	Q1291R	R933G	V1240G
D614G	G126D	I1027T	R31L	R1066H	V1293G
D836Y	G178E	I1139V	R74Q	R1070Q	W1282R
D924N	G178R	I1269V	R74W	R1070W	Y109N
D979V	G194R	I1366N	R74W; D1270N [†]	R1162L	Y161S
D1152H	G194V	K1060T	R74W; V201M [†]	R1283M	Y1014C
D1270N	G314E	L15P	R74W; V201M; D1270N [†]	R1283S	Y1032C
E56K	G551D	L206W	R75Q	S549N	
E60K	G551S	L320V	R117C	S549R	

Sąrašas paskutinį kartą patvirtintas 2020 m. gruodžio mėn.

^ Pacientas turi turėti dvi F508del mutacijos kopijas arba bent vieną iš mutacijų, pateiktų lentelėje.

† Sudėtinės mutacijos, kai vienas CFTR geno alelis turi kelias mutacijas. Šios mutacijos egzistuoja nepriklausomai nuo mutacijų buvimo kitame alelyje.

<https://www.symdekohcp.com/treatment-eligibility>

Eleksakaftoras / tezakaftoras / ivakaftoras (Kaftrio[®], Trikafta[®])

Šis vaistas sujungia naujos kartos korektorių eleksakaftorą su tezakaftoru ir ivakaftoru. Eleksakaftoras, kaip lumakaftoras ir tezakaftoras, taip pat padeda F508del-CFTR baltymui suformuoti tinkamą formą, kad jis galėtų patekti į ląstelės paviršių. Kadangi eleksakaftoras ištaiso papildomą F508del-CFTR baltymo susidarymo stygių, derinant jį su tezakaftoru ir ivakaftoru, galima pasiekti geresnių gydymo rezultatų. Trigubas derinys patvirtintas 6 metų ir vyresniems pacientams, turintiems bent vieną F508del mutacijos kopiją arba bent vieną iš 177 mutacijų, pateikiamų 7 lentelėje žemiau, kopijų.

7 lentelė. CFTR geno mutacijos, kurioms esant veiksmingas eleksakaftoras / tezakaftoras / ivakaftoras (Kaftrio[®], Trikafta[®])

3141del9	E822K	G1069R	L967S	R117L	S912L
546insCTA	F191V	G1244E	L997F	R117P	S945L
A46d	F311del	G1249R	L1077P	R170H	S977F
A120T	F311L	G1349D	L1324P	R258G	S1159F
A234D	F508C	H139R	L1335P	R334L	S1159P
A349V	F508C; S1251N [†]	H199Y	L1480P	R334Q	S1251N
A455E	F508del*	H939R	M152V	R347H	S1255P
A554E	F575Y	H1054D	M265R	R347L	T338I
A1006E	F1016S	H1085P	M952I	R347P	T1036N
A1067T	F1052V	H1085R	M952T	R352Q	T1053I

D110E	F1074L	H1375P	M1101K	R352W	V201M
D110H	F1099L	I148T	P5L	R553Q	V232D
D192G	G27R	I175V	P67L	R668C	V456A
D443Y	G85E	I336K	P205S	R751L	V56F
D443Y; G576A; R668C [†]	G126D	I502T	P574H	R792G	V562I
D579G	G178E	I601F	Q98R	R933G	V754M
D614G	G178R	I618T	Q237E	R1066H	V1153E
D836Y	G194R	I807M	Q237H	R1070Q	V1240G
D924N	G194V	I980K	Q359R	R1070W	V1293G
D979V	G314E	I1027T	Q1291R	R1162L	W361R
D1152H	G463V	I1139V	R31L	R1283M	W1098C
D1270N	G480C	I1269N	R74Q	R1283S	W1282R
E56K	G551D	I1366N	R74W	S13F	Y109N
E60K	G551S	K1060T	R74W; D1270N [†]	S341P	Y161D
E92K	G576A	L15P	R74W; V201M [†]	S364P	Y161S
E116K	G576A; R668C [†]	L165S	R74W; V201M; D1270N [†]	S492F	Y563N
E193K	G622D	L206W	R75Q	S549N	Y1014C
E403D	G628R	L320V	R117C	S549R	Y1032C
E474K	G970D	L346P	R117G	S589N	
E588V	G1061R	L453S	R117H	S737F	

Sąrašas paskutinį kartą patvirtintas 2022 m. gruodžio mėn.

* F508del yra atsakingoji CFTR mutacija (pagrįsta tiek klinikiniais, tiek *in vitro* duomenimis).

† Sudėtinės mutacijos, kai vienas CFTR geno alelis turi kelias mutacijas. Šios mutacijos egzistuoja nepriklausomai nuo mutacijų buvimo kitame alelyje.

<https://www.trikafta.com/who-trikafta-is-for>

CFTR moduliatorių pasirinkimo principai:

- 6 metų ir vyresnių asmenų, turinčių nors vieną F508del mutaciją, gydymui skirti trigubą terapiją (ivakaftoras, tezakaftoras ir eleksakaftoras).
- 2–5 metų amžiaus vaikams su dviem F508del mutacijomis siūlomas gydymas dviguba terapija – ivakaftoru ir lumakaftoru.
- Ivakaftoras gali būti skiriamas nuo 4 metų amžiaus.
- Pirmumas teikiamas trigubai terapijai, jei ji negalima – dvigubai terapijai ir tik negalint skirti kombinuoto gydymo, skirti monoterapiją ivakaftoru. Tačiau bet kuris iš minėtų gydymo variantų galimas tik esant tikslinėms CFTR geno mutacijoms.

Prieš paskiriant CFTR modulius įvertinti potencialias sąveikas su vartojamais vaistais. Vaistai, slopinantys CYP3A sukeltą vaistų katabolizmą, įskaitant kai kuriuos reguliariai CF gydymui vartojamus vaistus, pvz., priešgrybelinius azolus ir makrolidų grupės antibiotikus eritromiciną ir klaritromiciną, gali žymiai padidinti CFTR

modulatoriaus poveikį, todėl turi būti koreguojama modulatoriaus dozė. Paskyrus CFTR modulatorius, kas 3 mėn. reikia vertinti būklę dinamikoje, prireikus koreguoti gydymą (mitybą, fermentus ir pan.), taip pat dėl galimų gydymo nepageidaujamų poveikių. Per pirmuosius tris gydymo mėnesius svarbu įvertinti dėl depresijos, nerimo. Gydant svarbu nuolat peržiūrėti, ar laikomasi gydymo režimo. Taip pat pirmuosius gydymo metus kas tris mėnesius vertinti kepenų funkcijos tyrimus (transaminazių, bilirubino koncentracijas kraujyje), vėliau – kasmet. Periodiškai vertinti arterinį kraujospūdį. Nepageidaujami CFTR moduliatorių poveikiai skiriasi priklausomai nuo vartojamo vaisto. Dažniau pasitaikantys – padidėjusi bronchų sekrecija (gydymo pradžioje), juntamas krūtinės veržimo jausmas, dusulys, virškinamojo trakto simptomai (pvz., pykinimas, kepenų transaminazių padidėjimas, cholecistitas dėl padidėjusio tulžies nutekėjimo poveikio akmenims ir tulžies drumzlėms), sąstovis (kongestija) sinusų ertmėse, galvos skausmas, bėrimas. Kai kuriems pacientams vaikams, skiriant ivakafatorą ar kitą gydymo režimą, į kurį įeina ivakaforas, fiksuoti neįgimti akies lęšiuko drumstumo / kataraktų be pasekmių regėjimui atvejai.

Gydymas yra ilgalaikis.

Nėštumo metu CFTR moduliatorių vartojimas paremtas naudos ir rizikos santykio įvertinimu, nes stinga duomenų apie poveikį vaisiui.

Mukociliarinį klirensą gerinantys vaistai

CF sergančio asmens bronchų gleivinės paviršiuje esantis sekretas yra klampesnis nei sveikų žmonių dėl padidėjusios natrio ir vandens absorbcijos iš kvėpavimo takų. Esant nepakankamam vandens kiekiui kvėpavimo takų paviršiuje bei sutrikusiai jonų apykaitai, gaminamos gleivės tampa labai tirštos, koncentruojasi bronchų sekretas, sutrikdoma kvėpavimo takų gleivinėje esančių blakstienėlių funkcija bei mukociliarinis klirensas – bronchų sekretas kaupiasi ir greitai nepasišalina.

Aprobuotas vaistas, mažinantis CF sergančių pacientų kvėpavimo takų sekreto klampumą, – įkvepiamoji dornazė alfa (Pulmozyme®). Tai yra fosforilinto glikozilinto rekombinantinio žmogaus baltymo deoksiribonukleazė 1. Klinikinių tyrimų rezultatai parodė, jog dornazė alfa žymiai sumažina CF paūmėjimų skaičių, jų sunkumą ir trukmę, pagerina plaučių funkciją. Vaistas yra įkvepiamas per srovinį purkštuvą (ultragarsiniai purkštuvai inhaliacijoms netinka) vieną kartą per parą, sunkiais atvejais – du kartus per parą. Dornazė alfa veiksmingai skystina tąsų bronchų sekretą, hidrolizuojant jame esančią neląstelinę DNR, sumažina skreplių klampumą bei palengvina sekreto atkosėjimą. Skreplių klampumą mažina ir įkvepiamasis

N-acetilcisteinas (taip pat geriamosios vaisto formos), tačiau jo veiksmingumas gydant CF neįrodytas.

Yra ir kitų priemonių, gerinančių atsikosėjimą, drėkinančių gleivinę ir taip skystinančių bronchų sekretą bei lengvinančių jo pašalinimą. Skiriama inhaliuoti hipertominio natrio chlorido (7 proc.) tirpalo arba manitolio miltelių (Bronchitol®). Tiek įkvepiamasis hipertoninis natrio chlorido tirpalas, tiek manitolis dėl hiperosmosinio poveikio rehidratuoja kvėpavimo takų paviršiaus sluoksnį, gerina bronchų sekreto reologines savybes, mukociliarinį klirensą bei skatina produktyvų kosulį. Hipertoninis natrio chlorido tirpalas inhaliuojamas du kartus per parą. Prieš inhaliaciją (tiek hipertominio natrio chlorido, tiek manitolio), siekiant apsisaugoti nuo nespecifinės bronchų konstrikcijos, tikslinga įkvėpti bronchus plečiantį vaistą. Manitolis įkvepiamas naudojant pakuotėje esantį specialų inhaliatorių. Vaistas turi būti vartojamas iš ryto ir vakare (2–3 val. prieš einant miegoti). Kapsulių turinys įkvepiamas per inhaliatorių vienu arba dviem įkvėpimais, panaudotą kapsulę keičiant kita. Įkvepiamasis hipertoninis natrio chlorido tirpalas arba manitolio milteliai gali būti vartojami kartu su dornaze alfa, nes šių vaistų veikimo mechanizmai yra skirtingi ir papildo vienas kito poveikį gerinant bronchų sekreto pašalinimą. Pacientams, kuriems skiriami kelių rūšių įkvepiamieji vaistai, rekomenduojama tokia inhaliavimo tvarka: 1) bronchus plečiantis vaistas; 2) mukociliarinį klirensą gerinantis vaistas praėjus 5–15 min. po bronchus plečiančio vaisto įkvėpimo; 3) fizinės medicinos taikymas; 4) įkvepiamasis antibiotikas.

Mukociliarinį klirensą gerinantys vaistai padeda tik sudrėkinti kvėpavimo takų gleivinę, suskystinti bronchų sekretą, o sėkmingam jo pašalinimui reikia paciento pastangų, atliekant specialius fizinės medicinos pratimus, taikant atsikosėjimą gerinančius metodus.

Bronchus plečiantys vaistai

Sergant CF dėl įvairių priežasčių (pūlingam sekretui užkimšus kvėpavimo takus, dėl uždegimo sustorėjus bronchų sienelei arba susidarius bronchektazėms) gali išsivystyti bronchų obstrukcija. Kai kuriems pacientams dėl padidėjusio bronchų reaktyvumo gali pasireikšti astmai būdingi simptomai: kosulys, švilpimas krūtinėje, dusulys po kontakto su alergenais arba šaltu oru, krūvio metu. Pasitaiko ir alerginės bronchopulmoninės aspergiliozės, galinčios kliniškai pasireikšti bronchų obstrukcija, atvejų. Nors klinikinių tyrimų, vertinančių bronchus plečiančių vaistų ilgalaikį veiksmingumą sergantiesiems CF, nėra atlikta, bronchų obstrukcijos sukeliams

simptomams mažinti gali būti skiriami įkvėpjamieji trumpai arba ilgai veikiančys β_2 adrenoreceptorių blokatoriai arba muskarino receptorių blokatoriai. Bronchus plečiančius vaistus rekomenduojama vartoti, siekiant pagerinti plaučių ventilaciją bei išvengti galimo bronchų spazmo prieš atliekant bronchų sekreto pasišalinimą lengvinančius pratimus, prieš inhaliuojant mukociliarinį klirensą gerinančius vaistus.

Kasos fermentai

Daugumai CF sergančių pacientų (apie 90 proc.) diagnozuojamas ne tik plaučių pažeidimas, bet ir egzokrininės kasos funkcijos nepakankamumas, kuris vystosi tirštam, klampiam sekretui užkimšus kasos acinusus ir nepakankamam fermentų kiekiui patenkant į virškinamąjį traktą. Kliniškai tai pasireiškia funkcinė dispepsija arba funkcinio pilvo pūtimu, viduriavimu „riebiomis“ išmatomis (steatorėja). Todėl CF sergantiems asmenims, turintiems egzokrininės kasos funkcijos nepakankamumą, skiriamas pakaitinis gydymas geriamaisiais kasos fermentų vaistiniais preparatais (dar vadinama pakaitine kasos fermentų terapija, PKFT). Kasos fermentai – tai kiaulių kasos ekstraktai, kuriuose yra įvairus lipazės, proteazės ir amilazės kiekis. Pradėjus vartoti PKFT, gana greitai išmatose nustatoma pagerėjusi riebalų absorbcija. Gydymo veiksmingumą gali riboti virškinimo trakto pH svyravimai, kai kada jis gali kisti laikui bėgant ir tam pačiam pacientui. Yra duomenų, kad sergant CF skrandžio rūgšties slopinimas gali pagerinti PKFT veiksmingumą.

PKFT skyrimo indikacijos:

- Diagnozuotas kasos nepakankamumas.
- Klinikinis įtarimas dėl kasos nepakankamumo (įskaitant CFTR geno mutacijas, kurios yra susijusios su kasos nepakankamumu).
- Nustatomi nepakankamą kasos funkciją atspindintys laboratoriniai tyrimai (pvz., elastazės išmatose kiekis mažesnis nei 200 $\mu\text{g/g}$ išmatų arba padidėjęs riebalų kiekis išmatose).

Yra keletas kasos fermentų formų su skirtingais lipazės, proteazės ir amilazės deriniais (8 lentelė). Vaistiniai preparatai su lygiavertėmis fermentų dozėmis savo poveikiu šiek tiek gali skirtis, todėl pakeitus fermento preparatą arba dozę, pacientai turi būti įvertinti iš naujo.

8 lentelė. Dažniausiai skiriami kasos fermentų preparatai

Pavadinimas	Lipazė (vienetais)	Amilazė (vienetais)	Proteazė (vienetais)
Pangrol® 10 000	10 000	9 000	500
Pangrol® 25 000	25 000	22 500	1250
Kreon® 10 000 V	10 000	8 000	600
Kreon® 25 000 V	25 000	18 000	1000

Dauguma fermentų preparatų yra granuliu arba mikrosferų pavidalo, padengti pH jautria medžiaga, kuri apsaugo fermentą nuo skrandžio rūgšties sunaikinimo. Preparato apvalkalas ištirpsta šarminėje dvylikapirštės žarnos aplinkoje, išskirdamas fermentus. Vyresni vaikai ir suaugusieji paprastai praryja kapsulę, o mažesniems vaikams ir kūdikiams fermentai skiriami atidarius kapsulę ir mikrosferas suduodant šaukšteliu kartu su maistu. Maistas turi būti minkštas, kad jo nereikėtų kramtyti, ir santykinai rūgštus, kad neištirtų žarnyne tirpstantis apvalkalas (pvz., obuolių džemas, abrikosų tyrė, želė, bananai arba saldžiųjų bulvių piurė). Fermentų nereikėtų pilti į maistą, kurio pH didesnis nei 7,3, tokį kaip pienas, saldus kremas arba ledai, nes apsauginis apvalkalas šiuose produktuose gali ištirti ir fermentus gali inaktyvinti skrandžio sultys. Kūdikiams, kurie valgo motinos pieną arba pieno mišinį, fermentų granules galima įmaišyti į nedidelį obuolių tyrės kiekį arba kitokį rūgštų kūdikių maistą ir duoti su šaukšteliu. Fermentai skiriami pagrindinių valgymų ir užkandžių, ypač riebalų turinčio maisto, metu. Jie plonajame žarnyne veikliausi išbūna apie 30 min., todėl, jei valgymas trunka ilgiau, vertinant suvartojamų maisto medžiagų kiekį, rekomenduojama po 30 min. išgerti papildomai atitinkamą fermentų kiekį. Užkandžiaujant maistu, kuris yra saldus ir gausus angliavandenių, fermentų galima ir nevartoti, nes daugiausia fermentų reikia riebalų ir baltymų virškinimui. Jeigu CF sergantis asmuo kurį laiką nevalgys, rekomenduojama skirti po 10000 VV kas 3–4 val., norint išvengti žarnų obstrukcijos sutirštėjusiomis gleivėmis.

Skiriant enterinį maitinimą pro nazogastrinį zondą arba gastrostomą, siūloma fermentų kapsulės turinį suberti į tirštą rūgštų skystį, pvz., tirštas vaisių sultis, ir supilti pro maitinimo vamzdelį.

Kasos fermentų dozavimas pagrįstas lipazės vienetais ir nustatomas atsižvelgiant į paciento svorį arba suvartojamų riebalų kiekį (9 lentelė):

- **Svorio pagrįstas metodas** gali būti naudojamas bet kuriame amžiuje. Pradinė dozė jaunesniems nei 4 metų vaikams yra 1000 lipazės vienetų/kg kūno svorio vienam valgymui; vyresniems nei 4 metų amžiaus asmenims pradinė dozė yra 500 lipazės vienetų/kg kūno svorio valgio metu. Mažesnės dozės (pvz., nuo pusės iki trijų ketvirtadalių valgio metu vartojamos dozės)

paprastai skiriamos užkandžiams tarp valgių, kuriuose yra riebalų. PKFT dozė padidinama, atsižvelgiant į kasos nepakankamumo simptomus, iki didžiausios – 2500 lipazės vienetų/kg kūno svorio vienam valgymui.

- **Riebalais pagrįstas metodas** naudingas kūdikiams, kurie suvalgo žinomą pieno mišinio kiekį, arba pacientams, kurie maitinami pro zondą. Dozė prasideda nuo maždaug 2000 lipazės vienetų/120 ml mišinio arba vienam pamaitinimui iš krūties (maždaug 1600 lipazės vienetų/g per dieną suvartojamų riebalų). Dozė gali būti koreguojama iki ne daugiau kaip 2500 lipazės vienetų/kg kūno svorio vienam maitinimui, o didžiausia paros dozė yra 10 000 lipazės vienetų/kg.

9 lentelė. Cistine fibroze su kasos nepakankamumu sergančių pacientų gydymas

kasos fermentais

Kūdikiai

2000–4000 lipazės vienetų/120 ml kūdikio mišinio arba vienam pamaitinimui iš krūties ir apie 2000 lipazės vienetų/g maisto riebalų

1–4 metų vaikai

1000 lipazės vienetų/kg kūno svorio vienam valgiui ir 500 lipazės vienetų/kg kūno svorio užkandžiui 2000–4000 lipazės vienetų/g maisto riebalų, didinant dozę, jei reikia (didžiausia dozė 10 000 lipazės vienetų/kg kūno svorio per dieną)

Vyresni nei 4 metų vaikai ir suaugusieji

Apsvarstyti galimybę pradėti nuo 500 lipazės vienetų/kg kūno svorio vienam valgiui ir 250 lipazės vienetų/kg kūno svorio užkandžiui, titruojant iki didžiausios dozės:

- 1000–2500 lipazės vienetų/kg kūno svorio vienam valgiui *arba*
- 10000 lipazės vienetų/kg kūno svorio per dieną *arba*
- 2000–4000 lipazės vienetų/g maisto riebalų, vartojamų su visais riebalų turinčiais patiekalais, užkandžiais ir gėrimais

Atsako stebėjimas ir dozės koregavimas:

- **Klinikinis atsakas.** PKFT dozės koreguojamos paprastai atsižvelgiant į pacientų išsakomus malabsorbcijos simptomus, tokius kaip viduriavimas (nemalonus kvapas, riebios išmatos), pilvo pūtimas, dujų kaupimasis ir pilvo skausmas. Yra pacientų, kuriems simptomai nekoreliuoja su PKFT veiksmingumu. Todėl jei pacientams minėti simptomai išlieka nepaisant to, kad PKFT dozės artėja prie didžiausios paros dozės, reikia ieškoti alternatyvių pilvo simptomų, tokių kaip vidurių užkietėjimas arba plonosios žarnos bakterijų pertekliaus sindromas, priešasčių ir jas gydyti. Nėra įrodymų, kad vidurių užkietėjimą sukelia netinkamos fermentų dozės. Pacientams, kurie nereaguoja į didžiausias kasos fermentų dozes, gali būti naudinga sumažinti skrandžio rūgštingumą, pridėdant H₂ receptorių antagonistų arba protonų siurblio

inhibitorių. Manoma, kad kai kuriems fermentų preparatams reikalingas didesnis pH, kad visas preparatas išsiskirtų.

- **Išmatų riebalų tyrimas.** Laboratoriniai tyrimai paprastai nepadeda koreguoti PKFT dozių, nes nėra tikslių ir kliniškai pritaikomų metodų. Tačiau jei po koregavimo yra neaiškumų dėl optimalaus PKFT dozavimo konkrečiam pacientui (pagal klinikinius simptomus), galima atlikti riebalų rezorbcijos mėginį. Priešingai, elastazės išmatose tyrimas nėra naudingas šiam tikslui, nes jį yra vidinės kasos funkcijos, o ne riebalų malabsorbcijos matas.

Rekomenduojama reguliariais intervalais stebėti pacientus, kuriems taikoma PKFT, įvertinant jų augimą ir mitybos būklę (dėl gydymo tinkamumo) – kūdikius kiekvieną kartą apsilankius klinikoje, vaikus ir paauglius kas 3 mėn., suaugusiuosius – kas 6 mėn.

Tyrimai rodo, kad per didelės, ilgesnį laiką vartojamos PKFT dozės yra susijusios su fibrozine kolonopatija, kuriai būdingas storosios žarnos uždegimas ir susiaurėjimas. Tačiau vartojant šiuolaikinius kasos fermentų preparatus rekomenduojamomis dozėmis (didžiausia 2500 lipazės vienetų/kg kūno svorio dozė valgio metu arba mažesnė nei 10 000 lipazės vienetų/kg kūno svorio per dieną), fibrozinės kolonopatijos rizika yra labai maža.

Ilgalaikis fermentų, ypač granulių pavidalo (kai kapsulė prieš vartojimą išardoma), sąlytis su burnos gleivine gali sukelti opų, erozijų atsiradimą. Norėdami išvengti šios komplikacijos, vaikai turėtų kuo anksčiau išmokti nuryti kapsules. Kai kurie vaikai tai gali atlikti jau 3–4 metų amžiaus. Kai kūdikiams arba mažiems vaikams gali būti skiriami fermentai tik išardžius kapsulę, mikrosferas arba mikrotabletes reikia duoti su maistu. Pavalgius reikia apžiūrėti burną ir, jei reikia, išskalauti vandeniu, pienu arba pieno mišiniu, kad būtų pašalintos prie burnos gleivinės prilipusios granulės.

Kadangi kasos fermentai gaminami iš kiaulės kasos, todėl pavieniais atvejais galimos alerginės reakcijos.

Preliminarūs tyrimų rezultatai rodo, kad gydymas CFTR modulatoriais gali atstatyti arba pagerinti kasos funkciją. Kasos egzokrininė disfunkcija gali būti mažiau grįžtama su amžiumi. Tačiau pagal šiuo metu turimus duomenis, skiriant CFTR modulatorius dažnu atveju reikia tęsti PKFT ir nepavyksta jos nutraukti.

PKFT neskiriama pacientams, kuriems yra pakankama kasos funkcija, nustatyta normaliu elastazės išmatų tyrimu arba riebalų rezorbcijos mėginiu ir nėra riebalų malabsorbcijos klinikinių požymių.

Priešmikrobiniai vaistai

Sergant CF nuolat susiduriama su respiracine infekcija, kuri gali būti paūmėjimų priežastimi arba ilgai nei išgydant virsti lėtine infekcija. Taip pat gali būti monoinfekcija ir kombinuota. Svarbu laiku skirti tinkamą gydymą, siekiant sutrumpinti ligos paūmėjimą, užkirsti kelią lėtinei infekcijai, o jai jau esant – valdyti proceso intensyvumą, mažinti komplikacijų išsivystymo riziką, stengtis išlaikyti plaučių funkciją, retinti CF paūmėjimų pasireiškimo dažnį. Kiekvieną kartą nustačius ūminę infekciją, turi būti dedamos pastangos ją eradikuoti, sumažinti visas galimybes tapti lėtine. Lėtinę infekciją gydyti sudėtinga, kaip taisyklė ji būna susijusi su sunkesne ligos eiga, dažnesniais paūmėjimais, sparčiau blogėjančia plaučių funkcija ir kitomis komplikacijomis.

Pasirenkant gydymą, remiamasi mikrobiologinių tyrimų rezultatais (naujausiu turimu tyrimu), jų neturint – gydymas skiriamas empiriškai, siekiant tikslingai gydyti dažniausiai pasitaikančius patogenus sergant CF. Kvėpavimo takų lėtines infekcijas bei CF paūmėjimus sukeltantys bakteriniai patogenai kinta keičiantis sergančiųjų amžiui (8 pav.). Bakterijų kaita vyksta ir kintant sergančiojo imuninei būklei, sąlygotai pačios ligos eigos, blogėjant plaučių funkcijai ir bronchų sekreto evakuacijai, išsivysčius CF komplikacijoms ir pan., todėl svarbu tai įvertinti. Dažniausiai pasitaikantys sukėlėjai yra *S. aureus* (dažniau nustatomas vaikams) ir *P. aeruginosa* (dažniau nustatoma suaugusiems asmenims). Sunkėjant CF eigai, neretai išskiriamos kitomis ligomis sergant retai pasitaikančios gramneigiamos bakterijos, pvz., *B. cepacia*, *S. maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* ir daugelis kitų patogenų. Gali būti nustatoma ir grybelinė infekcija, tada gydymas papildomas vaistais nuo grybelio. Dažnai bakterinė infekcija paūmėja pasireiškus ūminei virusinei infekcijai. Tačiau priešvirusinio gydymo galimybės ribotos dėl nuolat kintamos virusų sudėties ir nepakankamo veiksmingų priešvirusinių vaistų pasirinkimo.

Antibiotikai gali būti vartojami geriamąja forma, švirkščiami į veną arba inhaliuojami per specialų purkštuvą. Skyrimo būdas parenkamas individualiai, atsižvelgiant į klinikinę situaciją, nustatytus patogenus. Jei paūmėjimas nėra sunkus, gali būti skiriami geriamieji priešmikrobiniai vaistai. Esant sunkiam paūmėjimui, reikalingas stacionarinis gydymas ir antibiotikai į veną. Paprastai gydymas tęsiamas 14–21 dieną, tačiau trukmė kiekvienu atveju gali skirtis, priklausomai nuo paciento būklės, klininių simptomų, plaučių funkcijos. Tiek ambulatorinio, tiek stacionarinio gydymo metu gydymas gali būti kombinuojamas su įkvepiamaisiais vaistais, jei jų skyrimui yra indikacijų (pvz., *P. aeruginosa* infekcija).

Esant sunkiai gydomoms infekcijoms pirmumas teikiamas priešmikrobinų vaistų deriniams. Kombinuotos terapijos pranašumai apima platesnį veikimo

spektrą, galimą sinerginį poveikį ir mažina patogenų rezistentiškumo išsivystymą. Monoterapija geriau toleruojama, lengviau ją vartoti, tačiau tam tikrų patogenų atveju veiksmingumas mažesnis nei gydant antibiotikų deriniais.

Užsikrėtimas *P. aeruginosa* ir šio sukėlėjo persistavimas apatiniuose kvėpavimo takuose susiję su sunkesne CF eiga, dažnesniais ir sunkesniais ligos paūmėjimais, didesniu sergančiųjų mirštamumu. Nustačius *P. aeruginosa* rekomenduojama iš karto taikyti tinkamą gydymą, siekiant išnaikinti patogeną ir išvengti lėtinės infekcijos. Siekiant išnaikinti *P. aeruginosa* gali būti skiriamas inhaliuojamojo tobramicino kartu arba be geriamojo ciprofloksacino keturių savaičių gydymo kursas. Nepavykus išnaikinti bakterijos po skirto gydymo arba esant CF paūmėjimui, skiriami priešpseudomoniniai antibiotikai į veną. Esant lėtinei *P. aeruginosa* infekcijai, skiriamas ilgalaikis ją slopinantis priešmikrobinis gydymas inhaliuojamuoju tobramicinu arba kolistinu (pastarasis pasirenkamas tuo atveju, jei *P. aeruginosa* atspari tobramicinui arba pacientas šio vaisto netoleruoja), geriamuoju azitromicinu. Inhaliuojamasis tobramicinas (TOBI®, TOBI® Podhaler®, Bramitob®) sukurtas *P. aeruginosa* infekcijos gydymui sergantiesiems CF. Tobramicinas inhaliuojamas du kartus per dieną (300 mg du kartus per dieną purškiamo įkvepiamojo tirpalo, inhaliuojamo per specialų purkštuvą, arba po 28 mg po keturias kapsules du kartus per dieną, vartojant įkvepiamus miltelius per tam skirtą specialų inhaliatorių) 28 dienų ciklais su 28 dienų pertrauka. Jei skiriamas kolistinas, tada po 1 662 500 TV (~ 125 mg) kolistimetato natrio druskos du kartus per dieną įkvepiamųjų miltelių pavidalu. Vartojimo trukmė sprendžiama pagal klinikinę situaciją. Inhaliuojant tobramiciną pagerėja plaučių funkcija, sutrumpėja hospitalizacijos trukmė dėl ligos paūmėjimo, rečiau reikia vartoti priešpseudomoninių antibiotikų į veną. Atkreiptinas dėmesys, kad negalima inhaliuojamojo tobramicino maišyti viename purkštuve su kitais inhaliuojamaisiais vaistais.

Ilgalaikis gydymas azitromicinu (vartojant tris kartus per savaitę 6 mėn. ir ilgiau) pagerina sergančiojo plaučių funkciją, suretina CF paūmėjimus. Tačiau apibendrintų azitromicino veiksmingumo duomenų stokojama, todėl sprendimas dėl jo vartojimo priimamas individualiai.

Pirmą kartą nustačius meticilinui jautraus *S. aureus* besimptomę infekciją arba lengvą jos sukeltą ligos paūmėjimą, skiriama geriamojo cefadroksilio, klindamicino arba cefuroksimo (parenkamas vienas minėtų antibiotikų; taip pat pasirinkimo variantu gali būti ir geriamasis flukloksacilinas, tačiau Lietuvoje šio vaisto nėra). Esant sunkiam paūmėjimui į veną skiriama oksacilino, cefazolino arba cefuroksimo. Jei *S. aureus* yra atsparus meticilinui, skiriamas vankomicinas nepaisant paūmėjimo sunkumo.

S. maltophilia susijusi su atsparumu daugeliui priešmikrobinių vaistų, todėl vaisto pasirinkimas gali tapti iššūkiu. Pirmo pasirinkimo vaistas – sulfametoksazolas / trimetoprimas, kaip alternatyva – levofloksacinas. Gydymo režimo pasirinkimas priklauso nuo infekcijos sunkumo. Jei infekcijos klinikinė išraiška nėra sunki, pakanka monoterapijos. Sulfametoksazolas / trimetoprimas skiriamas 8–12 mg/kg per dieną (trimetoprino komponentui) leidžiamąja forma, padalyta į 2–3 dalis (neviršinant 960 mg trimetoprino dozės) arba po dvi tabletes 80/400 mg du kartus per dieną geriamąja forma. Levofloksacinas skiriamas po 750 mg vieną kartą per dieną geriamąja forma arba leidžiant į veną. Jei yra vidutinio sunkumo arba sunkios infekcijos požymių, arba yra imunosupresija, vaistai kombinuojami, skiriant, pvz., sulfametoksazolą / trimetoprimą derinyje su levofloksacinu.

Kita dažnai daugeliui vaistų atspari infekcija – *B. cepacia* komplekso patogenų sukelta infekcija. Siekiama, kad priešmikrobinis gydymas būtų skiriamas pagal *in vitro* nustatytus jautrumus. Gydymo parinkimas paprastai ribotas. Kai kurios rūšys yra jautrios sulfametoksazolui / trimetoprimui, doksiciklinui, ceftazidimui ir (arba) meropenemui. Kai nėra vienas antibiotikas nėra veiksmingas, dviejų arba daugiau antibiotikų deriniai gali duoti poveikį.

Retesnių sukėlėjų atveju parenkamas individualiai tinkantis priešmikrobinis gydymas, kuriam yra jautrūs nustatomi sukėlėjai. Skiriant kai kuriuos antibiotikus (pvz., gentamiciną, vankomiciną), tam tikrais atvejais turi būti sekama vaisto koncentracija kraujyje.

Profilaktiškai vartoti antibiotikų, siekiant užkirsti kelią užsikrėtimui, nerekomenduojama.

Gydant CF sergančius pacientus nėra retos situacijos, kai nustatomas patogenų atsparumas vieniems arba kitiems antibiotikams. Pabrėžtina, kad ne visais *in vitro* atsparumo nustatymo atvejais gydymas neveiksmingas *in vivo*. Todėl esant kliniškai vertinamam atsakui, gydymas gali būti tęsiamas net ir turint laboratorijoje nustatytą atsparumą skiriamam vaistui.

Kita svarbi problema – NTM sukelta infekcija. Dažniausiai nustatomi patogenai yra *M. avium* ir *M. abscessus*. Tačiau net ir nustačius sukėlėją, gydymas svarstomas individualiai, nes šių bakterijų yra mūsų aplinkoje, todėl tai gali būti ne infekciniai patogenai, o pvz., kolonizantai. Įtarus NTM infekciją, pirmiausia reikia gydyti įprastus patogenus, jei tokie nustatyti, ir tada įvertinti, ar reikalingas gydymas prieš NTM. Esant *M. avium*, pasirenkami priešmikrobiniai vaistai gali būti klaritromicinas, azitromicinas, rifampicinas, etambutolis, nustačius *M. abscessus* – amikacinas, meropenamas, cefoksitinas, klaritromicinas.

Priešmikrobiniai vaistai, veiksmingi esant konkrečiam patogenui, pateikti 10 lentelėje. Dažniausiai vartojamų priešmikrobinų vaistų dozės pateiktos 11 lentelėje.

10 lentelė. Priešmikrobinų vaistų parinkimas esant konkrečiam patogeniui, sergant cistine fibroze

Patogenas	Pirmo pasirinkimo vaistai	Antro pasirinkimo vaistai	Pastabos
Meticilinui jautrus <i>Staphylococcus aureus</i>	Oksacilinas Cefadroksilis	Amoksicilinas / klavulano rūgštis Cefuroksimas Sulfametoksazolas / trimetoprimas	
Meticilinui atsparus <i>Staphylococcus aureus</i>	Vankomicinas	Linezolidas	
<i>Haemophilus influenzae</i>	Amoksicilinas Amoksicilinas / klavulano rūgštis Cefuroksimas	Cefotaksimas Sulfametoksazolas / trimetoprimas	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidimas Piperacilinas / tazobaktamas	Meropenemas Cefepimas Ceftazidimas / avibaktamas Ceftolozanas / tazobaktamas Meropenemas / vaborbaktamas	Pirmo arba antro pasirinkimo vaistai derinami su ciprofloksacinu, levofloksacinu, amikacinu, tobramicinu, kolistinu
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Sulfametoksazolas / trimetoprimas Levofloksacinas	Moksifloksacinas Kolistinas	Sulfametoksazolas / trimetoprimas + bet kuris antros eilės vaistas arba ceftazidimas
<i>Burkholderia cepacia</i>	Sulfametoksazolas / trimetoprimas Ceftazidimas Meropenemas	Ceftazidimas / avibaktamas Meropenemas / vaborbaktamas Kolistinas	Meropenemas + ceftazidimas + ciprofloksacinas arba amikacinas
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	Ceftazidimas Meropenemas	Piperacilinas / tazobaktamas Ceftazidimas / avibaktamas Meropenemas / vaborbaktamas Imipenemas / cilastatinas	
<i>Mycobacterium avium</i>	Azitromicinas Rifampicinas Etambutolis	Klaritromicinas Amikacinas	

Patogenas	Pirmo pasirinkimo vaistai	Antro pasirinkimo vaistai	Pastabos
<i>Mycobacterium abscessus</i>	Amikacinas Imipenemas Azitromicinas Linezolidas	Klaritromicinas Moksifloksacinas Bedakvilinas	
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Vorikonazolas	Amfotericinas B Itrakonazolas	
<i>Candida albicans</i>	Flukonazolas	Kaspofunginas	
<i>Candida glabrata</i>	Itrakonazolas Vorikonazolas	Amfotericinas B Kaspofunginas	
<i>Candida krusei</i>	Itrakonazolas Vorikonazolas	Amfotericinas B Kaspofunginas	

Priešmikrobiniai vaistai arba jų deriniai yra rekomendacinio pobūdžio, o sąrašas nėra baigtinis, todėl kiekvieną kartą turi būti vertinama klinikinė situacija ir esami arba tikėtini patogenai, jų jautrumai priešmikrobiniais vaistams.

11 lentelė. Priešmikrobinų vaistų dozės, sergant cistine fibroze

Priešmikrobinis vaistas	Vaikai	Suaugusieji	Pastabos
Amikacinas	20 mg/kg 1 k/d. (didžiausia paros dozė 1,5 g)	20 mg/kg 1 k/d. (didžiausia paros dozė 1,5 g)	Leidžiamas į veną Turi būti nustatoma amikacino koncentracija kraujyje, o dozė koreguojama pagal inkstų funkcijos rodiklius
Liposominis amfotericinas	5 mg/kg 1 k/d. (pradėti nuo 1 mg/kg 1 k/d., kas 3 dienas didinant dozę iki bus pasiekta 5 mg/kg dozė)	5 mg/kg 1 k/d.	Leidžiamas į veną Skirti lėta infuzija per 1–2 val.
Amoksicilinas	1 mėn. – 1 m.: 125 mg 3 k/d.; 1–7 m.: 250 mg 3 k/d.; >7 m.: 500 mg 3 k/d.	500 mg 3 k/d.	Geriamasis
Amoksicilinas su klavulano rūgštimi	Iki 1 metų: 125 mg 3 k/d.; 1–7 m.: 250 mg 3 k/d.; >7 m.: 500 mg 3 k/d.	875 mg 3 k/d.	Geriamasis
Azitromicinas	10 mg/kg 1 k/d. (didžiausia paros dozė 500 mg)	500 mg 1 k/d.	Geriamasis

Priešmikrobinis vaistas	Vaikai	Suaugusieji	Pastabos
Cefadroksilis	30 mg/kg/d., dozę dalijant į 2 dalis (didžiausia paros dozė 2 g)	0,5–1 g 2 k/d.	Geriamasis
Cefazolinas	100 mg/kg/d., dozę dalijant į 3 dalis (didžiausia paros dozė 6 g)	2 g 3 k/d. (didžiausia paros dozė 6 g)	Leidžiamas į veną
Cefepimas	150 mg/kg/d., dozę dalijant į 3 dalis	2 g 3 k/d.	Leidžiamas į veną
Ceftolozanas / tazobaktamas	20 mg/kg ceftolozano / 10 mg/kg tazobaktamo (didžiausia dozė 1 g / 0,5 g) 3 k/d.	2 g / 1g 3 k/d.	Leidžiamas į veną
Cefotaksimas	1 mėn. – 18 m.: 50 mg/kg 3–4 k/d. (didžiausia paros dozė 12 g)	2 g 3 k/d. (didžiausia paros dozė 12 g)	Leidžiamas į veną
Ceftazidimas	50 mg/kg 3 k/d. (didžiausia paros dozė 12 g)	2 g 3 k/d. (didžiausia paros dozė 12 g)	Leidžiamas į veną
Ceftazidimas / avibaktamas	<12 m.: 50 mg/kg ceftazidimo ir 12,5 mg/kg avibaktamo 3 k/d. (didžiausia dozė 2 g / 0,5 g 3 k/d.) >12 m.: 2 g / 0,5 g 3 k/d.	2 g / 0,5 g 3 k/d.	Leidžiamas į veną
Ceftriaksonas	50–80 mg/kg/d., dozę dalijant į 1–2 dalis (didžiausia paros dozė 100 mg/kg arba 4 g)	2 g 2 k/d.	Leidžiamas į veną
Cefuroksimas	15 mg/kg 2 k/d., (didžiausia paros dozė 500 mg 2 k/d.)	500 mg 2 k/d.	Geriamasis
	75–100 mg/kg/d. (didžiausia dozė 1,5 g), dozę dalijant į 3 dalis	1,5 g 3–4 k/d.	Leidžiamas į veną

Priešmikrobinis vaistas	Vaikai	Suaugusieji	Pastabos
Ciprofloksacinas	20 mg/kg/d., dozė dalijant į 2 dalis (didžiausia paros dozė 750 mg)	500–750 mg 2 k/d.	Geriamasis Gali būti vartojamas vietoj aminoglikozido arba kolistino dėl mažesnio toksiškumo, jei <i>P. aeruginosa</i> yra jautri
	10 mg/kg (didžiausia paros dozė 400 mg)	400 mg 2–3 k/d.	Leidžiamas į veną Gali būti vartojamas vietoj aminoglikozido arba kolistino dėl mažesnio toksiškumo, jei <i>P. aeruginosa</i> yra jautri
Doksiciklinas	8–11 m.: 4,4 mg/kg (didžiausia paros dozė 200 mg) 1 kartą pirmą dieną, vėliau 2,2 mg/kg (didžiausia paros dozė 100 mg) 1 k/d.; ≥12 m.: 200 mg 1 kartą pirmą dieną, vėliau 100 mg 1 k/d.	200 mg pirmą dieną, vėliau 100–200 mg 1 k/d.	Geriamasis
Flukonazolas	<1 mėn.: 3–6 mg/kg 1 k/d.; >1 mėn.: 6–12 mg/kg 1 k/d.	Įsotinamoji dozė 400 mg pirmą dieną, vėliau tęsiant po 200–400 mg 1 k/d.	Geriamasis
Imipenemas / cilastatinas	≥1 m.: 25 mg / 25 mg/kg 4 k/d.	1 g / 1 g 3–4 k/d.	Leidžiamas į veną Jei yra galimybė, po 2–3 parų nuo gydymo pradžios tirti koncentraciją kraujyje
Itrakonazolas	1 mėn. – 12 m.: 5 mg/kg (didžiausia dozė 200 mg) 2 k/d. >12 m.: 200 mg 2 k/d.	200 mg 2 k/d.	Geriamasis
Kaspofunginas	<3 mėn.: 25 mg/m ² 1 k/d.; >3 mėn.: 70 mg/m ² (didžiausia paros dozė 70 mg) pirmą dieną, vėliau 50 mg/m ² (didžiausia paros dozė 50 mg) 1 k/d.	70 mg pirmą dieną, vėliau 50 mg 1 k/d.	Leidžiamas į veną

Priešmikrobinis vaistas	Vaikai	Suaugusieji	Pastabos
Klaritromicinas	<8 kg: 7,5 mg/kg 2 k/d.; 8–11 kg: 62,5 mg 2 k/d.; 12–19 kg: 125 mg/kg 2 k/d.; 20–29 kg: 187,5 mg 2 k/d. 30–40 kg: 250 mg 2k/d. >12 m.: 500 mg 2 k/d.	500 mg 2 k/d.	Geriamasis
	Nerekomenduojama	500 mg 2 k/d.	Leidžiamas į veną
Klindamicinas	10–25 mg/kg/d., dozę dalijant į 3–4 dalis (didžiausia paros dozė 1800 mg)	600 mg 3–4 k/d. (didžiausia paros dozė 2400 mg)	Geriamasis
	20–40 mg/kg/d., dozę dalijant į 3–4 dalis (didžiausia paros dozė 2700 mg)	1200– 2700 mg/d., dozę dalijant į 2–4 dozes (di- džiausia paros dozė 4800 mg)	Leidžiamas į veną
Kolistinas	≤ 60 kg: 50 000 TV/kg/d. (didžiausia dozė 75 000 TV/kg/d.), dozę dalijant į 3 dalis > 60 kg: 1–2 mln. mln. TV 3 k/d. (didžiausia paros dozė 6 mln. TV)	≤ 60 kg: 50 000 TV/kg/d. (didžiausia dozė 75 000 TV/ kg/d.), dozę dalijant į 3 dalis > 60 kg: 1–2 mln. TV 3 k/d. (didžiau- sia paros dozė 6 mln. TV)	Leidžiamas į veną Stebėti dėl nefrotoksiškumo
	>6 m.: 1 662 500 TV (apytiksliai 125 mg) kolistimetato natrio druskos 2 k/d.	1 662 500 TV (apytiksliai 125 mg) kolistimetato natrio druskos 2 k/d.	Įkvepiamasis Kolistinas skiriamas esant <i>P. aeruginosa</i> atsparumui tobramicinui, netoleruojant įkvepiamojo tobramicino arba priėmus klinikinį sprendimą skirti įkvepiamuosius tobramiciną ir kolistiną pakaitiniais kursais
Levofloksacinas	>1 mėn.: 16–20 mg/kg/d., dozę dalijant į 2 dalis (didžiausia paros dozė 750 mg)	750 mg 1 k/d.	Geriamasis ir leidžiamas į veną Stebėti dėl QTc tarpo pailgėjimo

Priešmikrobinis vaistas	Vaikai	Suaugusieji	Pastabos
Linezolidas	<12 m.: 10 mg/kg (didžiausia dozė 600 mg) 3 k/d.; ≥12 m.: 600 mg 2 k/d.	600 mg 2 k/d.	Geriamasis ir leidžiamas į veną Jei yra galimybė, po 2–3 parų nuo gydymo pradžios tirti koncentraciją kraujyje
Meropenemas	40 mg/kg (didžiausia dozė 2 g) 3 k/d.	2 g 3 k/d.	Leidžiamas į veną Jei yra galimybė, po 2–3 parų nuo gydymo pradžios tirti koncentraciją kraujyje
Meropenemas / vaborbaktamas	Neskiriamas	2 g / 2 g 3 k/d.	Leidžiamas į veną Jei yra galimybė, po 2–3 parų nuo gydymo pradžios tirti koncentraciją kraujyje
Moksifloksacinas	≥3 mėn. – <2 m.: 6 mg/kg (didžiausia dozė 200 mg) 2 k/d. 2 – <6 m.: 5 mg/kg (didžiausia dozė 200 mg) 2 k/d. 6 – <12 m.: 4 mg/kg (didžiausia dozė 200 mg) 2 k/d. ≥12 m.: <45 kg – 4 mg/kg (didžiausia dozė 200 mg) 2 k/d.; ≥45 kg – 400 mg 1 k/d.	400 mg 1 k/d.	Geriamasis Ilgina QTc tarpą
Oksacilinas	100–200 mg/kg/d., dozė dalijant į 4–6 dalis (didžiausia paros dozė 12 g)	2 g 4–6 k/d.	Leidžiamas į veną
Piperacilinas / tazobaktamas	450 mg piperacilino kg/d., dozė dalijant į 4–6 dalis (didžiausia piperacilino paros dozė 18–24 g)	4,5 g 4 k/d.	Leidžiamas į veną Jei yra galimybė, po 2–3 parų nuo gydymo pradžios tirti koncentraciją kraujyje
Rifampicinas	10 mg/kg 1 k/d. (didžiausia paros dozė 600 mg)	450 mg 1 k/d. (jei svoris <50 kg) 600 mg 1 k/d. (jei svoris >50 kg)	Geriamasis
Sulfametoksazolas / trimetoprimas	6 sav. – 5 mėn.: 120 mg 2 k/d.; 6 mėn. – 5 m.: 240 mg 2 k/d.; 6–11 m.: 480 mg 2 k/d.; 12–18 m.: 960 mg 2 k/d. >6 sav.: 60 mg/kg 2 k/d.	960 mg 2 k/d.	Geriamasis
	>6 sav.: 60 mg/kg 2 k/d.	960 mg 2 k/d.	Leidžiamas į veną

Priešmikrobinis vaistas	Vaikai	Suaugusieji	Pastabos
Tobramicinas	8–10 mg/kg 1 k/d. (didžiausia paros dozė 600 mg)	8–10 mg/kg 1 k/d. (didžiausia paros dozė 600 mg)	Leidžiamas į veną Jei yra galimybė, po 2–3 parų nuo gydymo pradžios tirti koncentraciją kraujyje
	>6 m.: 300 mg 2 k/d. arba 4 kapsulės po 28 mg 2 k/d. per Podhaler prietaisą	300 mg 2 k/d. arba 4 kapsulės po 28 mg 2 k/d. per Podhaler prietaisą	Įkvepiamasis Kintamu režimu kas 28 d.
Vankomicinas	Įvadinė dozė 15 mg/kg 3–4 k/d. (didžiausia paros dozė 3600 mg). Po to dozė koreguojama palaikant 7–10 mg/l vankomicino koncentraciją kraujyje	Įvadinė dozė 25–30 mg/kg. Po to dozė koreguojama palaikant 15–20 mg/l vankomicino koncentraciją kraujyje Didžiausia paros dozė 4 g, skiriant 2–3 k/d.	Leidžiamas į veną Jei yra galimybė, po 2–3 parų nuo gydymo pradžios tirti koncentraciją kraujyje
Vorikonazolas	2–11 m.: 9 mg/kg (didžiausia dozė 350 mg) 2 k/d.; 12–14 m.: <50 kg 9 mg/kg (didžiausia dozė 350 mg) 2 k/d.; >50 kg 400 mg 2 k/d., vėliau 200 mg 2 k/d. (didžiausia paros dozė 300 mg 2 k/d.); ≥15 m.: <40 kg 200 mg 2 k/d., vėliau 100 mg 2 k/d. (didžiausia paros dozė 150 mg 2 k/d.); >40 kg 400 mg 2 k/d., vėliau 200 mg 2 k/d. (didžiausia paros dozė 300 mg 2 k/d.)	>40 kg: 400 mg 2 k/d., vėliau 200 mg 2 k/d., esant reikalui galima didinti iki 300 mg 2 k/d.; <40 kg: 200 mg 2 k/d., vėliau 100 mg 2 k/d., esant reikalui galima didinti iki 150 mg 2 k/d.	Geriamasis Jei yra galimybė, po 2–3 parų nuo gydymo pradžios tirti koncentraciją kraujyje

Priešuždegiminiai vaistai

Dėl uždegimą mažinančio gydymo vis dar nesutariama, dažniau jis skiriamas tik CF paūmėjimo metu, stebint aktyvų imuninį ir uždegiminį procesą plaučių audinyje. Uždegimui mažinti sergantiems CF asmenims skiriami nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo ir gliukokortikoidai (slopina kvėpavimo takų uždegimą, gleivinės paburkimą, lengvina kvėpavimą).

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo pasižymi ne tik uždegimą mažinančiu, skausmą malšinančiu, temperatūrą mažinančiu, bet ir mucino sekreciją slopinančiu poveikiu. Nustatyta, kad ibuprofenas CF sergantiems vaikams gali lėtinti plaučių funkcijos blogėjimą, suretinti hospitalizavimus dėl ligos paūmėjimų, tačiau suaugusiems pacientams ibuprofeno, kaip ir kitų nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, veiksmingumas nėra įrodytas.

Gliukokortikoidai pasižymi stipriu uždegimą mažinančiu veikimu. Jie gal būti skiriami įkvepiamąja, purškiamąja, geriamąja arba leidžiamąja į veną forma. Lašelių bei purškalo pavidalu gali būti skiriami ir į nosį (esant nosies polipozei). Geriamieji gliukokortikoidai (prednizolonas, deksametazonas) dėl neįrodyto klinikinio veiksmingumo bei nepageidaujamų poveikių (osteoporozės, cukrinio diabeto, kataraktos ir kt.) ilgalaikiam CF gydymui nevartojami. Galimas trumpas geriamųjų arba intraveninių gliukokortikoidų kursas ligos paūmėjimo metu (pvz., 2 mg/kg per dieną prednizolono, didžiausia dozė 60 mg), tačiau nerekomenduojama gliukokortikoidų vartoti rutiniškai kiekvieno paūmėjimo metu. Kada skirti, sprendimas priimamas individualiai, įvertinus klinikinę situaciją.

Įkvepiamųjų gliukokortikoidų (budezonido, flutikazono, beklometazono) veiksmingumas, gydant CF, taip pat neįrodytas. Esant alerginei bronchopulmoninei aspergiliozei arba panašioms į astmos klinikiniams simptomams, sprendimas pacientui skirti įkvepiamųjų arba geriamųjų gliukokortikoidų priimamas individualiai.

Kiti vaistai

Insulinas. Gydymas insulinu reikalingas pacientams, sergantiems su CF susijusiu diabetu. Glikemijos kontrolei skiriamas į poodį leidžiamas insulinas (trumpo, ilgo veikimo arba kombinuotas). Insulino dozė apskaičiuojama individualiai pagal gliukozės kiekį kraujyje bei suvartojamus angliavandenius ir išreiškiama insulino veikimo vienetais. Insulino dozė turi būti pakankama optimaliai glikemijos kontrolei pasiekti: glikemija tiek nevalgius, tiek po valgio turi būti normos ribose. Taip

mažinama cukrinio diabeto sukeliamų komplikacijų tikimybė arba atitolinama jų pradžia. Rekomenduojama reguliariai stebėti gliukozės kiekį kraujyje ir atitinkamai koreguoti insulino dozę. Kitaip nei sergant įprastu cukriniu diabetu, CF sukeltu diabetu sergančiojo mityboje nėra ribojami angliavandeniai, todėl insulino poreikis derinamas prie mitybos. Gydytas insulinu, palyginus su kitais vaistais, yra susijęs su geresne glikemijos kontrole, veiksmingesniu svorio prieaugiu, pagerėjusia plaučių funkcija.

Bisfosfonatai. Osteoklastų funkcijas slopinantis gydymas bisfosfonatais veiksmingas ne tik postmenopauzės, gliukokortikoidų sukeltai, vyrų, bet ir sergant CF atsiradusiai osteoporozei gydyti. Vaistai skiriami, kai densitometrijos tyrimo metu nustatomas T lygmuo mažesnis nei -2,5 (arba z reikšmė mažiau kaip -2,5). T lygmuo vertinamas, kai lyginama su sveiko žmogaus kaulų tankiu, o z reikšmė – kai lyginama su vidutiniu to paties amžiaus, lyties ir ūgio žmonių kaulų mineraliniu tankiu (KMT). Bisfosfonatai padeda išlaikyti esamą arba padidinti KMT, mažina lūžių dėl osteoporozės tikimybę. Ilgą laiką vartojant bisfosfonatus KMT nuolat didėja. Po 3–5 gydymo metų bisfosfonatais pasiektas KMT išlieka dar 1–2 metus nutraukus vaisto vartojimą (dėl ilgalaikio vaisto kaupimosi kauluose). Gydymo poveikis vertinamas kas 1–2 metus matuojant KMT (gydymas veiksmingas ir tęsiamas, jei per metus KMT padidėja, nepakinta arba sumažėja mažiau nei 2 proc.). Gydamas bisfosfonatais, būtina kartu vartoti kalcio, vitamino D vaistinių preparatų, kad būtų pakankamas kalcio ir vitamino D kiekis organizme. Svarbūs elementai yra ir fosforas, magnis, fluoras, vitaminas K. Yra pastebėjimų, kad gydymas CFTR modulatoriais gali gerinti KMT, tačiau apibendrintoms išvadoms formuluoti reikalingi tolesni stebėjimo tyrimai.

Nemedikamentinis gydymas

Nemedikamentinis gydymas yra itin svarbus, siekiant išvengti ligos paūmėjimų bei būklės blogėjimo. Sergantiems CF dėl plaučių funkcijos pokyčių, kvėpavimo ir periferinių raumenų jėgos sumažėjimo būdingas fizinio pajėgumo sumažėjimas, kuris glaudžiai susijęs su pacientų jaučiamu dusuliu ir raumenų nuovargiu fizinio aktyvumo metu. Sumažėjusiai periferinių raumenų jėgai, sergant CF, įtakos turi malabsorbcija, sisteminis uždegimas, nepakankamas fizinis aktyvumas. Tokie pacientai turi riziką nepakankamai kaulų mineralizacijai. Kvėpavimo takų obstrukcija dėl susikaupusio sekreto kvėpavimo takuose didina kvėpavimo raumenų darbą plaučių ventilacijai palaikyti.

Nemedikamentinis CF gydymas susideda iš reabilitacijos ir kineziterapijos. Taikymo tikslas – sergančiojo fizinio krūvio toleravimo didinimas, sąsaus, klampaus sekreto pašalinimo iš kvėpavimo takų gerinimas, ligos progresavimo lėtinimas. Taikomos įvairios kvėpavimo takų drenažą gerinančios technikos, kai mechaninė arba fizinė jėga gerina oro srovės judėjimą kvėpavimo takuose, veikia plaučių tūrius, gravitaciją, spaudimą plaučiuose, taip gerina susikaupusio sekreto judėjimą ir pašalinimą, sumažina paūmėjimų dažnį ir lėtina ligos progresavimą, apsaugo nuo priešlaikinio kvėpavimo takų užsivėrimo (oro spąstų) ir mažina dinaminę hiperinfliaciją. Yra įvairių atsisosėjimą gerinančių priemonių, pvz., aktyvus kvėpavimas, kosėjimo pratimai, autogeninis drenažas, kvėpavimas su teigiamu iškvėpimo slėgiu, teigiamą iškvėpimo slėgį ir oro vibraciją sukeltantys prietaisai, kosulio stimuliavimas. Priemonės parenkamos atsižvelgiant į sergančiojo bendrąją būklę, ligos eigą (stabili eiga ar paūmėjimas), esamas arba gresiančias komplikacijas. Svarbu nepamiršti kartu gerinti ir bendrą fizinę sveikatą, pvz., treniruoti kvėpavimo raumenis, atlikti ištvėmės ir jėgos pratimus bei pan.

Nemedikamentiniai bronchų sekreto pašalinimą iš kvėpavimo takų gerinantys metodai skiriami į du tipus:

1) Kai reikia aktyvių paciento pastangų pratimams arba procedūroms atlikti: aktyvus kvėpavimas, autogeninis drenažas, kvėpavimas su teigiamu iškvėpimo slėgiu, teigiamą iškvėpimo slėgį sukeltančių prietaisų naudojimas, kosulio stimuliavimas. Šie metodai paprastai taikomi aktyviems, kliniškai stabiliems pacientams. Esant CF paūmėjimui, ypač sunkiam, arba komplikuotoms gretutinėms ligoms, šias procedūras arba jų intensyvumą reikia riboti.

2) Kai nereikia aktyvių paciento pastangų pratimams arba procedūroms atlikti: aukšto dažnio krūtinės ląstos vibracija, krūtinės ląstos perkusija, pozicinis drenažas. Šie metodai taikomi ir esant sunkiai paciento būklei arba gretutinėms ligoms, ribojančioms procedūras, kai reikia aktyvių paciento pastangų, atlikimą, CF paūmėjimo metu. Taip pat gali būti naudojami ir kaip ilgalaikės sudėtinės fizinės terapijos, gerinančios bronchų sekreto pašalinimą, dalis.

Visi bronchų sekreto pašalinimą gerinantys metodai gali būti atliekami tiek atskirai, tiek derinant tarpusavyje.

Reabilitacija

Tikslinė reabilitacija yra kvėpavimo profilio. Tai specialia programa, prižiūrima fizinės medicinos ir reabilitacijos gydytojų, kai įvairiomis priemonėmis siekiama palengvinti atsikosėjimą, sumažinti dusulį, stiprinti kvėpavimo raumenis, didinti fizinį pajėgumą, gerinti bendrą savijautą ir pan. Reabilitacija apima kineziterapiją, fizioterapiją, psichologo konsultacijas, socialinio darbuotojo konsultacijas, sergančiojo ir jo artimųjų švietimą.

Reabilitacija skirstoma į etapus – pirmąjį, antrąjį ir trečiąjį. Taip pat gali būti ambulatorinė ir stacionarinė. Reabilitacijos pagrindą sudaro kineziterapija, atsikosėjimą gerinančių priemonių naudojimas. Svarbi dalis tenka ir sergančiojo bei jo artimųjų švietėjiškai veiklai.

Pirmasis reabilitacijos etapas ligai paūmėjus pradedamas taikyti kaip įmanoma anksčiau, apima 15 reabilitacinių procedūrų, kurias parenka fizinės medicinos ir reabilitacijos gydytojas (apibrėžta remiantis Sveikatos apsaugos ministro įsakymu).

Antrasis etapas pradedamas pravedus pirmąjį ir susideda iš kineziterapijos, masažų, fizioterapijos, psichologo konsultacijų, socialinio darbuotojo konsultacijos, paciento ir jo artimųjų mokymo. Būtiniosios sąlygos antrajam etapui – vidutinio sunkumo arba sunki CF. Antrojo etapo trukmė – 18 dienų. Jei pravedus antrąjį etapą, fizinės medicinos ir reabilitacijos gydytojas įvertina, kad reabilitacijos nepakanka, rekomenduoja trečiąjį etapą.

Trečiasis reabilitacijos etapas susideda iš kineziterapijos, masažų, fizioterapijos, psichologo konsultacijų, socialinio darbuotojo konsultacijos, sergančiojo ir jo artimųjų mokymo ir kitų paslaugų. Būtiniosios sąlygos trečiajam etapui – buvęs ūminis kvėpavimo nepakankamumas, patvirtintas arterinio kraujo dujų tyrimu. Trečio etapo trukmė – 14 dienų.

Ambulatorinės ir stacionarinės reabilitacijos teikiamos procedūros savo apimtimi labai panašios. Kurį reabilitaciją skirti – ambulatorinę ar stacionarinę – sprendžia fizinės medicinos ir reabilitacijos gydytojas, pagal galimybes atsižvelgdamas į paciento pageidavimus. Gydytojo sprendimą lemiantys veiksniai yra paciento funkcinė būklė, vertinama Bartelio indeksu, gretutinės ligos, medicininės priežiūros poreikis. Pastarąjį visą parą galima užtikrinti tik stacionarinės reabilitacijos metu.

Fizinė medicina

Svarbu užtikrinti kiek įmanoma veiksmingesnį kvėpavimo takų klirenšą ir stiprinti bendrą fizinę sveikatą. Yra įvairių būdų šiems siekiams įgyvendinti.

Kvėpavimo raumenų treniravimas

Kvėpavimo raumenų jėgą, sergant CF, veikia kvėpavimo takų obstrukcija, lėtinės infekcijos, nepakankama mityba, amžius, skeleto raumenų pokyčiai ir hiperinfliacija. Kvėpavimo raumenų jėgos treniravimas – tai pratimų programa, kuri gerina įkvėpimo ir iškvėpimo raumenų jėgą ir ištvermę, mažina dusulį ir didina toleranciją pratimams.

Įrodyta, kad įkvėpimo raumenų treniravimas gerina plaučių funkciją, kvėpavimo raumenų jėgą ir fizinį pajėgumą, sergantiesiems įvairiomis ligomis, rekomenduojama taikyti ir sergantiesiems CF, kai yra kvėpavimo raumenų silpnumas, bet ne rutiniškai, nes atliktų tyrimų nėra daug ir įrodymų lygmuo nėra aukštas. Atsižvelgiant į natūralią ligos eigą, tai gali būti naudinga, siekiant sumažinti įkvėpimo raumenų funkcijos mažėjimą gyvenimo eigoje.

Didesnė iškvėpimo raumenų jėga turi įtakos kosuliui, kalbai, rijimui, kvėpavimui ir fiziniam aktyvumui. Efektyvus kosulys yra svarbus sekreto pašalinimui. Yra duomenų, kad iškvėpimo raumenų treniravimas sergantiesiems CF gali pagerinti didžiausią kosulio srovės greitį, didžiausią iškvėpimo jėgą, virškinimo simptomus, bendrą savijautą.

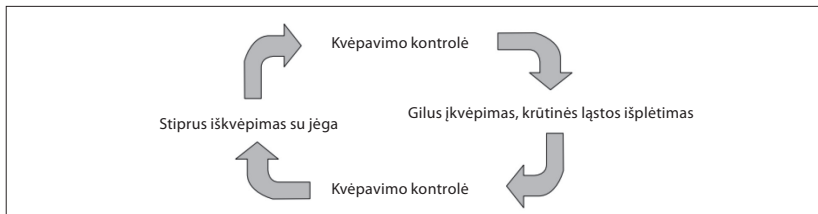
Aktyvus kvėpavimas

Aktyvus kvėpavimas (13 pav.) – tai kvėpavimo technika, derinama su forsuoju iškvėpimu, siekiant pagerinti sekreto pašalinimą iš kvėpavimo takų. Šią techniką sudaro trys pasikartojantys kvėpavimo pratimai: kvėpavimo kontrolė, krūtinės ląstos išplėtimo pratimai ir forsuojo iškvėpimo pratimai. Kvėpavimo kontrolė – tai ramus kvėpavimas, kai kvėpuojama apatine krūtinės ląstos dalimi ir pilvu, atpalaidavus pečių juostą ir viršutinę krūtinės ląstos dalį. Šio aktyvaus kvėpavimo ciklo metu tai atpalaiduojantis pratimas, leidžiantis pailsėti kvėpuojamiesiems raumenims. Kvėpavimo kontrolės trukmė tokia, kiek reikia pacientui pailsėti ir pasiruošti kitam pratimui atlikti. Krūtinės ląstos išplėtimo pratimai: atliekami 3–4 gilūs įkvėpimai, sulaukomas kvėpavimas 3–4 s. ir ramiai iškvepiama per burną.

Šis pratimas didina plaučių tūrį, gerina ventiliaciją, padeda išjudėti susikaupusiam sekretui. Šio pratimo metu per iškvėpimo fazę galima taikyti krūtinės ląstos perkusiją, vibraciją. Po krūtinės išsiplėtimo pratimų atliekama kvėpavimo kontrolė ir pereinama prie forsuojo iškvėpimo pratimų, kai atliekami 1–2 forsuoti iškvėpimai. Forsuotas

iškvėpimas – tai staigus, su jėga atliekamas iškvėpimas. Forsuotą iškvėpimą rekomenduojama atlikti lūpas sudėjus „O“ raide. Kartais pratimui palengvinti gali būti naudojamas burnos kandiklis. Forsuotas iškvėpimas skatina sekreto judėjimą dėl slėgio pokyčių krūtinės ąštoje. Lėtas ir ilgas forsuotas iškvėpimas po vidutinio tūrio įkvėpimo padeda išjudinti sekretą iš labiausiai nutolusių, periferinių kvėpavimo takų, o trumpas ir garsus forsuotas iškvėpimas po didžiausio tūrio įkvėpimo – iš viršutinių kvėpavimo takų. Po forsuotų kvėpavimo pratimų vėl atliekama kvėpavimo kontrolė.

Aktyvus kvėpavimas atliekamas sėdint, bet gali būti atliekama ir kitose pozicinio drenažo padėtyse, pvz., gulint ant nugaros, ant šono, ant pilvo (priklausomai nuo geriausio atsikosėjimo efekto). Trukmė bent 10 min. vienoje pozicijoje. Šią techniką nesunku išmokti ir pacientas ją gali atlikti savarankiškai.



13 pav. Aktyvaus kvėpavimo ciklas

Atliekamas trijų skirtingų kvėpavimo pratimų principu: kvėpavimo kontrolė – krūtinės ąstos išplėtimo pratimai – forsuotas iškvėpimas.

Autogeninis drenažas

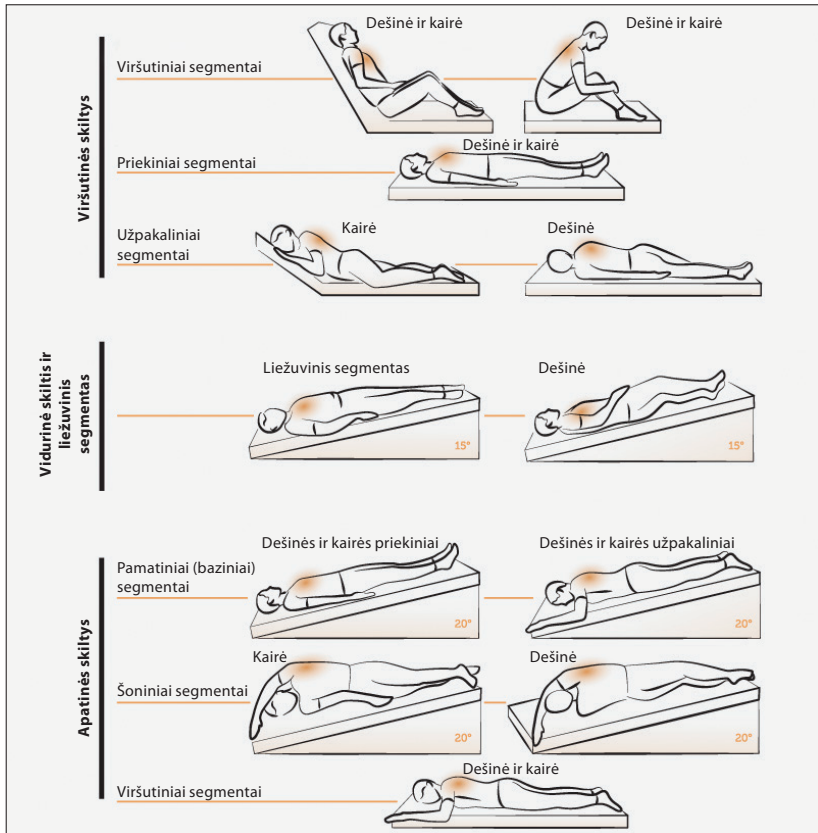
Autogeninis drenažas – tai kvėpavimo technika, skirta išjudinti, surinkti bei pašalinti klampiam sekretui iš kvėpavimo takų kvėpuojant įvairiais plaučių tūriais. Reikiamas kvėpavimo gylis ir intensyvumas priklauso nuo sekreto buvimo vietos. Pūtimas dideliu plaučių tūriu (kvėpuojama kaip įmanoma giliau) padeda šalinti sekretą iš stambesnių kvėpavimo takų, vidutiniu (kvėpuojama krūtinė, įkvepiant be didžiausių pastangų) arba mažesniu tūriu – labiau iš periferinių kvėpavimo takų. Pratimus atlikti apmoko šią metodiką išmanantis asmuo. Kvėpavimo pratimai atliekami patogioje padėtyje, paprastai sėdint tiesiai arba kiek atsilošus, kaklą truputį atlenkus atgal.

Sekreto pašalinimas, atliekant šią techniką, remiasi dviem mechanizmais: kvėpavimo takų virpamųjų blakstienėlių judrumu ir oro tekėjimo metu sukeltos šlyties jėgos poveikio. Šlyties jėgos sukūrimas, siekiant išvalyti kvėpavimo takus, pasiekiamas reguliuojant įkvepiamo ir iškvepiamo oro judėjimą. Tai technika, kai

atliekamas kontroliuojamas kvėpavimas, kvėpuojama skirtingais plaučių tūriais ir atliekamas ne forsuotas iškvėpimas. Pradedama nuo įkvėpimo, atliekama 3 s. kvėpavimo pauzė, tai leidžia užsikimšusioms plaučių sritims užsipildyti vienodai oru ir orui geriau patekti už sekreto formuojamų kliūčių. Po kvėpavimo pauzės atliekamas ne forsuotas iškvėpimas per burną, panašiai kaip atodūsis, iškvėpimo metu išlaikant burną ir gerklas atviras. Autogeninio drenažo atlikimas yra suskirstytas į tris fazes. Pirmojoje, sekreto išjudinimo fazėje, atliekami nedidelio tūrio kvėpavimai iki iškvėpimo rezervinio tūrio, kvėpuojama funkcinio kvėpuojamuoju tūriu, kol pradedamas jausti sekreto traškėjimas kvėpavimo takuose garsiniu arba lytėjimo būdu, uždėjus ranką ant krūtinės. Antroji fazė vadinama sekreto surinkimo faze. Šioje fazėje sekretas renkamas iš vidutinių kvėpavimo takų, kai atliekamas vidutinio tūrio kvėpavimas, kvėpavimas iki įkvėpimo rezervinio tūrio, siekiant labiau išplėsti plaučius su kiekvienu įkvėpimu. Didinamas tiek įkvėpimas, tiek iškvėpimas, siekiant didesnės oro tėkmės kvėpavimo takuose. Šis vidutinio tūrio kvėpavimas tęsiamas kol sumažėja girdimas sekreto garsas ir tai parodo, kad jis jau yra pasiruošęs pasišalinti. Trečioji fazė vadinama sekreto šalinimo faze. Pacientas atlieka didelio tūrio įkvėpimą, kol sekretą, esantį trachėjoje, bus galima iškosėti. Iškosėjimui rekomenduojama atlikti forsuotą iškvėpimą. Kai kurie autoriai rekomenduoja atlikti du trumpus ir du ilgus forsuotus iškvėpimus. Rekomenduojama vengti neproduktyvaus kosulio, siekiant išvengti kvėpavimo takų kolapso. Jei girdimas švokštimas, iškvėpimo srovė turi būti sumažinta. Autogeninio drenažo trukmė individuali, svyruoja nuo 20–45 min. Tokio kvėpavimo tikslas pasiekti aukščiausią galimą iškvėpimo srovės greitį skirtingose bronchų dalyse, išlaikant nedidelį pasipriešinimą bronchuose, išvengiant bronchų spazmo ir dinaminio kvėpavimo takų kolapso.

Pozicinis bronchų drenažas

Pozicinis drenažas – dar viena sekreto judėjimą gerinanti pasyvi priemonė, kai pacientui suteikiama atitinkama pozicija, kurioje gravitacija padeda pašalinti susikaupusį sekretą iš kvėpavimo takų. Remiantis bronchų medžio anatomija, sukurta 12 įvairių lovos / kūno padėčių. Kiekviena padėtis padeda pagerinti sekreto pasišalinimą iš skirtingų plaučių skilčių arba segmentų (14 pav.). Procedūra dažnai derinama su aktyvus kvėpavimo ciklu, krūtinės laštos vibracija ir perkusija. Individualiai parenkama padėtis, kurioje sekretas pasišalina geriausiai. Režimas keičiamas atsižvelgiant į ligos eigą, simptomus, jų kaitą bei procedūros toleravimą. Po šių technikų sekreto pasišalinimas gali būti pastebimas ne iš karto, net ir po valandos laiko. Pacientams, turintiems gastroezofaginį refliuksą, pozicinis drenažas didina aspiracinės pneumonijos riziką.

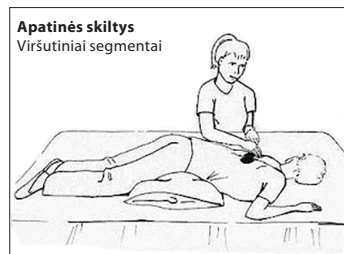
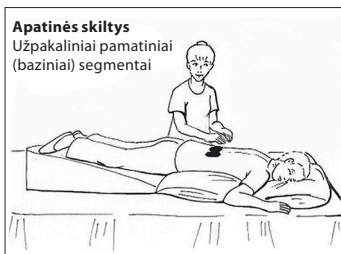
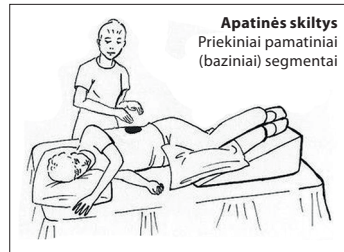
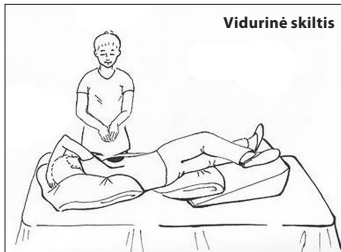
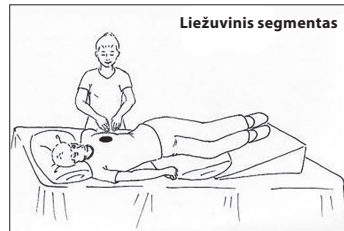
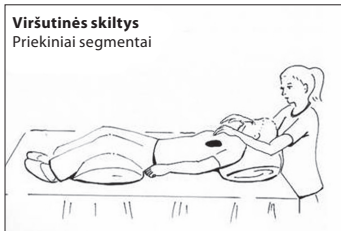
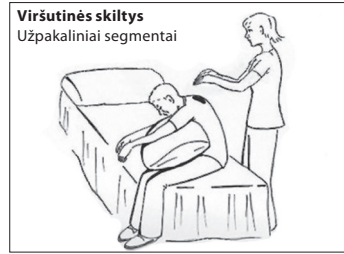
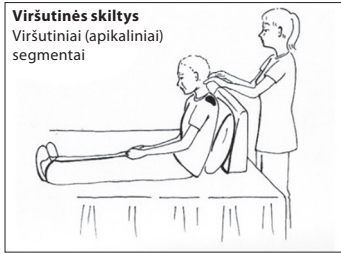


<https://bronchiectasis.com.au/physiotherapy/techniques/gravity-assisted-drainage>

14 pav. Pozicinio bronchų drenažo padėtys

Krūtinės ląstos perkusija

Perkusija – tai tradicinė priemonė sekreto pašalinimo gerinimui. Tai ritmiški plaštakų, sudėtų kauburėliu, judesiai, taikomi krūtinės ląstai arba toms plaučių dalims, kuriose susikaupęs sekretas. Taip perduodama energijos banga krūtinės ląstai, atlaisvinamas sekretas nuo bronchų sienelės, skatinamas sekreto judėjimas proksimaliai ir kosulio metu pašalinamas. Krūtinės ląstos perkusija atliekama 15–20 s. trukmės intervalais su ne trumpesnėmis kaip 5 s. pertraukomis, tiek per įkvėpimo ir iškvėpimo fazes, siekiant sunknesnės būklės pacientams išvengti plaučių funkcijos pablogėjimo. Pagal tai, kurios sritys perkutuojamos, valosi skirtingi plaučių segmentai (15 pav.). Efektyvumas didesnis atliekant pozicinio drenažo padėtyje.



<http://healthmybabies.blogspot.com/2015/12/physiotherapy-and-percussion-therapy.html>

15 pav. Krūtinės ląstos perkusijos taškai

Teigiamo iškvėpimo slėgio taikymas

Šis metodas apima kvėpavimą su teigiamu slėgiu ir teigiamą iškvėpimo slėgį sukeliančius prietaisus.

Kvėpavimas su teigiamu iškvėpimo slėgiu

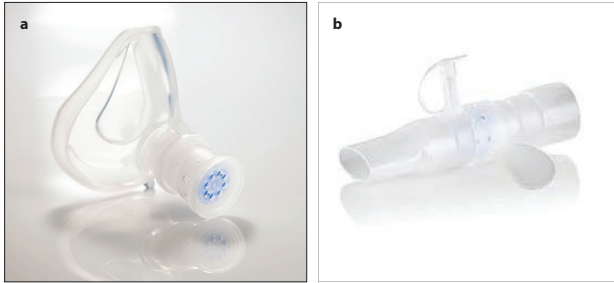
Tai kvėpavimo technika, kai iškvepiant lūpos sudedamos vamzdeliu. Taip susidaro papildomas pasipriešinimas iškvėpimo metu ir padidėja slėgis kvėpavimo takuose, mažėja kvėpavimo dažnis, prailgėja iškvėpimas, kuris apsaugoja nuo smulkiųjų kvėpavimo takų užsivėrimo (oro spąstų), padeda nusiraminti, mažina dusulį. Iškvėpimas turi būti lėtas, ilgas, o galva, pečiai, burna atpalaiduoti. Labai dažnai šis kvėpavimas atliekamas neteisingai ir per energingai, kai įtempiami kaklo ir burnos raumenys. Kad būtų lengviau atlikti šį pratimą, iškvėpimo metu rekomenduojama atlikti šnypštimo arba tarti „s“ garsą, kad prailginti iškvėpimą. Tokį kvėpavimo metodą galima naudoti ir kasdienėje veikloje, pvz., vaikstant, lipant laiptais. Rekomenduojama skaičiuoti iki dviejų įkvepiant per nosį ir iki keturių iškvepiant per burną, kad įkvėpimo–iškvėpimo santykis būtų 1:2.

Teigiamą iškvėpimo slėgį sukiantys prietaisai

Teigiamą iškvėpimo slėgį sukiantys prietaisai veikia vienpusio vožtuvo principu. Tokie aparatai leidžia orui lengvai įtekėti, o iškvėpimas pailgėja ir yra sunkesnis dėl sukuriamo pasipriešinimo. Iškvėpimo fazėje susidaręs teigiamas slėgis naudojamas, siekiant atverti smulkiuosius kvėpavimo takus ir neleisti jiems subliūkšti, skatina tąsaus, klampaus sekreto pašalinimą, gerina dujų apykaitą plaučiuose. Optimalus slėgio spaudimas yra 10–20 cm H₂O, siekiant užtikrinti vienodą spaudimo pasiskirstymą alveolėse sekreto judėjimui. Tačiau yra prietaisų, kurie palaiko didesnę 50–120 cm H₂O spaudimą kvėpavimo takuose. Ilgainiui buvo sukurti ne tik teigiamą iškvėpimo slėgį, bet ir iškvepiamo oro srovės vibraciją sukiantys prietaisai.

Prietaisu yra paprasta naudotis, todėl nereikia medicinos personalo pagalbos. Yra kaukės ir kandiklio pavidalo prietaisai (16 pav. a, b).

Prietaisai naudojami sėdimoje arba pozicinio drenažo padėtyje (netinka Flutter®). Procedūros metu aktyviai iškvepiama pro veido kaukę arba kandiklį. Ciklas kartojamas tiek kartų, kiek reikia pasiekti didžiausiam sekreto pašalinimui iš kvėpavimo takų. Gali būti derinamas ir su kitais fizinės terapijos metodais.



<https://www.o2-med.com/it/riabilitazione-e-ginnastica-respiratoria/74-maschera-in-silicone-per-pep-mask-a-2-vie.html>; <https://www.uhs.nhs.uk/Media/UHS-website-2019/Patientinformation/Respiratory/How-to-use-your-PEP-patient-information.pdf>

16 pav. Kaukė (a) ir kandiklis (b)

Teigiamą iškvėpimo slėgį ir oro vibraciją sukiantys prietaisai žinomi Flutter®, Acapella®, RC-Cornet®, RC-Cornet N®, AerobiKA pavadinimais. Šie prietaisai veiksmingiau skatina kvėpavimo takuose susikaupusio sekreto pasišalinimą, tinka kenčiantiems nuo gausaus tiršto, tąsaus sekreto bei sutrikusio jo šalinimo, padeda išvengti kvėpavimo takų kolapso iškvėpimo metu. Veido kaukė gali būti naudojama vietoj burnos kandiklio tam, kad būtų išvengta plaučių tūrio sumažėjimo per iškvėpimo fazę ir užtikrintas sandarumas iškvėpimo metu. Galima naudoti ne tik kaukę, bet ir nosies spaustuką.

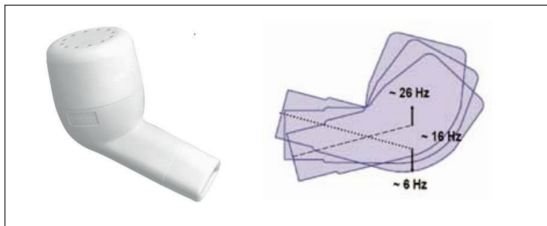
Prietaisais paprasta naudotis bet kurio amžiaus pacientams tiek medicinos įstaigose, tiek namuose, nereikalinga medicinos personalo pagalba. Procedūra atliekama patogioje padėtyje (paprastai sėdint), kvėpuojant įprastai ir išpučiant orą į vibraciją sukiantį prietaisą. Keičiant prietaiso laikymo kampą, galima mažinti arba didinti sukuriamą slėgį ir vibraciją (keliant didesniu kampu nei 90°, matuojant nuo krūtinės ląstos, iškvėpimas sunkinamas, mažiau nei 90° – lengvinamas). Teigiamą iškvėpimo slėgį ir oro vibraciją sukiantys prietaisai neskiriami pacientams, kuriems buvo savaiminis pneumotoraksas arba nustatyta bulų plaučiuose, taip pat turintiems ausies būgnelio perforaciją. Šie prietaisai gali būti naudojami tiek kaip sudedamoji, tiek kaip savarankiška fizinės terapijos dalis.

Flutter® (17 pav.) – tai mažas iš plastiko pagamintas prietaisas, korpuse turintis iškvėpimo oro judinamą didelį metalinį rutulį. Dėl staigių iškvėpimo oro sukuriamų trūkčiojimų / vibracijų gerėja kvėpavimo takuose esančio sekreto drenažas. Prietaisas gali būti naudojamas tik vertikaloje padėtyje, nes nuo laikymo kampo priklauso sukeliama vibracijų dažnis. Jei Flutter® laikomas pakeltas aukštyje, tai spaudimas ir vibracijos dažnis yra didesni, jei nukreiptas žemyn – mažesni. Procedūra atliekama 10–15 iškvėpimų serijomis su ramaus kvėpavimo pratimais tarp jų,

skirtais atpalaiduoti kvėpuojamuosius raumenis. Pratimo trukmė – 15–20 min. su pertraukomis.

Acapella® (18 pav.) – tai teigiamą iškvėpimo slėgį ir oro vibraciją sukeltis prietaisas su nustatomu pasipriešinimo lygiu, nepriklausomu nuo prietaiso laikymo padėties. Dėl to Acapella®, kitaip nei Flutter®, patogus naudoti ir pozicinio drenažo padėtyse, nesukeliant pacientui nepatogumo ir nemažinant gydymo veiksmingumo. Jei oro vibraciją sukeliančiais prietaisais nepavyksta išprovokuoti sekreto atkosėjimo, procedūrą galima derinti su stipriu iškvėpimu atvira burna bei kitais fizinės terapijos metodais.

RC-Cornet® ir RC-Cornet N® (19 pav.) – tai teigiamą iškvėpimo slėgį ir oro vibraciją sukeltis prietaisai veikimo mechanizmu ir veiksmingumu panašūs į Flutter® bei Acapella®. Jie gali būti naudojami ne tik vertikaliajoje, bet ir kitose padėtyse. Prietaisus sudaro kandiklis, žarnelė, lenktas vamzdelis, garso sklendės. Teigiamo slėgio svyravimai, reguliuojami kandikliu, išplečia kvėpavimo takus, o juose susiformuojanti vibracija padeda išjudinti susikaupusį tirštą, lipnų sekretą bei palengvinti jo pašalinimą. RC-Cornet® skirtas pagerinti sekreto pašalinimui iš bronchų, o RC-Cornet N® – iš sinusų. Procedūra atliekama sėdint, alkūnės padėtos ant stalo, esant poreikiui sėdėjimo kampas gali būti keičiamas.



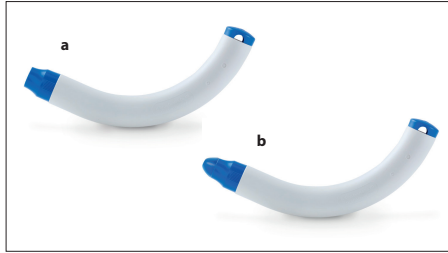
<https://www.cuh.nhs.uk/patient-information/airway-clearance-flutter/>

17 pav. Prietaisas Flutter®, kurio sukeltos vibracijos dažnis kinta priklausomai nuo laikymo kampo



<https://henrotech.be/en/product/acapella-choice>

18 pav. Teigiamą iškvėpimo slėgį ir oro vibraciją sukeltis prietaisas Acapella®



<https://www.cegla.de/en/products/respiratory-therapy/rc-cornet>;

<https://www.cegla.de/en/products/respiratory-therapy/rc-cornet-n>

19 pav. Teigiamą iškvėpimo slėgį ir oro vibraciją sukeliantis prietaisas RC-Cornet® (a) ir RC-Cornet N® (b)

AerobiKA (20 pav.) panašus veikimo mechanizmas į Flutter® bei Acapella®, užtikrina nuolatinį pasipriešinimą ir sukuria teigiamo slėgio svyravimus iškvėpimo metu, padeda atverti „subliuškusius“ kvėpavimo takus, atlaisvina sekretą, kuris gali patekti į stambesnius kvėpavimo takus ir būti iškosėtas.



<https://vernonmedicalrespiratory.ie/products/aerobika>

20 pav. Teigiamą iškvėpimo slėgį ir oro vibraciją sukeliantis prietaisas AerobiKA

Kiekvieną procedūrą rekomenduojama atlikti 10–15 iškvėpimų serijomis su ramus kvėpavimo pratimais tarp jų, skirtais atpalaiduoti kvėpuojamuosius raumenis. Įkvėpimas atliekamas per nosį apatine krūtinės ląstos dalimi ir pilvu, sulaukomas kvėpavimas 2–3 s., iškvėpimas atliekamas į prietaiso kandiklį aktyviai, bet ne forsuotai. Taip atliekama 10–15 kvėpavimų, po jų atliekami forsuoti iškvėpimai, kad pasišalintų sekretas. Rekomenduojama atlikti 4–6 serijas du kartus per dieną arba pagal poreikį, priklauso individualiai nuo paciento, bendra trukmė 15–20 min. Esant paūmėjimui, rekomenduojama atlikti dažniau, bet neilginti atlikimo trukmės.

Teigiamas iškvėpimo slėgis sukuriamas ir atliekant iškvėpimą į šiaudelį, įstatytą į 13 cm aukščio plastikinę talpą, pripildytą vandens. Šiaudelio ilgis yra 38–45 cm. Svarbu, kad šiaudelis inde pasiektų indo dugną, kad būtų išgautas tinkamas spaudimas iškvėpimui. Tokia priemonė tinka vaikams.

Kosulio stimuliavimas

Kosulio stimuliavimas – tai saugus ir patogus klampaus sekreto šalinimo iš kvėpavimo takų metodas, taikant specialius prietaisus, vadinamus kosulio stimulatoriais (pagalbininkais) (21 pav.). Metodas tinkamas sunkiai atsikosintiems pacientams. Pro kaukę lėta srove tiekiamas teigiamo slėgio oras staiga pakeičiamas į neigiamo slėgio oro tėkmę ir taip sukeliamas kosulys. Kadangi kosulio stimulatorius gana veiksmingai skatina sekreto pasišalinimą iš kvėpavimo takų, neretai padeda išvengti invazinių sekreto atsiurbimo procedūrų. Procedūra lengvai toleruojama, atliekama savarankiškai po apmokymo. Pacientas pats arba padedant medicinos personalui gali keisti slėgio parametrus įkvepiant ir iškvepiant, parenkant veiksmingiausią kosulio stimuliavimo režimą. Kosulio stimulatoriai gali būti valdomi rankiniu arba automatinio būdu, tinka tiek esant stabiliai ligai, tiek jai paūmėjus, naudojami gydymo įstaigose ir namuose.

Lyginant autogeninį drenažą ir kosulio stimuliavimą, atliekamą aparatu, pastebėta, kad po 20 min. kvėpavimo, atlikto su kosulio stimuliavimo aparatu, pašalinoma daugiau sekreto, negu atliekant autogeninį drenažą. Vis tik nėra nustatytas kurios nors vienos atsikosėjimą gerinančios technikos pranašumas, todėl reikia išbandyti ir atrasti tinkamą ir geriausią poveikį teikiančią atsikosėjimo techniką. Svarbu, kad atsikosėjimą gerinančios technikos būtų taikomos kasdien.

Kosulio asistento nenaudoti, jei yra nedrenuotas pneumotoraksas, kraujo atkosėjimas, plaučių abscesas, vėmimas, veido lūžiai, kardiovaskulinės sistemos nestabilumas, padidėjęs intrakranijinis slėgis, neseniai atlikta viršutinio virškinamojo trakto dalies operacija.



Nuotrauka iš Pulmonologijos klinikos archyvo; gautas paciento sutikimas

21 pav. Kosulio stimulatorius

Manualinė ir aukšto dažnio krūtinės ląstos vibracija

Vibracija gerina mukociliarinį judėjimą iš plaučių periferijos į stambesnius kvėpavimo takus ir padeda pašalinti sekretui iš bronchų. Gali būti atliekama tiek manualiniu principu, tiek panaudojant specialius prietaisus. Manualinė vibracija atliekama viena arba abejomis rankomis, uždėtomis ant krūtinės ląstos ir atliekant dažnus nepertraukiamus, į drebėjimą panašius judesius. Vibracija pradeda įkvėpimo fazės viršūnėje ir atliekama per visą iškvėpimo fazę. Mechaninei vibracijai sukelti naudojamos kelių tipų aukšto dažnio krūtinės ląstos virpesius sukeliančios liemenės: suspausto oro pulsinių bangų principu veikianti liemenė ir tiesiogiai virpesius generuojanti liemenė. Suspausto oro pulsinių bangų principu veikianti liemenė sujungta su oro srovės impulsų generatoriumi. Dažni ir staigūs oro srovės impulsai sukelia krūtinės ląstos perkusiją ir vibraciją (22 pav. a). Tiesiogiai virpesius

generuojanti liemenė (22 pav. b) veikia specialios sistemos, esančios liemenės viduje, prijungtos prie liemenės išorėje esančių vibracinių bangų generatorių, principu. Liemenės sukeliama vibracija išjudina ir suskaido bronchų sekretą į mažesnes daleles, kurios, judėdamos iš smulkesnių kvėpavimo takų stambesniųjų link, palengvina atsikosėjimą.

Aukšto dažnio krūtinės ląstos vibraciją generuojantys prietaisai dirba skirtingais oro tekėjimo dažniais (iškvėpimo oro tekėjimo dažnis aukštesnis nei įkvėpimo) ir padeda sekretui judėti iš periferijos į stambius kvėpavimo takus, kad palengvintų atsikosėjimą. Kitas poveikis – vibruojančios oro srovės tekėjimas keičia sekreto klampumą ir padeda atsikosėti. Rekomenduojama gydymo padėtis, taikant aukšto dažnio krūtinės ląstos vibraciją, sėdima, gydymas pradedamas nuo žemo (7–10 Hz) iki vidutinio dažnio (10–14 Hz) ir tada pereinama prie didelio dažnio vibracijos (14–20 Hz). Kiekvieno taikomo dažnio trukmė apie 10 min. arba trumpiau, priklausomai nuo paciento toleravimo.



<https://www.philips.com/a-w/about/news/media-library/20200723-Philips-InCourage-vest.html>;
<https://hartmedical.org/product/afflovest>

22 pav. Krūtinės ląstos vibraciją sukeliančios liemenės:
a) veikia suspausto oro pulsinių bangų principu;
b) veikia vibracines bangas generuojančių varikliukų principu

Pozicinis drenažas, krūtinės ląstos perkusija, vibracija taikoma kūdikiams ir vaikams, kurie negali sekti instrukcijų ir atlikti kitų kvėpavimo funkcijų gerinančių technikų. Žemyn galva padėtis naudojama rečiau, nes gali sukelti gastroezofaginio reflukso paūmėjimą arba pabloginti saturaciją.

Kiti bendrą fizinę sveikatą palaikantys fizinės medicinos metodai

Siekiant geresnių CF gydymo rezultatų, svarbu stiprinti bendrą sveikatą. Kaip tai daryti, yra įvairių priemonių.

Fizinis aktyvumas

Fizinis aktyvumas – labai svarbi CF sergančio asmens fizinės medicinos sudedamoji dalis. Fiziniam aktyvumui nereikia papildomų išlaidų, paprasta atlikti, pasiekiami akivaizdžiai rezultatai – sportuojant pagerėja atsikosėjimas, ilgiau išlaikoma stabili plaučių funkcija, palaikoma fizinė ištvermė, gerinamas širdies ir kraujagyslių sistemos darbas. Tačiau mankštintis (sportuoti) būtina reguliariai. Rezultatas būna akivaizdesnis, kai kartu taikomos ir kitos sekreto pasišalinimą skatinančios priemonės. Fiziologinis pratimų poveikis pasireiškia sumažėjusiu sekreto mechaniniu pasipriešinimu, didesniu iškvėpimo srauto greičiu, veikiančiu atsikosėjimą. Fiziniai pratimai gerina minutinę plaučių ventilaciją ir sekreto pasišalinimą.

Tempimo pratimai rekomenduojami palengvinti krūtinės ląstos judesius. Dėl blogos laikysenos, raumenų silpnumo ir disbalanso galimas proksimalinių viršutinių ir apatinių galūnių raumenų sutrumpėjimas, dėl ko yra ribojami ir mažėja krūtinės ląstos judesiai. Laikysenos korekcija, tempimo pratimai, atliekami su kvėpavimo pratimais, skatina geresnį oro tekėjimą kvėpavimo takuose.

Svarbu mokinti atpalaiduoti kaklo ir pagalbinius krūtinės raumenis, atlikti diafragminį kvėpavimą (pilvo ir šoninį šonkaulių kvėpavimą), sumažinti kvėpavimo sistemai tenkantį krūvį.

Nors ir plačiai aprašoma pratimų nauda pacientams, sergantiems CF, vis tik kasdienėje praktikoje pratimų atlikimas nėra pakankamas. CF sergantiems pacientams fizinė veikla dažnai asocijuojasi su pabodusia mankšta kineziterapijos salėje, palatoje arba namuose. Pacientai įvardija tokias kliūtis, kaip fizinis diskomfortas, nuobodulys, dažni ligos paūmėjimai. Tačiau fizinis aktyvumas gali būti labai įvairus – tai ir pasivaikščiojimas, išvykos į gamtą, orientacinis sportas, plaukiojimas baidarėmis, važiavimas dviračiu, treniruotės ant bėgimo takelio, šokių pamokos, plaukiojimas, joga ir pan. Todėl, siekiant geriausio gydymo poveikio, šalia medikamentinio gydymo, fizinės medicinos indėlis yra reikšmingas ir sergantieji turi būti skatinami tai atlikti. Kiekvienas sergantysis pasirenka jam labiausiai patinkančią sritį, svarbu, kad būtų palaikomas aktyvumas, pratimai atliekami taisyklingai, pasiekiamas vidutinis arba intensyvus fizinis aktyvumas.

Yra nedaug veiklų, kurių rekomenduojama vengti. Tai pavyzdžiui, nardymas su akvalangu, šuolis su parašiotu arba guma, kitos didelio aktyvumo veiklos dideliame aukštyje. Patariama vengti ir tų kontaktinių sporto šakų, kurių metu yra didelė krūtinės ląstos ir pilvo traumų rizika.

Esant CF paūmėjimui, pneumotoraksui, kraujo atkosėjimui arba kitai klinikinei situacijai, sunkinančiai paciento bendrąją sveikatos būklę, aktyvi fizinė veikla negalima.

Ligai progresuojant, didėja rizika pratimų metu sumažėti deguonies kiekiui kraujyje, gali būti reikalingas papildomas deguonis, kad būtų palaikyta saturacija >90 proc.

Fizinio aktyvumo rekomendacijos pagal amžiaus grupes pateikiamos 12 lentelėje.

12 lentelė. Fizinio aktyvumo rekomendacijos pagal amžiaus grupes

Aktyvumo tipas	1–6 metai	7–12 metai	13–19 metai	>19 metų
Kasdienis aktyvumas	60 min. per dieną Vystymuisi tinkama veikla	60 min. per dieną Įvairus džiaugsmą teikiantis aktyvumas su šeima arba draugais		150 min. per savaitę (pageidautina 300 min. per savaitę) Pasirinktas fizinis aktyvumas
Aerobinis aktyvumas	Nėra rekomendacijų, bet turėtų atlikti viso kūno veiklą, kuri padidina kvėpavimo dažnį ir širdies susitraukimų dažnį	30–60 min. Vidutinis arba intensyvus fizinis aktyvumas (bent 70 proc. didžiausio širdies susitraukimų dažnio)		
Pasipriešinio pratimai	Nėra rekomendacijų, bet turėtų atlikti veiklą, naudojant savo kūno svorį, kad ugdytų jėgą	Pratimai, naudojant savo kūno svorį (du kartus per savaitę) Treniruotės su svoriais Pirmiausia sutelkti dėmesį į geros technikos mokymąsi	2–3 kartus per savaitę Vienai raumenų grupei 1–3 serijos 8–12 pakartojimų 75–80 proc. nuo vieno kartojimo maksimumo Rankų, kojų, liemens raumenų grupėms	
Kitas aktyvumas	Skatinti normalų motorikos vystymąsi, įskaitant judrumą, pusiausvyrą ir koordinaciją		Adaptuoti pratimus, siekiant mažinti laikysenos pokyčius	Adaptuoti pratimus, kad mažėtų su liga susijusios komplikacijos (žemas kaulinis tankis, su CF susijęs diabetas)

Vieno kartojimo maksimumas – tai maksimalus svoris, kurį žmogus gali pakelti vieną kartą.

Liemens stabilumo ir kvėpavimo pratimai

Nustatytas ryšys tarp liemens stabilumo ir įkvėpimo raumenų jėgos sergantiesiems CF. Liemens stabilumas yra motorinis įgūdis, grindžiamas raumenų sinergija, kuri palaiko tinkamą laikyseną ir ėjimo funkciją. Daug išorinių ir vidinių veiksmų veikia laikyseną, vienas iš jų – kvėpavimo judesiai. Liemens biomechaniniai pokyčiai, atliekant kvėpavimo judesius, keičia laikyseną, didindami ventiliaciją. Yra duomenų, kad didesnis viršutinės krūtinės ląstos dalies ir kaklo raumenų aktyvumas labiau veiks laikysenos pokyčius, nei pilvinis kvėpavimas, kai yra didesnis diafragmos

aktyvumas. Diafragma ne tik kvėpavimo funkciją atliekantis raumuo, bet svarbi jos funkcija liemens stabilumui išlaikyti. Diafragma ir pilvo raumenys veikdami koordinuotai sukuria hidraulinį efektą pilvo ertmėje, kuris padeda stabilizuoti stuburą, sutvirtina juosmeninę stuburo dalį dėl padidėjusio intraabdominalinio slėgio įkvėpiant. Tačiau, kai yra kvėpavimo raumenų silpnumas ir (arba) padidėja kvėpavimo raumenų apkrova, mažėja diafragmos galimybė užtikrinti apatinės nugaros dalies stabilumą, ypač dėl ankstyvo raumenų nuovargio ir sutrinka liemens kontrolės funkcija. Yra atliktų tyrimų, kurie patvirtina, kad pacientams, sergantiems kvėpavimo arba neurologinėmis ligomis, įkvėpimo raumenų silpnumas koreliuoja su liemens stabilumo pokyčiais. Pacientams, sergantiems CF, nustatytas ryšys tarp pusiausvyros, laikysenos ir periferinių raumenų jėgos. Sumažėjusi keturgalvio raumens jėga susijusi su pusiausvyros kontrole. Taip pat nustatytas ryšys tarp iškvėpimo raumenų jėgos ir dinaminio laikysenos stabilumo. Sergantiems CF būdingi ne tik laikysenos sutrikimai, bet ir nepakankamas lankstumas.

Kita raumenų grupė, kuri reikalauja atkreipti dėmesį sergantiems CF – dubens dugno raumenys. Kvėpavimo procesas yra palaikomas dubens dugno raumenų, tinkamai kontroliuojant spaudimą pilvo ertmėje. Kai diafragma įkvėpimo metu leidžiasi žemyn, atitinkamas veiksmas vyksta ir dubens dugno raumenyse, pilvo raumenų ekscentrinis susitraukimas kontroliuoja diafragmos ilgio–įtempimo santykį, kad vyktų šoninis–užpakalinis apatinių šonkaulių judėjimas į išorę. Iškvėpimo metu vyksta atvirksčias veiksmas, pilvo raumenys susitraukia koncentriškai, spaudžia pilvą, diafragma stumiama aukštyn, o šonkauliai sukasi į vidų. Dubens dugno raumenų disfunkcija gali paveikti pilvo ertmės teigiamą spaudimą. Sergantys CF arba kitomis lėtinėmis plaučių ligomis asmenys patiria šlapimo nelaikymo sutrikimus dėl padidėjusio spaudimo pilvo ertmėje kosint, juokiantis, atliekant pratimus. Nepakankama dubens dugno raumenų jėga ir raumenų kontrolė sumažina teigiamą spaudimą ir blogina dubens dugno raumenų funkciją. Moterys, sergančios CF, dažnai susiduria su šlapimo nelaikymu dėl pasikartojančio streso, susijusio su kosuliu, dubens dugnui.

Ištvėmės ir jėgos pratimai

Vertinti širdies ir plaučių sistemų pajėgumą rekomenduojama vaikams nuo 10 metų ir suaugusiems CF sergantiems asmenims. Fizinio pajėgumo vertinimas atspindi plaučių, širdies ir kraujagyslių, raumenų sistemų darbą ir tai yra gera priemonė stebėti klinikinę būklę, vertinti atsaką į gydymą. Maksimalaus deguonies suvartojimo matavimas yra auksinis standartas įvertinti širdies ir kraujagyslių bei plaučių sistemų pajėgumą. Struktūrizuotos pratimų programos gerina ne tik fizinį pajėgumą, bet ir

krūtinės ląstos paslankumą, lėtina plaučių funkcinės būklės blogėjimą. Aerobiniai arba ištvermės pratimai veikia daugelį organizmų sistemų: širdies ir kraujagyslių, plaučių, imuninę, medžiagų apykaitos, skeleto raumenų ir nervų. Atliekant ištvermės pratimus, širdis ir plaučiai veiksmingiau dalyvauja dujų apykaitos ir deguonies pristatymo į audinius procesuose, stiprėja raumenys, veiksmingiau naudojamas deguonis, lavinama koordinacija ir geros savijautos jausmas, gerėja laisvųjų riebalų rūgščių, gliukozės perdirbimas ir insulino panaudojimas, virškinamo trakto judrumas ir geresnis atsistatymas po infekcijų.

Sergantiesiems CF bėgimas arba važiavimas dviračiu gerina ne tik minutinę ventilaciją ir oro tekėjimą kvėpavimo takuose, bet ir palengvina skreplių pašalinimą, didina didžiausią deguonies suvartojimą, aktyvumo lygį, mažina širdies susitraukimų dažnį. Praktinės rekomendacijos sergantiesiems CF rekomenduoja vidutinio intensyvumo fizinio krūvio taikymą, 75 proc. nuo didžiausio širdies susitraukimo dažnio, tris kartus (galima ir penkis kartus) per savaitę. Galima rekomenduoti ir aukšto intensyvumo intervalinį fizinį krūvį fiziniam pajėgumui lavinti. Aukšto intensyvumo intervalinis treniravimas susideda iš trumpų aktyvių periodų, atliekant pratimus su poilsio pertraukomis, kurios leidžia pailsėti, atsistatyti dusuliui ir raumenų nuovargiui. Toks treniravimo būdas įmanomas ir sergančiųjų CF gerai toleruojamas, kaip ir tęstinis ištvermės treniravimas, gerina fizinį pajėgumą su mažesniu simptomų pasireiškimu, trumpesniu darbo ir laiko periodu.

Jėgos pratimai didina raumenų jėgą, liesąją kūno masę, padeda priaugti svorio. Atliekant jėgos pratimus, gali būti naudojami nedidelio svorio svareliai, kitos pasipriešinimo priemonės arba pratimai atliekami didinant pakartojimų skaičių. Pratimai, atliekami su savo kūno svorio išlaikymu, yra veiksminga nemedikamentinė priemonė kauliniam tankiui didinti, gerinti kaulų struktūrines savybes. Jėgos pratimų atlikimą galima derinti su kvėpavimo pratimais. Pratimą atliekant per iškvėpimo fazę, užtikrinamas geresnis oro tekėjimas kvėpavimo takuose, gerinama galūnių ir kvėpavimo raumenų jėga ir koordinacija. Kvėpavimo pratimus galima naudoti dusulio ir baimės sumažinimui, kurie gali pasireikšti atliekant tokio pobūdžio pratimus.

Idealu, jei CF sergantiems asmenims taikomi tiek ištvermės, tiek jėgos pratimai. Abi pratimų formos, tiek aerobinis treniravimas, tiek jėgos pratimai, turi teigiamą poveikį plaučių funkcijoms.

Mityba, maisto papildai

Sergant CF, nepakankama mityba atsiranda dėl energijos nuostolių, didelių energijos poreikių ir nepakankamo maistinių medžiagų suvartojimo sumažėjus apetitui. Pagrindinė energijos praradimo priežastis yra malabsorbcija, dažnai atsirandanti dėl virškinimo sutrikimo, esant nepakankamam kasos fermentų išsiskyrimui į žarnų spindį (egzokrininis kasos nepakankamumas). Energijos nuostoliai dar labiau padidėja, kai virškinimo sutrikimai yra susiję su medžiagų apykaitos pokyčiais, pvz., žarnyno uždegimu, bakterijų išvešėjimu plonosiose žarnose, mažu bikarbonatų išsiskyrimu, sutrikusia insulino sekrecija ir įvairaus laipsnio atsparumu insulinui (su CF susijęs diabetas) bei sutrikusia kepenų funkcija (su CF susijusi kepenų liga). Tokios didelės energijos sąnaudos stipriai koreliuoja su kasos nepakankamumu, nors mechanizmas lieka neaiškus. Kasos nepakankamumas yra laikoma pagrindine CF sergančių pacientų mitybos problemų priežastimi.

Energijos poreikis priklauso nuo paciento amžiaus ir esamos sveikatos būklės, įskaitant plaučių funkciją, malabsorbcijos sindromo ir su CF susijusios kepenų ligos požymių bei atsižvelgiant į CF genotipą. Todėl energijos poreikio spektras CF sergantiems pacientams yra labai platus – nuo sveikam vaikui rekomenduojamos paros energijos poreikio iki 200 proc. rekomenduojamo paros energijos poreikio. CF sergantis asmuo turi reguliariai maitintis. Rekomenduojami trys pagrindiniai valgymai ir ne mažiau kaip 2–3 užkandžiai per dieną. Esant normaliai mitybos būklei, CF sergančio asmens energijos suvartojimas gali būti artimas sveiko asmens energijos poreikiui. Tyrimai rodo, kad energijos sąnaudos yra tiesiogiai susijusios su CF sunkumu ir atvirkščiai – su kasos funkcija. Norint, kad CF sergantiems vaikams svoris augtų pakankamai, dažnai prireikia daugiau energijos, nei sveikiems vaikams. Klinikinėje praktikoje augimo matavimas yra pirmasis ir svarbiausias pakankamo energijos suvartojimo rodiklis. Jei vaiko svorio ir ūgio santykis arba kūno masės indeksas (KMI) yra ties 50 procentiliu pagal amžių ir svoris, ūgis, KMI nuolat didėja pagal procentilio kreivę, tikėtina, kad energijos pakanka. Jei vaiko augimas neatitinka šių rodiklių, energijos suvartojimas greičiausiai nėra optimalus. Tokiu atveju tikslinga padidinti vaiko suvartojamos energijos kiekį. Svarbu vertinti ir kitas galimas augimo

sutrikimo priežastis, įskaitant nepakankamą PKFT, virškinimo trakto disfunkciją, plaučių infekcijos paūmėjimą arba su CF susijusio diabeto išsivystymą.

Padidinus bendrą paros energijos poreikį, reikia išlaikyti subalansuotą baltymų ir riebalų suvartojimą. CF sergantiems vaikams rekomenduojama, kad 35–40 proc. kalorijų gautų iš riebalų, 20 proc. iš baltymų ir 40–45 proc. iš angliavandenių. Pakankamas energijos suvartojimas yra būtinas, norint sumažinti baltymų skaidymą ir kompensuoti aktyvią linolo rūgšties (nepakeičiamosios riebalų rūgšties) apykaitą.

Riebalai. Dietoje riebalų kiekis neribojamas, nebent pacientas yra nutukęs. Tyrimai rodo, kad didelė kūno riebalų masė, bet maža liesa kūno masė (raumenys) nebūtinai koreliuoja su geresne plaučių funkcija ir ligos prognoze. Riebalai turi sudaryti 35–40 proc. paros energijos kiekio. Vyresnis nei 5 metų amžiaus vaikas turi gauti 3–4 g/kg riebalų, iš jų 2/3 augalinės kilmės. Prastai augant svoriui, galima skirti maisto papildų, kurių sudėtyje yra daug vidutinės grandinės trigliceridų, nes jų rezorbcijai nereikalingos tulžies rūgštys ir reikia mažiau lipazės.

Sergant CF organizme dažniau nepakeičiamųjų riebalų rūgščių – linolo (omega-6) ir ypač α -linoleno (omega-3) rūgščių. Nepakeičiamųjų riebalų rūgščių stygius būna dažnesnis kūdikiams ir pacientams, kuriems yra nustatytas kasos funkcijos nepakankamumas. Kadangi šios riebalų rūgštys organizme yra negaminamos, todėl jų būtina gauti su maistu arba maisto papildais. Skatinama vartoti produktus, kuriuose gausu nepakeičiamųjų riebalų rūgščių, įskaitant žuvis ir augalinius aliejus (pvz., linų, rapsų arba sojų). Linolo rūgštis randama daržovėse, sėklose, riešutuose, sėmenų, saulėgrąžų, sojos, žemės riešutų aliejuose, o α -linoleno rūgštis randama sėmenų aliejuje, sojos produktuose ir žuvų taukuose bei riebioje žuvyje. Žuvų taukai yra metaboliškai aktyvių omega-3 riebalų rūgščių, dokozaheksaeno rūgšties šaltinis. Specialių rekomendacijų, kiek nepakeičiamųjų riebalų rūgščių CF sergantysis turėtų gauti su maistu arba maisto papildais, nėra, tačiau patariama į dienos racioną įtraukti daugiau šių riebalų rūgščių turinčių maisto produktų arba vartoti jų turinčių maisto papildų. Taip pat nėra aišku, ar omega-3 riebalų rūgščių papildai yra naudingi CF sergantiems pacientams, kuriems nėra nepakeičiamųjų riebalų rūgščių stygiaus. Rekomenduojama, kad iš paros suvartojamų kalorijų kiekio kūdikis gautų 4 proc. linolo rūgšties ir 0,5 proc. α -linoleno rūgšties, mažas vaikas – 3 proc. α -linoleno rūgšties, vyresnis vaikas ir suaugęs žmogus – 5–8 proc. linolo rūgšties ir 1–2 proc. α -linoleno rūgšties.

Baltymų poreikis yra kiek padidėjęs dėl malabsorbcijos sindromo ir greitesnio baltymų skaidymo sergant CF, tačiau papildomai jų vartoti nereikia, pakanka gauti su maistu. Svarbu, kad racione būtų tiek gyvūninės, tiek augalinės kilmės baltymų. Baltymų gausu tokiuose maisto produktuose, kaip mėsa, žuvis, kiaušiniai,

pieno produktai, ankštinės daržovės, kruopos. Rekomenduojamas baltymų kiekis toks pat kaip ir sveikiems asmenims: kūdikiams – 2,1–2,4 g baltymų/kg kūno svorio, 1–3 metų vaikams – 1,1–1,5 g baltymų/kg kūno svorio, >3 metų vaikams ir suaugusiems asmenims – 1–0,9 g baltymų/kg kūno svorio.

Angliavandeniai turėtų sudaryti 40–45 proc. paros energijos poreikio, iš jų paprastieji angliavandeniai – <10 proc. paros maisto davinio energinės vertės. Paprastai vaikas angliavandenių turėtų gauti apie 8–15g/kg kūno svorio per parą, suaugęs asmuo 5–10 g/kg kūno svorio per parą arba tiek, kiek reikia, kad CF sergantis pacientas gautų pakankamą kiekį energijos. Angliavandenių riboti nereikia, nes jie greitai papildo energijos atsargas ir yra lengviau virškinami, taip pat tausoja baltymus ir riebalus. Angliavandeniams virškinti papildomai skirti fermentų taip pat nereikia.

CF sergantiems pacientams **maistinių skaidulų** gausus maistas nerekomenduojamas, tačiau per mažas jų kiekis maiste gali sąlygoti vidurių užkietėjimą, provokuoti pilvo skausmus. Vyresniems nei 2 metų vaikams per parą maistinių skaidulų reikia suvartoti priklausomai nuo jų amžiaus (amžius (metais) + 5 g skaidulų per parą). Taip pat maistinių skaidulų norma gali būti nustatoma ir pagal eikvojamos energijos kiekį – 1000 kalorijų su maistu reikia gauti 10–13 g įvairių maistinių skaidulų (50 proc. – iš grūdų, 30 proc. – iš daržovių, 20 proc. – iš vaisių).

CF sergantiems pacientams, **elektrolitų, mineralų ir mikroelementų** poreikis atitinka sveikų vaikų rekomendacijas, išskyrus natrio, kalcio, geležies, cinko, seleno, kartais fluoro poreikius, kurie gali būti didesni dėl padidėjusio prakaitavimo, žarnyno malabsorbcijos ir lėtinio uždegimo, būdingo CF.

Natris. Per didelis druskos praradimas su prakaitu gali sukelti natrio stygių organizme visų amžiaus grupių žmonėms, sergantiems CF. Šie pacientai yra linkę į hiponatreminę dehidrataciją, esant karštam orui (ypač mankštinantis), karščiavimui, greitam kvėpavimui ir skysčių netekimui dėl viduriavimo, vėmimo arba išsiskyrimo pro stomas. Natris yra svarbus makroelementas organizmo vandens pusiausvyrai palaikyti. Esant natrio stygiui organizme, gali būti jaučiamas bendras silpnumas, pykinimas, orientacijos sutrikimai, galvos skausmai. Jei stygius labai ryškus, galimi traukuliai ir sąmonės praradimas. Norint išvengti šių, galimai gyvybei pavojingų, komplikacijų, rekomenduojama reguliariai papildyti maistą druska, atsižvelgiant į paciento amžių ir klimato sąlygas.

Kūdikystėje hiponatreminės dehidratacijos rizika ypač padidėja. Natrio stygius gali būti ypatinga kūdikių problema, nes jo stoka gali sutrikdyti augimą. Be to, natrio kiekis motinos piene ir standartiniuose kūdikiams skirtuose mišiniuose yra palyginti mažas (<7 mmol/l motinos piene ir <15 mmol/l mišiniuose), taip pat yra mažai natrio ir pirmuosiuose kūdikiams skirtuose maisto produktuose. Todėl rekomenduojama

individualiai įvertinti kūdikių natrio papildų poreikį, atsižvelgiant į klimatą ir natrio netekimą. Daugeliu atvejų 1–2 mmol/kg kūno svorio natrio per dieną yra pakankamas kiekis, nors esant karštam orui gali prireikti ir daugiau. CF sergantys kūdikiai turėtų natrio gauti ne daugiau kaip 4 mmol/kg kūno svorio per dieną. Druskos (natrio chlorido) reikia duoti mažomis porcijomis, praskiedus vandeniu arba pieno mišiniu (13 lentelė).

13 lentelė. Druskos papildymas cistine fibroze sergantiems asmenims

Amžius	Įprastos sąlygos* Druska (per dieną)		Ekstremalios sąlygos** Druska (per dieną)	
	Dozavimas arbatiniais šaukšteliais	Dozė (mg)	Dozavimas arbatiniais šaukš- teliais	Dozė (mg)
0–6 mėn.	¼ – ¼	300–600	¼ – ½	600–1200
6–12 mėn.	¼ – ½	600–1200	½ – ¾	1200–1800
1–5 metai	½ – ¾	800–1600	¾ – 1½	1600–3200
Virš 5 metų	¾ – 1	1800–2400	1½ – 2	3600–4800

¼ arbatinio šaukštelio druskos yra apie 25 mmol arba 575 mg natrio.

*Vidutinė temperatūra ir drėgmė, be gausaus prakaitavimo, reguliarus tuštinimasis, be vėmimo arba viduriavimo.

**Aukšta temperatūra ir (arba) drėgmė; sausas, dykumos klimatas; sunkus ir (arba) ilgalaikis fizinis krūvis, ypač karštyje; per didelis prakaitavimas; karščiavimas, viduriavimas arba vėmimas.

Natrio koncentraciją tikslinga vertinti kraujo serume ir šlapime. Siūloma, kad natrio papildų skyrimo poreikis būtų įvertinamas, išmatuojant frakcinį natrio išsiskyrimą (FINa), išlaikant FINa lygį nuo 0,5 iki 1,5 proc. Įprastai praktikoje lengviau išmatuoti natrio ir kreatinino santykį šlapime ir jis koreliuoja su FINa (atitinkamas diapazonas 17 – 52 mmol/mmol). Jei nepavyksta sumažėjusio natrio kiekio koreguoti sūresniu maistu, kartais tenka natrį papildyti skiriant tirpalus į veną.

Kalcis – svarbi žmogaus organizmui mineralinė medžiaga. Tai yra pagrindinė kaulų ir dantų sudedamoji dalis, taip pat reikalinga reguliuojant nervinio impulso laidumą, raumenų susitraukimus. Rekomenduojama, kad kasdienis kalcio kiekio suvartojimas atitiktų sveikų asmenų kalcio normas (14 lentelė). CF sergantiems pacientams kalcio stygius gali atsirasti dėl vitamino D stokos ir mažo kalcio gavimo su maistu. Kiti veiksniai, prisidedantys prie neigiamo kalcio disbalanso, yra žarnų malabsorbcija ir padidėjęs endogeninio kalcio netekimas su išmatomis.

14 lentelė. Rekomenduojamas kalcio suvartojimas cistine fibroze sergantiems pacientams

Amžius	Poreikis (mg)
0–6 mėn.	200
7–11 mėn.	280
1–3 metai	450
4–10 metai	800
11–17 metai	1150
18–25 metai	1000
>25 metai	950

Pacientai, kurie nesuvartoja pakankamo kalcio kiekio, turėtų padidinti kalcio suvartojimą su maistu (daugiau pieno produktų, tokių kaip sūris), arba vartoti kalcio papildus, jei pieno produktų suvartojama per mažai. Kad organizmas galėtų veiksmingai jį pasisavinti, turi būti ir pakankamas vitamino D kiekis. Svarbu vartoti ir pakankamą PKFT, siekiant palaikyti lipolizę ir kad kalcis nebūtų pašalintas su išmatomis. Kalcio suvartojimas turėtų būti vertinamas bent kartą per metus, o vaikams, kurių augimo tempas sulėtėjęs arba svoris visai neaugantis ar net krentantis – dažniau.

Tyrimai rodo, kad 11 proc. CF sergančių vaikų pasireiškia **geležies** stygius. CF sergantys pacientai, kuriems yra geležies stygius plazmoje, dažniausiai turi geležies stokos anemiją, blogą plaučių funkciją ir bendrą sveikatą bei prastą apetitą. Geležies stygių gali sukelti keli veiksniai, įskaitant malabsorbiciją, lėtinę infekciją ir uždegimą, lėtinį kraujo netekimą ir nepakankamą geležies gavimą su maistu (geležies yra daugelyje maisto produktų, ypač raudonoje mėsoje (jautienoje, veršienoje), subproduktuose – kepenyse, liežuvyje ir kt.). Nustatyta, kad sergant CF ryškesnis geležies stygius nustatomas esant *P. aeruginosa* infekcijai. Geležies kiekio stebėjimą apsunkina infekcija, kuri daro įtaką feritino ir transferino kiekiui serume; serumo transferino receptoriai (sTfR) nėra paveikti uždegimo, todėl yra tikslesnis geležies kiekio matas. Stingant geležies, kraujyje nustatomas padidėjęs transferino ir sumažėjęs feritino kiekis. CF sergantiems pacientams, kuriems yra geležies stygius, pirmiausia reikia stengtis suvaldyti uždegiminius procesus, o papildomai skirti geležies preparatus tik tuo atveju, jei stygius išlieka. Rekomenduojama kasmet atlikti tyrimus, įvertinant, ar nėra anemijos. Jei esant, nustatyti feritino, geležies kiekį serume, siekiant atskirti geležies stokos anemiją nuo lėtinio uždegimo anemijos. Diferencijuoti padeda feritino, transferino, transferino saturacijos, bendro geležies jungimosi tūrio įvertinimas (15 lentelė).

15 lentelė. Pagrindiniai geležies stokos ir uždegimo sąlygotos anemijos nustatymo principai

Geležies stokos anemija	Uždegimo sąlygota anemija
Geležies koncentracija serume ↓, feritinas ↓, bendro geležies jungimosi tūris ↓, transferino saturacija ↑	Geležies koncentracija serume ↓, feritinas ↓, bendro geležies jungimosi tūris ↑, transferino saturacija ↓ arba norma

Cinko stygių galima įtarti, esant augimo atsilikimui, pasikartojančioms infekcijoms, vėluojančiam lytiniam brendimui, regos problemoms ir anoreksijai, kurią sukelia sumažėjęs skonio pojūtis. Pacientas, valgantis gyvūninės kilmės maisto produktus, cinko pakankamai gauna su maistu. CF sergantiems pacientams, kuriems gresia cinko stygius, rekomenduojama papildomai vartoti cinko preparatus (16 lentelė). CF sergantiems kūdikiams ir jaunesniems nei 2 metų vaikams, kurie prastai auga, nepaisant pakankamo energijos ir kasos fermentų suvartojimo, siūlomas empirinis cinko papildų skyrimas (6 mėn. po 1 mg elementinio cinko kilogramui kūno svorio per dieną), suaugusiems CF sergantiems asmenims – 25 mg per dieną. Rekomenduojama vartoti 6 mėn.

Laboratorinio tyrimo cinko stygiui nustatyti nėra.

16 lentelė. Rekomenduojamos cinko papildų dozės cistine fibroze sergantiems pacientams

Amžius	Rekomenduojama dozė	Skyrimo laikas
<2 metų ir turi cinko stygiaus riziką	1 mg/kg/d. (didžiausia dozė 15 mg/d.)	6 mėn.
2–18 metai ir turi cinko stygiaus riziką	15 mg/d.	6 mėn.
>18 metų ir turi cinko stygiaus riziką	25 mg/d.	6 mėn.

Su maistu gaunamas **selenas** yra svarbus kaip pagrindinė antioksidanto glutathiono peroksidazės sudedamoji dalis ir daro įtaką formuojantis imuniniam atsakui. Kai kuriems CF sergantiems pacientams seleno kiekis serume gali būti sumažėjęs dėl mažo seleno kiekio dirvožemyje ir žemės ūkio produktuose. Tačiau CF sergantiems pacientams nerekomenduojama reguliariai vartoti seleno papildų dėl nustatytų mirtinų atvejų po papildomo neorganinio seleno vartojimo.

CF sergantiems asmenims dantų sveikatai reikia tokio pat kiekio **fluoro**, kaip ir sveikiems. Vitaminuose, skirtuose CF sergantiems pacientams, paprastai nėra fluoro. Fluoro papildai turėtų būti skiriami atskirai nuo 6 mėn. amžiaus, jei fluoro koncentracija vartojamame vandenyje nėra pakankama. Tiek vaikams, tiek suaugusiems asmenims per parą rekomenduojama gauti 1,5–4,0 mg fluoro.

Vitaminų, ypač riebaluose tirpių, stygius yra dažnas reiškinys sergant CF.

Riebaluose tirpių vitaminų stygius pasireiškia vidutiniškai iki 35 proc. CF sergančiųjų, turinčių kasos nepakankamumą. Dėl sutrikusio riebalų virškinimo ir riebaluose tirpių vitaminų pasisavinimo, atsirandančio esant kasos nepakankamumui bei su CF susijusiai kepenų ligai, CF sergantiems pacientams gali stigti riebaluose tirpių vitaminų, ypač vitaminų A, E ir K. Be tinkamo saulės poveikio šiems pacientams taip pat gali stigti ir vitamino D. Nustatyta, kad net ir tiems CF sergantiems pacientams, kurių kasos funkcija yra pakankama, gresia riebaluose tirpių vitaminų stygius. Tačiau CF sergantiems pacientams dažniausiai nepasireiškia klinikinių vitaminų stygiaus požymių. Visiems CF sergantiems pacientams riebaluose tirpių vitaminų kiekis plazmoje turi būti matuojamas bent kartą per metus. Pacientams, kuriems yra kasos nepakankamumas, rekomenduojame įvertinti riebaluose tirpių vitaminų koncentraciją plazmoje prieš pradėdant skirti PKFT ir vitaminus, praėjus 3–6 mėn. po vitaminų terapijos pradžios arba pakeitimo, o vėliau vieną kartą per metus.

Rekomenduojama papildomai skirti šiuos vitaminus visiems CF sergantiems asmenims (17 lentelė).

17 lentelė. Profilaktinės riebaluose tirpių vitaminų A, E ir K kasdienės dozės cistine fibroze sergantiems pacientams

Vitaminas	Amžiaus grupė	Dozė, sergant CF
A*	1–12 mėn.	450 µg (1500 TV)
	1–3 metai	1500 µg (5000 TV)
	4–8 metai	1500–3000 µg (5000–10 000 TV)
	>8 metų	3000 µg (10 000 TV)
E**	1–12 mėn.	40–50 mg
	1–3 metai	80–150 mg
	4–8 metai	100–200 mg
	>9 metų	200–400 mg
K	1–12 mėn.	0,3–0,5 mg
	1–3 metai	0,3–0,5 mg
	4–8 metai	0,3–0,5 mg
	>9 metų	0,3–0,5 mg

TV – tarptautinis matavimo vienetas

*Vitamino A dozės nurodytos kaip retinolio aktyvumo ekvivalentai (RAE). 1 RAE = 3,33 TV = 1 mikrogramas retinolio = 12 mikrogramų beta karotino.

**Vitaminas E matuojamas kaip alfa-tokoferolis; 1 mg alfa tokoferolio = 1,47 vieneto „natūralaus šaltinio“ vitamino E arba 2,2 vieneto sintetinio vitamino E.

Riebaluose tirpių vitaminų papildai turi būti pradėti vartoti iškart, kai tik diagnozuojama CF, net ir nesant stygiaus simptomų ir tais atvejais, kai nėra kasos nepakankamumo. Šių vitaminų papildai turi būti vartojami kartu su riebiu maistu ir kasos fermentais, norint pagerinti jų pasisavinimą. Tačiau pageidautina vartoti vandenyje tirpias vitaminų formas, nes tada jų rezorbcija nepriklauso nuo kasos egzokrininės funkcijos. Stingant vitaminų, dozės parenkamos individualiai.

Nustatyta, kad **vitamino A** stygius gali pasireikšti nepriklausomai nuo amžiaus, mitybos būklės, ligos sunkumo, genotipo ir egzokrininės kasos funkcijos. Sergantiems CF pacientams mažas vitamino A kiekis yra susijęs su blogesne klinicine būkle, prastesne plaučių funkcija. Klinikinio stygiaus simptomai yra labai reti. Mažas vitamino A kiekis plazmoje gali atsirasti nepriklausomai nuo kasos funkcijos. Šis stygius gali būti sutrikusio kepenų atsargų mobilizavimo pasekmė dėl sumažėjusio retinolį surišančio baltymo kiekio, kuris gali atsirasti pažengusios kepenų ligos, netinkamos mitybos arba cinko stokos atveju. Kai yra sunki kepenų liga, o retinolį surišančio baltymo kiekis yra mažas, papildų vartojimą reikia sumažinti, kad būtų išvengta hipervitaminozės. Rekomenduojamo vitamino A papildų tikslas – pasiekti sveikam asmeniui rekomenduojamą retinolio koncentraciją serume. Retinolį pradedama vartoti nuo mažos dozės, vėliau didinant tik atsižvelgiant į šio vitamino koncentracijas serume. Daugelyje papildų, kuriuos vartoja CF sergantys pacientai, vitamino A dozės gerokai viršija rekomenduojamas šio vitamino dozes. Tačiau kai kuriuose papilduose dalis vitamino A yra β karotino pavidalu. β karotinas yra provitaminas A, ir kadangi jo virsmas vitaminu A yra fiziologiškai reguliuojamas, jis turi mažesnę toksiškumo riziką nei vitaminas A, todėl gali būti saugesnis vartoti. Kaip veiksminga ir saugi alternatyva vyresniems nei 6 m. amžiaus asmenimis yra 12 savaičių gydymas kasdienėmis provitamino β karotino dozėmis, atitinkančiomis 1 mg/kg kūno svorio per dieną (didžiausia dozė 50 mg per dieną). Tęsti skiriant palaikomąją dozę (didžiausia dozė 10 mg per dieną). Prieš planuojamą nėštumą įvertinti vitamino A kiekį plazmoje, ir jei yra sumažėję, skirti ir išlaikyti vitamino A vartojimą ($\leq 10\ 000$ TV per dieną).

Siekiant nustatyti pradines ir tęstines vitamino A papildų dozes, rekomenduojama stebėti retinolio koncentraciją serume. Tyrimą kartoti praėjus 3–6 mėn. po vitamino dozės pakeitimo. Pasiekus normalų vitamino A kiekį, rekomenduojama kasmet matuoti retinolio koncentraciją serume visiems pacientams, sergantiems CF, o pacientams, sergantiems kepenų ligomis, taip pat išmatuoti retinolį surišančių baltymų ir retinolio esterių kiekį serume. Vitamino A koncentracija serume blogai koreliuoja su šio vitamino koncentracija audiniuose ir neturėtų būti vertinama esant

ūminei infekcijai, kai dėl uždegimo sumažėja retinolio koncentracija serume. Tačiau retinolio koncentracijos serume stygius yra geresnis rodiklis nei perteklius. Didelė retinolio koncentracija serume rodo toksiškumo riziką, dėl kurios gali išsivystyti kepenų fibrozė, sumažėti KMT ir padidėti lūžių rizika. Tyrimai rodo, kad dauguma CF sergančių pacientų, kurie buvo kliniškai stabilūs, viršijo rekomenduojamą viršutinę vitamino A suvartojimo ribą iš papildų ir įprastos mitybos, o papildomas vitaminas A buvo nereikalingas 20–25 proc. Vitamino A papildų toksiškumas yra svarbi klinikinė problema. Norint išvengti žalingo vitamino A toksiškumo, svarbu atsižvelgti į suvartojamų maisto produktų kiekį, nustatant papildų dozę. Be to, vitamino A hipervitaminozės rizika yra didesnė vartojant vandenyje tirpias formas, nei vartojant papildus aliejaus pagrindu.

Vitaminas D yra labai svarbus įsisavinant žarnyne kalcį, o šio vitamino stygius yra vienas iš kelių veiksnių, galinčių sumažinti KMT. CF sergantiems pacientams vitamino D stygius nustatomas dažnai. Geriausias vitamino D būklės rodiklis yra 25-hidroksi-vitamino D (25(OH)D koncentracija serume. Tyrimai rodo, kad 22 proc. CF sergančių kūdikių ir daugiau nei 90 proc. CF sergančių vyresnių vaikų bei jaunų suaugusiųjų 25(OH)D kiekis buvo sumažėjęs. Pagrindinis vitamino D šaltinis – natūrali jo sintezė odoje veikiant saulės spinduliams. Susidarantis vitamino D kiekis gali labai skirtis priklausomai nuo individų ir turimos saulės šviesos, o tai savo ruožtu priklauso nuo geografinės platumos. Vitamino D yra gyvūninės kilmės maisto produktuose – piene ir pieno produktuose, žuvyse, žuvų taukuose, svieste, kiaušinio trynyje, kepenyse. Skiriant papildomą dozę reikia atsižvelgti į konkretaus paciento suvartojamą maistą ir saulės spindulių poveikį. Vitamino D papilduose gali būti nurodomas keleto žmogui svarbiausių vitamino D formų – vitamino D₃ (žinomo cholekalciferolio pavadinimu) ir vitamino D₂ (žinomo ergokalciferolio pavadinimu) – aktyvumas, bet kliniškai svarbiausia yra bendra vitamino D koncentracija.

Rekomenduojamos profilaktinės ir gydymosi vitamino D dozės CF sergantiems vaikams pateiktos 18 lentelėje.

Suaugusiems CF sergantiems asmenims vitamino D rekomenduojama skirti nuo 4000 iki 8000 TV per dieną. Nėščioms moterims rekomenduojama papildomai vartoti vitamino D papildą 600 TV per dieną (15 µg per dieną).

Nors diskutuojama, CF sergantiems pacientams rekomenduojama vartoti vitamino D₃ (cholekalciferolio), o ne D₂ (ergokalciferolio) papildus. Rekomenduojama kasmet įvertinti 25(OH)D koncentraciją serume, pageidautina tamsiųjų mėnesių pabaigoje, o taip pat 3–6 mėn. po dozės pakeitimo. Tikslinė 25(OH)D koncentracija serume yra nuo 30 iki 60 ng/ml (75–150 nmol/l).

18 lentelė. Rekomenduojamos profilaktinės ir gydymosios vitamino D dozės cistine fibroze sergantiems vaikams

Amžius	Įprastinė dozė	Jei 25(OH)D serume mažiau nei 75 nmol/l	Jei 25(OH)D serume 25–50 nmol/l
0–12 mėn.	400–500 TV/d. 10–12,5 µg/d.	800–1000 TV/d. 20–25 µg/d.	2000 TV/d. 50 µg/d.
1–10 metų	800–1000 TV/d. 20–25 µg/d.	1600–3000 TV/d. 40–75 µg/d.	4000 TV/d. 100 µg/d.
11–18 metų	800–2000 TV/d. 20–50 µg/d.	1600–6000 TV/d. 40–150 µg/d.	10 000 TV/d. 250 µg/d.

TV – tarptautinis matavimo vienetas; 25(OH)D3 – 25-hidroksi-vitamino D3.

Vitaminas E. α-tokoferolis – tai pagrindinis vitamino E junginys ir pagrindinis laisvųjų deguonies radikalų sugėriklis, todėl padeda apsaugoti riebalų rūgštis nuo oksidacinės pažeidimo ir išsaugoti ląstelių membranas. Kadangi vitaminas E veikia kaip antioksidantas, šio vitamino stygius gali paskatinti uždegimą ir prisidėti prie CF plaučių ligos. Vitamino E stygius yra santykinai retai nustatoma būklė, nes reikiamas suvartoti kiekis yra mažas, vis tik jo stingant gali kilti rimtų pasekmių, tokių kaip hemolizinė anemija, neuromuskulinė degeneracija ir tinklainės pažeidimai. Su šia problema dažniau susiduria vaikai – randama iki 23 proc. kūdikių ir 14 proc. vyresnių vaikų, todėl šių pacientų plazmos lipidai yra pažeidžiami oksidacinės pažeidimos. Vitamino E poreikis didėja dėl oksidacinio streso CF paūmėjimo metu. Lėtinė kvėpavimo takų infekcija ir uždegimas padidina oksidacinį stresą, kuris dar labiau slopina CFTR funkciją, todėl tinkamas vitamino E kiekis tampa dar svarbesnis. Tyrimai parodė, kad CF sergantiems pacientams vitamino E papildai gali padidinti vitamino E koncentraciją serume, tačiau tiesioginių įrodymų, patvirtinančių klinikinę naudą, šiuo metu nėra. Išlieka neaiški ilgalaikio didelio vitamino E kiekio serume poveikio rizika ir nauda pacientams, sergantiems CF. Rekomenduojama reguliariai papildomai vartoti vitaminą E (α-tokoferolį), kad α-tokoferolio koncentracija serume būtų tiesiog normali. Tradiciškai mažesnis nei 300 mg/dl kiekis serume rodo stygių. Kadangi tulžies rūgštys yra būtinos vitamino E pasisavinimui, esant cholestazei, reikia vartoti vandenyje tirpų preparatą. Rekomenduojamos vartoti vitamino E (kaip α-tokoferolio) dozės pateiktos 21 lentelėje. Kadangi vitamino E lygis yra toks pat kaip ir lipidų, rekomenduojama nustatyti plazmos α-tokoferolio ir bendrą lipidų santykį kaip tikrojo vitamino E būklės indeksą, nes kad kai kurios fiziologinės sąlygos gali turėti įtakos dideliame arba mažame vitamino E kiekiui (pvz., vitamino E kiekis gali atrodyti mažas dėl hipolipidemijos). Tokiose situacijose būtų tiksliau naudoti α-tokoferolio / bendrą lipidų santykį arba α-tokoferolio / cholesterolio, arba

α -tokoferolio / polinesočiųjų riebalų rūgščių santykį. Nors 2,47 mg/g α -tokoferolio / cholesterolio santykis serume sveikiems žmonėms laikomas apatine normos riba, tačiau sergant CF siūloma reguliariai papildyti vitaminu E, kad α -tokoferolio / cholesterolio santykis serume būtų didesnis nei 5,4 mg/g. Vitamino E koncentraciją serume rekomenduojama įvertinti bent kartą per metus visiems CF sergantiems pacientams, o po dozės pakeitimo – praėjus 3–6 mėn.

CF sergantiems pacientams dažnai gresia **vitamino K** stygius dėl riebalų malabsorbcijos, taip pat dėl žarnyno floros sutrikimų, susijusių su plonosios žarnos bakterijų pertekliaus sindromu arba dažnu priešmikrobinių vaistų vartojimu. Ypač šio vitamino stinga pacientams, sergantiems su CF susijusia kepenų liga. Vitaminas K daro įtaką kraujo krešėjimui ir kaulų stiprumui, o jo stygius gali sukelti kliniškai reikšmingą kraujavimą (pvz., intrakranijinį kraujavimą) ir gali prisidėti prie mažo KMT. Vitaminas K yra koveiksnys, reikalingas kelių pagrindinių baltymų, įskaitant protrombiną, veiklai krešėjimo procesuose. Kadangi nuo vitamino K priklausomas karboksilinimas vyksta kepenyse, jo veikimas gali dar labiau susilpnėti pacientams, kurių kepenų funkcija labai sutrikusi. Nuo vitamino K priklausomas karboksilinimas taip pat būtinas osteokalcino ir kitų su kaulais susijusių baltymų funkcionavimui. Vitaminas K yra riebaluose tirpus vitaminas, randamas įvairiose žaliose daržovėse, jį taip pat sintetina žarnyno bakterijos. Visi tik krūtimi maitinami CF sergantys kūdikiai turėtų gauti vitamino K papildų. Nėra įprastai naudojamų biocheminių vitamino K būklės rodiklių. Jį galima įvertinti išmatuojant vitamino K, PIVKA-II (baltymų, kuriuos sukelia vitamino K nebuvimas) ir nepakankamai karboksilinto osteokalcino koncentraciją serume, tačiau šie žymenys paprastai nėra tiriami įprastoje klinikinėje praktikoje. Praktikoje vitamino K atsargos netiesiogiai vertinamos, tiriant protrombino kiekį, tačiau šis tyrimas nėra jautrus vitamino K stygiui įvertinti, nes sumažėja tik esant dideliame stygiui. Jei protrombino kiekis normalus, papildomai skirti vitamino K nerekomenduojama. Vitaminas K₁ (fitomenadionas, filochinonas), vitamino K forma, esanti žaliose lapinėse daržovėse ir augaliniame aliejuje, yra rekomenduojamas kaip saugiausias maisto papildas.

Nėra pakankamai įrodymų, kad būtų galima nustatyti veiksmingiausią vitamino K₁ papildų dozę. CF sergantiems kūdikiams, vaikams ir paaugliams rekomenduojama dietą papildyti vitaminu K₁ nuo 0,3 iki 0,5 mg per dieną (17 lentelė), o suaugusiesiems rekomenduojama skirti vitamino K₁ 2,5–5 mg per savaitę. Didesnės dozės gali būti svarstomos tiems, kurių vitamino K kiekis yra mažas arba kuriems yra didesnė vitamino K stygiaus rizika. Ypatingas dėmesys vitamino K papildomam vartojimui turėtų būti skiriamas CF sergantiems naujagimiams, tik krūtimi maitinamiems kūdikiams

ir pacientams, gydomiems plataus spektro priešmikrobiniais vaistais, sergantiems kepenų liga arba esant sunkiai malabsorbacijai. Pirmenybė teikiama kasdieniam vitamino K vartojimui. Vitamino K toksiškumas (matuojant serume filochinono koncentraciją) nekelia susirūpinimo, nes nėra žinomo neigiamo papildų poveikio.

Dažniausiai CF sergantiems vaikams **vandenyje tirpių vitaminų** kiekis, jei pacientas valgo įvairius vaisius ir daržoves, būna normalus ir papildomai jų skirti nereikia. Esant nekomplikuotai CF, vandenyje tirpių vitaminų (vitamino B₁₂ ir vitamino C) stygius yra labai retas. Vitamino B₁₂ stoka gali atsirasti pacientams, kuriems buvo atlikta plati terminalinės klubinės žarnos rezekcija dėl komplikuoto mekoninio žarnų nepraeinamumo. Vitamino C papildų gali prireikti tiems, kuriems gresia stygius dėl mažo vitamino C turinčio maisto (ypač daržovių ir vaisių) suvartojimo. Tokiais atvejais reikia laikytis mitybos rekomendacijų, o jei stygius išlieka, skiriami vitamino C papildai.

Yra sukurtos specializuotos CF sergančiajam reikalingų vitaminų ir mineralų formos – minimalizuojant nuryti reikiamų tablečių arba kapsulių kiekį ir pritaikant įvairioms amžiaus grupėms (pvz., DEKAs), tačiau Lietuvoje jos dar nėra prieinamos.

CF sergančių pacientų mityba turi būti nuolat stebima, vertinama, esant reikalui – koreguojama, nes nepakankama mityba yra daugelio CF sergančių pacientų problema. CF sergantys pacientai, ypač vaikai ir paaugliai, dažnai nesuvartoja pakankamai energijos, kad pašalintų energijos stygių. Psichosocialinės problemos, tokios kaip stresas ir gydymo nurodymų nesilaikymas, gali prisidėti prie energijos stokos. Svarbu atkreipti dėmesį į veiksnius, kurie prisideda prie nepakankamos mitybos – tai gali būti lėtinė bakterinė plaučių infekcija, sutrikusi gliukozės tolerancija ir sutrikimai, dėl kurių gali sumažėti energijos suvartojimas (pvz., gastroezofaginio reflukso liga / ezofagitas, pasikartojantis pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, distalinės žarnos dalies obstrukcinis sindromas, plonosios žarnos bakterijų pertekliaus sindromas, celiakija arba Krono liga, valgymo sutrikimai ir depresija) ir nepageidaujamas vaistų poveikis, kuris taip pat gali sumažinti apetitą ir trukdyti siekti mitybos korekcijos tikslų.

Nepakankama mityba veikia kvėpavimo raumenų funkciją, mažina fizinio krūvio toleranciją ir sukelia imuninių sutrikimų. Nepakankama mityba kūdikystėje arba ankstyvojoje vaikystėje gali sukelti rimtų kognityvinių funkcijų sutrikimo pasekmių.

Mitybos būklės įvertinimo ir stebėjimo rekomendacijos pateiktos 19 ir 20 lentelėse.

19 lentelė. Mitybos būklės įvertinimo ir stebėjimo rekomendacijos cistine fibroze sergantiems vaikams

<p>Rekomenduojama kiekvieno apsilankymo klinikoje metu išmatuoti svorį ir ūgį. Norint nurodyti tinkamą mitybos būklę, rekomenduojama naudoti šiuos lygius:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kūdikio ir jaunesnio nei 2 metų amžiaus vaiko tinkamą mitybos būklę nurodo tik svorio priklausomybės nuo ūgio rodiklis, kuris yra ties 50 procentilių. • 2–18 metų vaikams augimą galima taip pat vertinti pagal KMI diagramas, kurios turi būti didesnės nei 50 procentilių. Bet koks ūgio matavimas turėtų būti interpretuojamas atsižvelgiant į tėvų ūgį. <p>Vaiko fizinį vystymąsi (svorį, ūgį ir svorio / ūgio rodiklį) būtina fiksuoti kiekvienam pacientui skirtoje procentilių diagramoje arba KMI diagramoje.</p> <p>Kūdikiams siūlome lankytis klinikoje kas 1–2 sav., kol bus nustatyta tinkama mityba ir ideali mitybos būklė, tada kas mėnesį pirmaisiais gyvenimo metais ir, jei įmanoma, ankstyvąją vaikystę.</p> <p>Vyresniems vaikams rekomenduojama stebėti augimą (svorio ir ūgio procentilius pagal amžių) arba KMI procentilius bent kas 3 mėn. Nepakankamai besimaitinančius ir nepriaugančius svorio pacientus reikia stebėti dažniau nei pacientus, kurių mitybos būklė yra normali.</p> <p>Visiems pacientams nuo 8 iki 10 metų amžiaus rekomenduojama kas 1–5 metus įvertinti kaulų mineralų tankį dvigubos energijos rentgeno absorbcijos matavimo metodu.</p> <p>Kūdikiams ir vaikams, kurių kasos funkcija yra pakankama, siūloma kasmet įvertinti kasos funkciją, nustatant kasos elastazę išmatose, o tyrimą kartoti, kai atsiranda nepakankamas augimas ir (arba) mitybos būklė.</p> <p>Vaikams ir paaugliams rekomenduojama įvertinti PKFT poreikį arba tinkamumą, stebint augimą, mitybos būklę ir virškinimo trakto simptomus. Vaikams siūloma stebėti kas mėnesį, paaugliams – kas 3 mėnesius.</p> <p>Vaikams siūloma kasmet atlikti kraujo tyrimus (bendrą kraujo tyrimą, feritiną, riebaluose tirpių vitaminų koncentraciją, kepenų fermentus ir elektrolitus kraujyje).</p> <p>Rekomenduojama kasmet tikrinti visus pacientus, vyresnius nei 10 metų, dėl gliukozės tolerancijos.</p> <p>Rekomenduojama reguliariai vertinti plaučių funkciją (FEV₁); daugumai – kas 3 mėn.</p> <p>Rekomenduojama vaikų ir paauglių mitybą peržiūrėti bent kas 3 mėn., įskaitant klausimus apie mitybos rekomendacijų laikymąsi.</p> <p>Kalcio suvartojimą rekomenduojama įvertinti bent kartą per metus.</p>

FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę; KMI – kūno masės indeksas; PKFT – pakaitinė kasos fermentų terapija.

20 lentelė. Cistine fibroze sergančiųjų mitybos būklės laboratorinis stebėjimas

	Rekomenduojamas dažnis			Testai
	Diag- nozės metu	Kas- met	Kitos indikacijos	
Beta karotinas			Gydytojo nuožiūra	Serumo lygis
Vitaminas A	X*	X	Taip pat patikrinti pacientų, sergančių kepenų liga, serume retinolį surišančius baltymus ir retinilo esterius	Vitaminas A (retinolis)
Vitaminas D	X*	X		25(OH)D
Vitaminas E	X*	X		α-tokoferolis

	Rekomenduojamas dažnis			Testai
	Diagnozės metu	Kasmet	Kitos indikacijos	
Vitaminas K	X*		Jei pacientui yra hemoptizė arba hematemezė, taip pat sergantiems kepenų liga	PIVKA-II (geriausia) arba protrombino laikas
Nepakeičiamos riebalų rūgštys			Apsvarstyti galimybę prižiūrint kūdikius arba tuos, kuriems nepavyksta priaugti svorio	Trieno:tetraeno santykis arba linolo rūgštis (išreikšta molių procentais visų serumo fosfolipidų riebalų rūgščių)
Kalcis / kaulų būklė		X	Pradėti DXA sulaukus 8 metų, jei yra rizikos veiksnių, ir kartoti kas 1–5 metus, priklausomai nuo rezultatų	Kalcio, fosforo, PTH, DXA skenavimas
Geležis	X	X	Apsvarstyti galimybę atlikti išsamų pacientų, kurių apetitas prastas, įvertinimą	Hemoglobinas, hematokritas, feritinas
Cinkas			Apsvarstyti 6 mėn. papildymą ir stebėti augimą	Nėra priimtinių matavimų
Elektrolitai serume		X	Apsvarstyti galimybę patikrinti, ar nepatiria karščio ir ar nėra dehidratacijos	Natrio kiekis serume, natrio kiekis šlapime, jei įtariamas natrio stygius organizme
Inkstų funkcijos tyrimai		X		Kreatininas, šlapalas serume
Kepenų funkcijos tyrimai		X		Bilirubinas ir jo frakcijos, AST, ALT, GGT, šarminė fosfatazė
Baltymų atsargos	X	X	Tikrinti pacientus, kuriems yra arba kuriems gresia mitybos nepakankamumas	Albuminas
Geriamasis gliukozės tolerancijos testas^Δ		X		HgbA1c ≥6,5 proc. arba gliukozės kiekis plazmoje nevalgius ≥126 mg/dl palaiko su CF susijusio diabeto diagnozę, bet nėra pakankamai jautrus, kad būtų naudojamas atrankai

ALT – alanino aminotransferazė; AST – aspartato aminotransferazė; DXA – dvigubos energijos rentgeno spindulių absorbcija; FEV1 – priverstinio iškvėpimo tūris per 1 s.; GGT – gama gliutamiltansferazė; HgbA1c – hemoglobinas A1c; PIVKA – baltymai, kuriuos sukelia vitamino K stygius arba antagonizmas; PTH – prieskydinės liaukos hormonas.

*Kūdikiams, kuriems CF diagnozuota naujagimių patikros metu, jie turėtų būti matuojami praėjus maždaug 2 mėn. nuo vitaminų papildymo pradžios ir vėliau kasmet.

¶ Kaulų ligų rizikos veiksniai yra kūno masės indeksas <10 procentilių pagal amžių, FEV1 <50 proc., prognozuojamas ≥5 mg gliukokortikoidų per parą vartojimas ≥90 dienų per metus, uždelstas brendimas arba buvę lūžiai.

Δ Geriamasis gliukozės tolerancijos testas turi būti atliekamas kasmet 10 metų amžiaus ir vyresniems pacientams ir taip pat kuriems pasireiškia su CF susijusio diabeto simptomai.

Prižiūrint CF sergančius vaikus, ypatingas dėmesys turi būti skiriamas jų antropometrinių duomenų vertinimui ir kontrolei. Pacientų svoris, ūgis ir svorio / ūgio santykis arba KMI procentilio (KMIp) diagramos – tai rodikliai pagal kuriuos įvertinama paciento mitybos būklė, nepakankamos mitybos rizika bei kada reikia intensyvi mitybos korekcija. Vaiko augimui, mitybos būklės įvertinimui naudojamas svorio priklausomybės nuo ūgio rodiklis, kuris apskaičiuojamas procentiliais pagal Lietuvos vaikų augimo ir brendimo vertinimo diagramas arba, norint įvertinti pagal KMI diagramas, reikėtų naudoti Pasaulio sveikatos organizacijos diagramas. Vienkartinis svorio ir ūgio arba KMIp įvertinimas turėtų būti naudojamas tik vaikų mitybos rizikos atrankai, naudojant 21 lentelėje siūlomą ribą. Tačiau toks požiūris nesuteikia viso vaiko augimo vaizdo. Serijiniai matavimai laikui bėgant yra informatyvesni ir atspindi vaiko augimo modelį. Staigus kreivės nuosmukis arba suplokštėjimas gali būti laikomas nepakankamos mitybos signalu.

CF sergančius asmenims reikia pastoviai stebėti ir įvertinti jų augimą bei mitybos būklę, kad būtų galima anksti nustatyti ir gydyti mitybos trūkumus (21 lentelė).

21 lentelė. Cistine fibroze sergančių asmenų nepakankamos mitybos korekcija

Mitybos būklė ir reikalinga korekcija	Sprendimas dėl mitybos korekcijos		
	Kūdikiams ≤2 metai	2–18 metai	Suaugusiems asmenims
Normali mitybos būklė: profilaktinės mitybos konsultacijos	Svoris ir ūgis ≥50 procentilio	KMIp ≥50 procentilio	<ul style="list-style-type: none"> KMI: 18,5–22 (moterims) ir 18,5–23 (vyrams) arba Nekrenta svoris
Speciali mitybos pagalba, esant sutrikusiai mitybos būklei: dietos keitimas ir (arba) geriamieji maisto papildai	Nepakankamas augimas: svoris ir ūgis nuo 10 iki 50 procentilio	<ul style="list-style-type: none"> KMIp nuo 10 iki 50 arba Svorio netekimas per ankstesnius 2–4 mėn. arba Per pastaruosius 2 mėn. svoris nepriaugo 	<ul style="list-style-type: none"> KMI <18,5 arba 5 proc. svorio netekimas per ankstesnius 2 mėn.
Nuolatinė nepakankama mityba: enterinis maitinimas	Nuolatinis nepakankamas augimas: svoris ir ūgis <10 procentilio	<ul style="list-style-type: none"> Nuolat mažas KMIp (KMIp <10) arba Svorio kritimas 2 procentilio taškais nuo paskutinio apsilankymo ir augimo sulėtėjimas 	<ul style="list-style-type: none"> Nuolat mažas KMI (KMI <18,5) arba Tęsiasi svorio mažėjimas (>5 proc.) ir stebimas augimo sulėtėjimas

KMI – kūno masės indeksas; KMIp – kūno masės indekso procentilis.

Augimo sutrikimas, nepaisant tinkamo PKFT ir plaučių būklės valdymo, gali būti siejamas su nepakankamu bendru energijos suvartojimu, bet taip pat gali reikšti nepakeičiamų riebalų rūgščių stygių. Mityba turėtų būti pritaikyta individualiems paciento poreikiams, atsižvelgiant į amžių, mitybą ir kasos būklę, namų aplinką, religinius ir kultūrinius mitybos įsitikinimus ir maisto pasirinkimą.

Dietos korekcija

Kūdikių ir mažų vaikų maitinimas. Kūdikį, kuriam diagnozuota CF, rekomenduojama išskirtinai maitinti krūtimi. Žindomiems kūdikiams, kurių svoris auga vangiai, nepaisant pastangų optimizuoti PKFT, suvartojamas energijos kiekis turėtų būti padidintas, maitinant juos dažniau ir nutrauktu motinos pienu iš buteliuko. Jei motinos pieno nėra, tada rekomenduojama kūdikį maitinti standartiniu kūdikiams skirtu pieno mišiniu. Kūdikiams, maitinamiems pieno mišiniais, energijos ir baltymų suvartojimas gali būti padidintas, naudojant daugiau energijos / baltymų turinčius pieno mišinius, skirtus kūdikiams. Nėra įrodymų, pagrindžiančių įprastą daug energijos turinčių arba hidrolizuotų mišinių vartojimą, nors jie gali būti naudingi kai kuriems kūdikiams, pvz., tiems, kurių augimas nepakankamas arba kurių malabsorbcija nesusijusi su CF. Papildomas maitinimas turėtų būti įvedamas tokio pat amžiaus, kaip rekomenduojama ir sveikiems kūdikiams, t. y. tarp 4–6 gyvenimo mėnesio. Nuo vienerių metų amžiaus galima skirti nenugriebtą karvės pieną. Natrio papildų gali prireikti tiek pieno mišiniu maitinantiems, tiek žindomiems kūdikiams.

Dietos korekcijos yra labai svarbios ankstyvojoje vaikystėje, kai formuojami ilgalaikiai maitinimosi įpročiai. Kiekvienas pacientas turi turėti mitybos režimą, pritaikytą jo poreikiams. CF sergantiems kūdikiams ir jaunesniems nei 2 metų vaikams, kuriems prastai auga svoris, nepaisant pakankamo energijos suvartojimo ir kasos fermentų skyrimo, rekomenduojama papildomai skirti cinko papildus.

Vyresnių vaikų ir suaugusiųjų maitinimas. Pacientai, kurių svoris auga nepakankamai, turėtų būti skatinami valgyti kaloringą, daug riebalų turintį maistą (rinktis kaloringesnius maisto produktus, riebesnius desertus, maisto patiekalus, praturtintus linolo rūgšties turtingu augaliniu aliejumi, sviestu, grietinėle), valgyti dažniau, rinktis riebesnius užkandžius. Daugiau reikėtų duoti maisto, kuriame gausu riebalų ir baltymų, o ne angliavandenių. Dėl padidėjusio energijos suvartojimo padidėja kai kurių sočiųjų riebalų ir transriebalų rūgščių suvartojimas, o tai gali padidinti širdies ir kraujagyslių ligų riziką. Siekiant išvengti galimos rizikos, pirmenybė turėtų būti teikiama riebalams su nesochiosiomis riebalų rūgštimis.

Geriamieji maisto papildai. Rekomenduojama apsvastyti galimybę vartoti geriamuosius maisto papildus pacientams, kuriems nepavyksta pasiekti optimalaus

augimo greičio ir mitybos būklės, valgant vien tik įprastą maistą ir vartojant PKFT. Klinikinėje praktikoje įrodyta, kad trumpalaikis individualiai paskirtų papildų vartojimas padidina energijos suvartojimą ir nepakankamai valgančių pacientų svorį. Be to, papildai taip pat gali būti naudojami siekiant pagerinti konkrečių maistinių medžiagų, pvz., nepakeičiamų riebalų rūgščių, koncentraciją.

Kūdikiui ir mažam vaikui prastai augant svoriui papildomai skiriami geriamieji maisto papildai, kurių energinė vertė 1 ml/kcal (pvz., iki 1 metų amžiaus – Infatrini, Infatrini Peptisorb, nuo 1 metų – Nutrini) arba 1 ml/1,5 kcal (pvz., nuo 1 metų – Nutrikid), o vyresniems vaikams ir suaugusiesiems gali būti skiriami geriamieji maisto papildai, kurių energinė vertė 1 ml/1,24 kcal (pvz., nuo 3 metų amžiaus – Cubitan), 1 ml/1,5 kcal (pvz., nuo 3 metų amžiaus – Supportan, nuo 6 metų – Nutridrink Joghut Style), 1 ml/2 kcal (pvz., nuo 6 metų – Fresubin 2 kcal) arba 1 ml/2,4 kcal (pvz., nuo 6 metų – Nutridrink Protein). Sergantiesiems su CF susijusiu diabetu nuo 3 metų amžiaus galima skirti *Diasip* (1 ml/1 kcal). Papildomai norint praturtinti mitybą vidutinės grandinės trigliceridais, gali būti skiriamas specialios paskirties maisto papildas Liquigen.

Nors rekomenduojama didinti suvartojamų kalorijų kiekį, vartojant kaloringą ir riebią maistą bei geriamuosius maisto papildus, tačiau to gali nepakakti mitybos būklei pagerinti. Ankstyvas pacientų ir jo šeimos narių švietimas apie enterinę mitybą gali pagerinti mitybos rezultatus ir paskatinti priimti sprendimą dėl enterinės mitybos. Nors maitinimas enteriniu būdu gali pakeisti jauno žmogaus kūno įvaizdį, tačiau tyrimai rodo, pradėjus maitinti pro gastrostomą, pagerėja šių pacientų plaučių funkcija ir gyvenimo kokybė. Rekomenduojama anksti pradėti siūlyti enterinę mitybą kaip priemonę mitybos būklei pagerinti, o ne kaip paskutinę alternatyvą.

Enterinis maitinimas. Kai su įprasta mityba per burną ir geriamaisiais mašiniais nepasiekiami tinkamos mitybos būklė, tada naudojamas enterinis zondinis maitinimas. Šis maitinimo būdas plačiai naudojamas CF sergantiems pacientams. Skiriama enterinė mityba pro nazogastrinį zondą, gastrostomą arba jejunostomą yra svarbi mitybos nepakankamumo valdymo priemonė. Tyrimai rodo, kad CF sergantiems pacientams, naudojant enterinį maitinimą, pagerėja mitybos būklė ir tuo pačiu plaučių funkcija, nustatoma teigiama svorio dinamika. Pradėti enterinį zondinį maitinimą rekomenduojama tada, kai nuolat stebimas nepakankamas augimas (svoris ir ūgis <10 procentilio). Enterinė mityba turėtų būti aptariama gana anksti, o ne laikoma „paskutine išėjimu“. Enterinio maitinimo būdas, skiriami mašiniai ir laikas priklauso nuo paciento amžiaus ir klinikinės būklės.

Nazogastrinis maitinimas rekomenduojamas tik trumpalaikiam maitinimui (<3 mėn.). Ilgalaikei mitybai palaikyti dažniausiai pirmenybė teikiama maitinimui pro gastrostomą, o ne pro nazogastrinį zondą, nes nazogastrinis zondas paprastai yra blogai toleruojamas dėl lėtinio kosulio, nosies polipų ir dusulio pojūčio.

Mišinių kiekis palaipsniui didinamas, stebint netoleravimo simptomus, ir gali būti skiriami nepertraukiamai nakties metu pompos pagalba, pertraukiamai (porcijomis) dienos metu arba gali būti abiejų maitinimo būdų derinys. Nors enterinis maitinimas pro gastrostomą gali būti skiriamas porcijiniu arba nuolatinės infuzijos būdu, sergant CF rekomenduojamos nuolatinės infuzijos nakties metu. Maitinant naktį, galima paskatinti pacientus valgyti daug energijos turinčią dietą dienos metu. Maitinimas pro jejunostomą gali būti skiriamas pacientams, sergantiems sunkia gastroezofaginio reflukso liga, pankreatitu, esant reikšmingai gastroparezei. Kai enterinis maitinimas skiriamas tiesiai į tuščiąją žarną, būtinas nepertraukiamas maitinimas.

Mokyklinio amžiaus vaikui apie 40 proc. paros energijos poreikio turėtų būti skiriama infuzija pro gastrostomą nakties metu, o likusi dalis paros energijos poreikio patenkinama valgant per burną įprastą maistą. Jei vaikas negali patenkinti dienos energijos poreikio, nakties infuzijas galima pailginti arba padidinti infuzijos greitį, kad didesnės poreikio procentas būtų skirtas per naktį.

Mažiems vaikams, kurie dienos metu būna namuose, mitybos poreikius galima patenkinti derinant nakties nepertraukiamą maitinimą, dienos maitinimą įprastu maistu bei dienos boliusinį maitinimą enteriniu mišiniu pro gastrostomą. Vaikui nesuvalgant reikiamo kiekio bet kurio valgio metu, kompensacijai turi būti pridėtas enterinis mišinys pro gastrostomą, skiriant boliusu.

Enterinio mišinio parinkimas ir fermentų skyrimas

Kūdikams enteriniam maitinimui skiriamas motinos pienas (jei yra) arba standartiniai kūdikių pieno mišiniai, nebent būtų pastebėtas netoleravimas. Motinos pienas rekomenduojamas kaip pradinis ir tinkamiausias maistas CF sergantiems kūdikiams, nes turi didesnės naudos nei pieno mišiniai.

Vyresniems nei 2 metų amžiaus vaikams reikia individualiai nustatyti paciento poreikius, nes nėra pakankamai įrodymų, patvirtinančių vieną konkrečią enterinio mišinio rūšį (polimerinis, pusiau elementinis arba elementinis), kuris tiktų labiausiai. Pusiau elementiniame mišinyje esantis baltymas gali būti labai hidrolizuotas (sudėtyje yra trumpų peptidų) arba iš dalies hidrolizuotas (su ilgesnėmis peptidų grandinėmis), o elementinių mišinių sudėtyje yra laisvosios aminorūgštys. Dauguma pacientų gerai toleruoja daug energijos turintį polimerinį mišinį (1,5–2 kcal/ml),

tačiau jei šis mišinys būtų blogai toleruojamas, siūloma naudoti pusiau elementinį mišinį arba elementinį mišinį.

Rekomenduojamos polimerinės, artimos izotoniniam osmoliališkumui zondinių mišinių formulės, nes yra geriau toleruojamos nei koncentruoti hipertoininiai mišiniai ir netgi skiriant didesnę izotoninės formulės tūrį. Hipertoininiai mišiniai paūmina pilvo pūtimą ir skausmą, viduriavimą.

Maitinant polimeriniu arba pusiau elementiniu mišiniu, reikalinga PKFT.

Parenterinis maitinimas. Parenterinis maitinimas skiriamas, kai nefunkcionuoja žarnynas ir sergantysis negali būti maitinamas enteriniu būdu, išskirtiniais atvejais, kai nepasiseka padidinti svorio enteriniu maitinimu. Šis maitinimo būdas turi būti skiriamas CF sergantiems pacientams tada, kai virškinimo trakto funkcijos nepakanka užtikrinti visavertę mitybą. Parenterinis maitinimas gali būti būtinas kaip trumpalaikis mitybos palaikymas po žarnyno rezekcijos kūdikiams, sergantiems mekoniniu žarnyno nepraeinamumu, ir vaikams bei suaugusiems asmenims po didelės apimties virškinimo trakto operacijos, kai neįmanoma maitinti enteriniu būdu, o taip pat gali būti naudinga pacientams, laukiantiems transplantacijos.

Parenteriniam maitinimui skirti tirpalai turi būti lašinami į periferinę arba centrinę veną pro ilgalaikį kateterį. Norint užtikrinti tinkamą mitybą, tirpale turi būti aminorūgščių, dekstrozės, lipidų, vitaminų ir mikroelementų balansas. Parenterinis maitinimas skatina CF sergančių pacientų svorio padidėjimą, tačiau yra didelė sepsio rizika. Pastebėta, kad nutraukus parenterinį maitinimą, pacientų svoris vėl sumažėja, o norimas ilgalaikis svorio padidėjimas nepasiekiamas. Parenterinis maitinimas paprastai nerekomenduojamas kaip mitybos palaikymo metodas CF sergantiems pacientams dėl kylančių komplikacijų rizikos. Jis neturėtų užsitęsti ilgai, pagal galimybes visada reikia siekti pereiti prie enterinio maitinimo. Parenterinis maitinimas neturėtų būti paliatyviosios priežiūros dalis.

Vakcinacija

Sergant CF svarbus vakcinacijos klausimas. Vakcinuojama norint suretinti CF paūmėjimus dėl prisidedančių infekcijų. Vaikai, sergantys CF, turi būti skiepijami kaip ir sveikieji – pagal nacionalinę imunizacijos programą. Skiepas nuo pneumokoko jau įeina į minėtą imunizacijos programą. Todėl sergant CF ir nepasiskiepijus nuo pneumokoko (vyresniems asmenims arba vaikams, kurie skiepyti pagal senesnę nacionalinės imunizacijos programą) rekomenduojama tai padaryti. Pneumokoko sukeltos infekcijos gali būti sunkios ir net mirtinos.

Viena dažnesnių CF paūmėjimo priežasčių, sąlygojančių ir bakterinės infekcijos paūmėjimą, yra gripas. Rekomenduojama kasmet pasiskiepyti negyvąja gripo vakcina (pirmą kartą skiepyti ne jaunesniame kaip 6 mėn. amžiuje).

Vakcinų prieš dažniausiai nustatomus bakterinius patogenus, sergant CF, kol kas nėra, tačiau tikimasi, kad netolimoje ateityje vakcinų gretas papildys ir naujosios vakcinos.

Svarbi ir vakcinacija nuo COVID-19, kadangi pacientams, sergantiems CF, padidėja sunkių COVID-19 simptomų, komplikuotos ligos eigos rizika. Pirminis vakcinacijos kursas rekomenduojamas visiems 6 mėn. ir vyresniems asmenims.

Pažengusi cistinė fibrozė ir priežiūros principai

Pažengusia CF (angl. *advanced cystic fibrosis*) sergantys asmenys yra pacientų grupė, kai reikia išskirtinio dėmesio sveikatos priežiūrai. Nors nėra tikslaus apibrėžimo, pažengusiai CF priskiriami sergantieji sunkia ligos forma, turintys žymiai sutrikusią plaučių funkciją, kai $FEV_1 < 40$ proc. norminio dydžio (ne paūmėjimo metu), arba pacientas siunčiamas įvertinti dėl įtraukimo į plaučių arba plaučių ir širdies transplantacijos laukiančiųjų sąrašą, arba yra buvęs stacionarinio gydymo Intensyvosios terapijos skyriuje epizodas dėl kvėpavimo nepakankamumo, nustatytas deguonies terapijos poreikis dienos metu ir ramybės būsenoje, hiperkapnija, plaučių hipertenzija, sunkus funkcinis sutrikimas dėl esamos kvėpavimo takų ligos, prastas 6 min. tyrimo rezultatas (detaliau 22 lentelėje). Svarbu paminėti, kad pažengusi CF liečia ir tuos asmenis, kurių FEV_1 artėja prie 40 proc. norminio dydžio, tačiau neatitinka aukščiau paminėtų kriterijų, tačiau turi kitų savybių, susijusių su greitesniu ligos progresavimu (23 lentelė).

22 lentelė. Pažengusios cistinės fibrozės diagnostiniai kriterijai

- 1) $FEV_1 < 40$ proc. norminio dydžio, kai liga stabili
ARBA
- 2) Siunčiamas įvertinti dėl įtraukimo į plaučių arba plaučių ir širdies transplantacijos laukiančiųjų sąrašą
ARBA
- 3) Vienas arba daugiau iš išvardytų kriterijų:
 - a) Dėl kvėpavimo nepakankamumo gydytas Intensyvosios terapijos skyriuje;
 - b) Hiperkapnija ($P_aCO_2 > 50$ mmHg arba $P_vCO_2 > 56$ mmHg);
 - c) Deguonies poreikis ramybės dienos metu (išskyrus deguonies terapiją nakties metu);
 - d) Plautinė hipertenzija (reikalingi kriterijai – sistolinis spaudimas plaučių arterijoje > 50 mmHg, išmatuotas širdies ultragarsinio tyrimo metu) arba dešiniojo skilvelio disfunkcijos požymiai, kai nėra regurgitacijos per triburį vožtuvą);
 - e) Sunkus funkcinis sutrikimas dėl kvėpavimo takų ligos (Niujorko širdies asociacijos IV klasė);
 - f) 6 min. ėjimo testo metu nueitas atstumas < 400 m.

FEV_1 – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę; P_aCO_2 – arterinio kraujo anglies dioksido parcialinis slėgis. P_vCO_2 – veninio kraujo anglies dioksido parcialinis slėgis.

23 lentelė. Papildomi kriterijai, susiję su blogesne prognoze ir (arba) ligos progresavimu, sergant cistine fibroze

Dažni plaučių paūmėjimai
Greitas FEV ₁ mažėjimas
Papildomas deguonies poreikis mankštinantis arba miegant
Ryškejantis malabsorbcijos sindromas, nepaisant vartojamų maisto papildų
Sunkiai gydomų respiracinių patogenų infekcija
Su cistine fibroze susijęs diabetas
Pneumotoraksas
Masyvi hemoptizė (>240 ml), dėl kurios reikėjo gydymo Intensyvosios terapijos skyriuje arba atlikti bronchų arterijos embolizaciją

FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę.

Geriausia priežiūra turi būti pritaikyta kiekvienam sergančiajam individualiai, esant reikalui, įtraukiant šeimos narius, artimuosius, užtikrinant slaugą, siekiant pagerinti gyvenimo kokybę ir išgyvenamumą. Su sergančiuoju, jo artimaisiais kalbama apie perspektyvas, ligos eigą, jei nėra kontraindikacijų, aptariamas transplantacijos klausimas.

Svarbu nuolatinis CF sergančiojo būklės įvertinimas, siekiant laiku skirti deguonies terapiją, esant hipoksemijai, taikyti neinvazinę plaučių ventiliaciją, esant hiperkapnijai, savalaikiai nustatyti komplikacijas ir taikyti adekvatų jų gydymą.

Gydymas deguonimi

CF pasireiškia lėtai progresuojančiu plaučių pažeidimu ir blogėjančia plaučių funkcija. Pacientai jaučia stiprėjančią dusulį dėl ryškėjančios bronchų obstrukcijos, nuolatinio kosulio. Taip pat dusulį sąlygoja kvėpavimo raumenų silpnumas, širdies nepakankamumas, bloga sergančiojo fizinė būklė ir pan. Dusulys yra vienas simptomų, rodančių, kad gali būti hipoksemija, tiek ūminė, tiek lėtinė. Per mažas deguonies kiekis kraujyje sukelia įvairias komplikacijas: širdies, smegenų bei kitų gyvybiškai svarbių organų veiklos sutrikimą, plautinę hipertenziją, plautinę širdį ir kitas komplikacijas arba būkles. Siekiant laiku nustatyti išsivysčiusį kvėpavimo nepakankamumą, tikslinga periodiškai vertinti kraujo įsotinimą deguonimi, jei reikia, atlikti ir arterinio kraujo dujų tyrimą. Žmogaus organizmas geba prisitaikyti prie tam tikro deguonies stygiaus, tačiau ilgainiui ryškėjant hipoksemijai, atsiradus jos sukeltoms komplikacijoms arba paūmėjus ligai, dusulys sustiprėja ir apriboja paciento aktyvumą.

Jei yra ligos paūmėjimas ir arteriniame kraujyje deguonies parcialinis slėgis (angl. *arterial oxygen partial pressure*, P_aO_2) yra mažiau 60 mmHg, o arterinio kraujo įsotinimas deguonimi (angl. *arterial oxygen saturation*, S_aO_2) mažiau 95 proc., taikoma oksigenoterapija (per nosines kaniules, kaukę). Jei deguonies stygius pasiekia kritinę ribą ir nepavyksta jo kompensuoti minėtais metodais, taikoma dirbtinė plaučių ventilacija arba nuolatinė plaučių ventilacija per tracheostomą (gali būti laikinai naudinga pacientams, laukiantiems plaučių transplantacijos). Praėjus paūmėjimui, deguonies kiekis kraujyje gali tapti normalus arba likti sumažėjęs. Epizodiškai deguonies gali būti skiriama ir fizinio aktyvumo metu arba miegant, jei krūvio arba miego metu kraujo įsotinimas deguonimi, išmatuotas pulsoksimetru (angl. *oxygen saturation measured by pulse oximeter*, S_pO_2), sumažėja mažiau nei 88–90 proc. Jei deguonies stygius kraujyje yra pastovus, t. y. išsivysto lėtinis kvėpavimo nepakankamumas, skiriamas nuolatinis gydymas deguonimi. CF sergančiam pacientui nuolatinis gydymas deguonimi skiriamas, kai ramybėje kvėpuojant aplinkos oru arterinio kraujo dujų tyrime nustatoma:

- P_aO_2 yra ≤ 55 mmHg arba $S_aO_2 \leq 88$ proc., jei nėra ligos paūmėjimo.
- P_aO_2 siekia 56–59 mmHg arba $S_aO_2 \leq 89$ proc. ir kartu nustatoma plautinė hipertenzija, periferinės edemos dėl širdies nepakankamumo arba eritrocitozė (hematokritas viršija 55 proc.).

Vaikams ilgalaikis gydymas deguonimi skiriamas, jei, įvertinus jų sveikatos būklę, nustatoma, kad kvėpuojant aplinkos oru S_pO_2 yra mažesnė (arba lygi) nei 92 proc. ir (arba) ilgiau kaip 5 proc. matavimo laiko išlieka mažesnė nei 90 proc., o P_aO_2 , nustatytas kapiliarinio arba arterinio kraujo dujų sudėties tyrimu, yra mažesnis nei 65 mmHg (būtina sąlyga – nėra ligos paūmėjimo).

Pulsoksimetrija vaikams atliekama 6–12 val. intervalu ir rodmenys registruojami įvairių vaiko aktyvumų metu. Kraujo dujų sudėtis vaikams iki 5 metų vertinama kapiliariniame kraujyje, vyresniems kaip 5 metų vaikams – arteriniame kraujyje.

Neinvazinė plaučių ventilacija

Lėtinė hiperkapnija yra susijusi su progresuojančia CF ir lemia padidėjusį mirštamumą. Būdinga, kad hiperkapnija seka po hipoksemijos periodo. Rekomenduojama, progresuojant ligai bent kartą per metus (esant reikalui ir dažniau) atlikti arterinio kraujo dujų tyrimą. Klinikiniai hiperkapnijos simptomai yra dusulys, nuovargis, rytiniai galvos skausmai. Atliktus arterinio kraujo dujų tyrimą nustatomas arterinio kraujo anglies dioksido dalinis (parcialinis) slėgis ($P_a\text{CO}_2$) ≥ 55 mmHg arba $P_a\text{CO}_2$ 50–54 mmHg ir stebimi desaturacijos epizodai nakties metu, nepaisant skiriamo adekvataus CF gydymo.

Siekiant pagerinti anglies dvideginio pašalinimą, iš pradžių gali būti skiriama neinvazinė plaučių ventilacija tik nakties metu. Atsiradus lėtiniam kvėpavimo nepakankamumui, nepaisant koks jis būtų, rekomenduojamas paciento būklės vertinimas dėl galimybės įtraukti į plaučių arba plaučių ir širdies (priklausomai nuo širdies pažaidos) transplantacijos sąrašą. Neinvazinė plaučių ventilaciją kartais dar vadinama tiltu iki transplantacijos. Ventilavimas atliekamas pro viršutinius kvėpavimo takus, naudojant nosies, nosies-burnos, viso veido ventilacines kaukes arba specialias ventilacines nosies kaniules, gali būti trumpalaikis, pvz., paūmėjimo metu, ir ilgalaikis, kai hiperkapninis kvėpavimo nepakankamumas yra lėtinis bei reikalinga jo korekcija. Neinvazinės ventilacijos taikymas gali pagerinti ir kvėpavimo takų klirensą.

Pirmo pasirinkimo neinvazinės plaučių ventilacijos režimas yra naudojant dviejų lygių teigiamą slėgį kvėpavimo takuose (angl. *biphasic positive airway pressure*, BiPAP). Teigiamas kvėpavimo takų iškvėpimo slėgis (angl. *expiratory positive airway pressure*, EPAP) pasirenkamas 4–5 cm H₂O, o pradinis teigiamas kvėpavimo takų įkvėpimo slėgis (angl. *inspiratory positive airway pressure*, IPAP) titruojamas iki didžiausio toleruojamo (pradinis pasirenkamas slėgis gali būti 14 cm H₂O). Dažnai reikia didelio įkvėpimo slėgio, siekiant veiksmingos plaučių ventilacijos. Neinvazinės plaučių ventilacijos metu siekiama palaikyti $S_p\text{O}_2$ 92–95 proc. ribose, todėl esant reikalui, papildomai skiriama oksigenoterapija.

Neinvazinės plaučių ventilacijos būdas pranašesnis už invazinę plaučių ventilaciją, nes galima išvengti trachėjos intubacijos ir invazinės ventilacijos (arba ją atidėti), mažesnė kvėpavimo sistemos infekcijos rizika, mažesnis sedacijos poreikis, galimas laikinas ventilacijos nutraukimas bei atnaujinimas, galimybė atitolinti arba išvengti gydymo Intensyviosios terapijos skyriuje.

Riba tarp neinvazinės plaučių ventilacijos ir intubacijos neretai būna siaura (24 lentelė), todėl svarbus kartotinis klinikinės situacijos vertinimas. Neinvazinė plaučių ventilacija gali būti taikoma tik sąmoningam, bendradarbiaujančiam pacientui bei kai stebimas atsakas į taikomą gydymą.

24 lentelė. Indikacijos spręsti dėl intubacijos

Esant vienam iš kriterijų:	Esant ≥2 iš kriterijų:
<ul style="list-style-type: none"> • pH <7,20 • pH 7,20–7,25 stebimas du kartus valandos bėgyje • Hiperkapninė koma (Glasgow skalė <8, P_aCO₂ >60 mmHg) • P_aO₂ <45 mmHg • Širdies veiklos sustojimas 	<ul style="list-style-type: none"> • Kvėpavimo dažnis >35 k/min. arba <6 k/min. • Kvėpuojamasis tūris (angl. <i>tidal volume</i>) <5–7 ml/kg • Sistolinis arterinis kraujospūdis <90 mmHg • S_pO₂ <90 proc. skiriant adekvačią oksigenaciją • P_aCO₂ pokytis >10 mmHg, pH pokytis >0,08 nuo pradinio lygio • Neritmiški pilvino kvėpavimo judesiai

P_aCO₂ – arterinio kraujo anglies dioksido dalinis (parcialinis) slėgis; S_pO₂ – kraujo įsotinimas deguonimi, išmatuotas pulsoksimetru.

Auksinis standartas, vertinant kvėpavimo nepakankamumo sunkumą bei neinvazinės plaučių ventilacijos veiksmingumą, yra arterinio kraujo dujų tyrimas (vertinant pH, P_aO₂, P_aCO₂). Jis atliekamas po 1 ir 4 val. nuo neinvazinės plaučių ventilacijos pradžios ir kartojamas, jei keičiami ventilacijos parametrai arba nėra klinikinio poveikio, taip pat visais atvejais, kai blogėja paciento būklė. Nustačius reikiamus neinvazinės plaučių ventilacijos parametrus, arterinio kraujo dujų tyrimas atliekamas 1–2 kartus per 24 val. (rekomenduojama iškart pabudus ryte ± dienos metu) arba reguliariais intervalais, priklausomai nuo klinikinio poveikio.

Siektini arterinio kraujo dujų rodikliai: pH 7,35–7,45, P_aCO₂ 35–45 mmHg, P_aO₂ >60 mmHg, S_aO₂ ≥92 proc.

Vaikams neinvazinė ventilacija skiriama, kai yra lėtinė hipoksemija ir (arba) hiperkapnija, nustatyta pagal kapiliarinio arba arterinio kraujo dujų sudėties tyrimo, atliekamo dienos metu, rezultatus, bei P_aO₂ yra mažesnis (arba lygus) nei 60 mmHg arba P_aCO₂ yra didesnis (arba lygus) nei 45 mmHg.

Komplikacijos ir jų gydymas

Kvėpavimo organų komplikacijos

Sergant CF, kvėpavimo organų sistema pažeidžiama visada. Atskiras dėmesys skiriamas respiracinės infekcijos paūmėjimui, kuris gali reikšmingai bloginti paciento savijautą, prisidėti prie spartesnio ligos progresavimo, plaučių funkcijos blogėjimo, naujai pasireiškiančių komplikacijų ir pan. Kitos dažniau pasitaikanti komplikacijos – kvėpavimo nepakankamumas, bronchektazės, kraujo atkosėjimas, pneumotoraksas, plautinė hipertenzija, alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė.

Respiracinės infekcijos paūmėjimas

Suaugusiems CF sergantiems asmenims būdingi ligos paūmėjimai, dažniausiai pasireiškiantys kvėpavimo takų infekcijomis. Svarbiausi ligos paūmėjimo klinikiniai simptomai – karščiavimas, sustiprėjęs kosulys, padidėjęs skreplių kiekis ir pūlingumas, padažnėjęs ir pasunkėjęs kvėpavimas, pablogėjęs apetitas, svorio kritimas, mieguistumas, pilvo skausmas (būdingesnis vaikams) ir kt., taip pat atsiradę radiologiniai pokyčiai (bet nebūtinai), pablogėjusi plaučių funkcija. Visuotinai priimtų CF paūmėjimo sunkumo kriterijų nėra. Vis dėlto, svarbu ligos paūmėjimus skirti į nesunkius ir sunkius, nes tai padeda priimti sprendimus dėl gydymo taktikos pasirinkimo. Sunkių CF paūmėjimų laikytina pablogėjusi bendra sergančiojo būklė ir kvėpavimo organų funkcija (blogėjantis kraujo šotinis deguonimi, didėjantis anglies dioksido parcialinis slėgis kraujyje, silpni kvėpavimo raumenys, atsiradę arba sustiprėję plautinės širdies klinikiniai požymiai), esant dar bent vienam kriterijui iš trijų:

1) Kvėpavimo takų infekcija (diagnozuojama esant bent dviem požymiams: padidėjęs skreplių kiekis, dusuliui, karščiuojant (karščiavimas nėra būtina sąlyga), atsiradus naujiems pokyčiams krūtinės ląstos rentgenogramoje).

2) Pneumotoraksas.

3) Kraujo atkosėjimas.

Paūmėjimą dažniausiai lemia padidėjęs kvėpavimo takuose persistuojančio infekcijos sukėlėjo kiekis arba naujas sukėlėjas (bakterinis, virusinis arba grybelinis). Suaugusiems pacientams dažniau nustatomi mikroorganizmai yra *P. aeruginosa*, *S. aureus*, kiti patogenai – rečiau. Todėl CF sergančiuosius paūmėjimo metu tenka gydyti atitinkamo spektro antibiotikais, kartais jie derinami skiriant du arba tris priešmikrobinius vaistus (priešmikrobinių vaistų pasirinkimas ir dozės pateikti 10–11 lentelėse). Esant nesunkiam paūmėjimui, pacientai gali gydytis namuose geriamaisiais priešmikrobinais vaistais, tačiau sunkūs paūmėjimai visada gydomi ligoninėje, skiriant intensyvų priešmikrobinį gydymą, tęsiant įprastinį CF gydymą mukociliarinį klirenšą gerinančiais vaistais, bronchus plečiančiais vaistais, virškinimą gerinančiais fermentais, kartais gali prireikti ir sisteminį uždegimą slopinančio gydymo gliukokortikoidais, deguonies terapijos (plačiau apie CF paūmėjimo metu skiriamas vaistų grupes skyrelyje *Medikamentinis gydymas*).

Kol kas nėra įrodymais pagrįstų rekomendacijų, kokius fizinės medicinos metodus taikyti paūmėjus CF, tačiau pirmenybė teiktina saugesniems metodams, kuriems atlikti nereikia aktyvių paciento pastangų. Pasirinkimas turi atitikti pablogėjusią bendrąją paciento būklę, sumažėjusį fizinio krūvio toleravimą bei plaučių funkciją. Reikia atsižvelgti ir į kai kurias komplikacijas, lydinčias CF paūmėjimą, kaip pavyzdžiui, pneumotoraksą, kraujo atkosėjimą ir pan. Paūmėjimų metu, kai pneumotoraksas nedidelis, taikomi įprasti fizinės terapijos metodai, tačiau patariama vengti veiklos, kuriai reikia rankų jėgos, nenaudoti teigiamo slėgio principu veikiančių priemonių, mažinti pratimų intensyvumą. Reikėtų tęsti aktyvaus kvėpavimo ciklus arba atlikti autogeninį drenažą, o sekreto šalinimą gerinančios procedūros neturėtų sukelti priepuolinio kosulio. Jei sergantysis atkosi kraujo, fizinės terapijos procedūros parenkamos atsižvelgiant į atkosimo kraujo kiekį, siekiant apsaugoti nuo priepuolinio kosulio. Atkosint nedidelį kiekį kraujo, t. y. skrepliai tik su minimalia kraujo priemaiša, taikomi įprasti fizinės terapijos metodai. Šiuo atveju pasirinktini teigiamą iškvėpimo slėgį sukeliančius prietaisai, tačiau patariama nenaudoti vibraciją sukeliančių prietaisų. Jei pacientas atkosi vidutinį kiekį kraujo (<240 ml per 24 val.), patariama atsakyti krūtinės ląstos perkusijos, pasipriešinimą iškvėpiamam orui ir vibraciją sukeliančių prietaisų, nenaudoti vibruojančių liemenių, vengti kūno padėties, kai galva yra žemiau kūno. Intensyvus kosulys gali pabloginti situaciją, todėl patariama stengtis sekretą atkosėti su mažesne jėga. Taip pat vengtinas intensyvus fizinis krūvis. Jei kraujo atkosima gausiai (>240 ml per 24 val.), sekreto pašalinimą gerinančios procedūros netaikomos. Jei yra gausus kraujo atkosėjimas, jis gali būti stabdomas, taikant bronchų arterijos embolizaciją. Praėjus ūminiam periodui po embolizacijos,

esant stabiliai paciento būklei ir nedidelei pasikartojančio kraujavimo iš plaučių rizikai, reabilitacija pradedama nuo įprastų kvėpavimo pratimų, laipsniškai įtraukiant aktyvaus kvėpavimo ciklo bei autogeninio drenažo procedūras. Gerėjant paciento būklei, procedūros ir fiziniai pratimai intensyvinami. Sunkiai sergantiems pacientams, atliekant fizinius pratimus, tikslinga papildomai tiekti deguonies, siekiant palaikyti pakankamą jo kiekį kraujyje (arba taikyti kitus kvėpavimo nepakankamumo gydymo metodus, priklausomai nuo kvėpavimo nepakankamumo tipo ir paciento būklės, pvz., neinvazinė plaučių ventiliacija, invazinė plaučių ventiliacija, ekstrakorporinė membraninė oksigenacija). Tiek esant paūmėjimui, tiek kilus ligos komplikacijoms sekreto skystėjimą skatina ir jo pašalinimą lengvina tinkamai drėkinamas patalpos oras. Esant sunkiai paciento būklei, kai susikaupęs sekretas sparčiai blogina kvėpavimą ir nepavyksta jo pašalinti kitais, neinvaziniais, metodais, galima tai atlikti mechaniškai – atsuirbiant bronchų sekretą bronchoskopijos metu arba per intubacinį vamzdelį.

Kvėpavimo nepakankamumas – tai būklė, kai sutrinka dujų apykaita plaučiuose: nepakankamai pasisavinama deguonies, sutrinka anglies dvideginio pašalinimas arba pasireiškia abu. Normalus P_aO_2 – 80–100 mmHg; P_aCO_2 – 35–45 mmHg, kvėpuojant aplinkos oru (t. y., kai deguonies frakcija įkvepiamame ore (FiO_2) yra 21 proc.). Kraujyje stingant O_2 , nustatoma hipoksemija, o esant per daug CO_2 – hiperkapnija. Pastarosios būklės, priklausomai nuo hipoksemijos ir (arba) hiperkapnijos lygmens, gali būti grėsmingos gyvybei. Kliniškai kvėpavimo nepakankamumas pasireiškia dusuliu, dažnesniu kvėpavimu, gali būti priverstinė sėdima padėtis, pagalbinių kvėpavimo raumenų dalyvavimas kvėpuojant, cianozė (galima tiek periferinė, tiek centrinė). Kaip kompensacinis mechanizmas gali padažnėti širdies darbas, padidėti kraujospūdis, senkant kompensaciniams mechanizms – pasireiškia bradikardija, hipotenzija. Esant išreikštam kvėpavimo nepakankamumui, gali atsirasti krūtinės skausmas, trikti sąmonė, pasireikšti ažitacija arba paciento vangumas (slopinimas), dešinėsios širdies nepakankamumo požymiai, periferinės edemos, kraujotakos nestabilumas, aritmijos, bradipnėja. Paradoksali krūtinės ląstos judesiai, esant kvėpavimo nepakankamumui, dažniausiai pasireiškia tik dėl keleto priežasčių – traumos ir diafragmos paralyžiaus. Tačiau ir esant kitoms priežastims, tačiau pakankamai ilgai užsitęsęs dusuliu, kai nuvargsta tarpšonkauliniai raumenys, diafragma, taip pat gali būti stebimas paradoksali kvėpavimas. Kvėpavimo nepakankamumas gali baigtis ir mirtimi.

Kvėpavimo nepakankamumas klasifikuojamas pagal tipą – hipokseminis (I tipo) ir hiperkapninis (II tipo), bei pagal eigą – ūminis, lėtinis, lėtinis paūmėjęs.

Hipoksemiam kvėpavimo nepakankamumui (I tipui) būdingas P_aO_2 sumažėjimas <60 mmHg arteriniame kraujyje, esant normaliam arba sumažėjusiam P_aCO_2 . Hiperkapniam kvėpavimo nepakankamumui (II tipui) būdingas P_aCO_2 padidėjimas daugiau 45 mmHg. Pasireiškus hiperkapniam kvėpavimo nepakankamumui dažnu atveju nustatoma ir hipoksemija. Rūgščių-šarmų pusiausvyros lygis, matuojamas pH, priklauso nuo bikarbonatų koncentracijos, kuri kinta priklausomai nuo hiperkapnijos trukmės.

Ūminis kvėpavimo nepakankamumas išsivysto per kelias minutes arba valandas. Dėl staigių arterinio kraujo dujų rūgščių ir šarmų pokyčių nustatomas pH sumažėjimas ($<7,25$), paprastai pasireiškia ir akivaizdūs klinikiniai simptomai ir (arba) požymiai.

Lėtinis kvėpavimo nepakankamumas išsivysto laikui bėgant. Inkstų veikla siekia kompensuoti arterinio kraujo dujų pokyčius didinant bikarbonatų koncentraciją, todėl pH sumažėjimas būna ne toks žymus. Todėl ir lėtinio kvėpavimo nepakankamumo, jei tai nėra paūmėjimas, klinikiniai simptomai ne tokie akivaizdūs. Kaip kompensacinis mechanizmas ilgainiui nustatoma antrinė eritrocitozė.

Paūmėjęs lėtinis kvėpavimo nepakankamumas – kai dėl paūmėjusios lėtinės ligos arba ūmiai pasireiškusios būklės paryškėja jau esamas lėtinis kvėpavimo nepakankamumas.

Kvėpavimo nepakankamumas įtariamas remiantis klinikiniais simptomais, matuojant S_pO_2 , o diagnozuojamas atlikus arterinio kraujo dujų tyrimą.

Pasireiškus kvėpavimo nepakankamumui, reikia atlikti ir krūtinės ląstos rentgenogramą. Tai gali padėti greičiau identifikuoti priežastį, sukėlusią kvėpavimo nepakankamumą. Šiuo tikslu taip pat gali būti atliekami ir kiti krūtinės ląstos radiologiniai tyrimai, priklausomai nuo būklės arba įtariamos ligos, širdies elektrokardiograma ir echokardiografija, plaučių funkcijos tyrimai ir kt.

Kvėpavimo nepakankamumo gydymas priklauso nuo kvėpavimo nepakankamumo tipo. Gali būti skiriama deguonies terapija (tiek trumpalaikė, tiek ilgalaikė) (detaliau skyrelyje *Gydymas deguonimi*), taikoma neinvazinė arba invazinė plaučių ventiliacija (detaliau apie neinvazinę ventiliaciją skyrelyje *Neinvazinė plaučių ventiliacija*), retai gali prireikti ekstrakorporinės membraninės oksigenacijos (kritinių būklių pacientams).

Bronchektazės – tai patologiškai išsiplėtę bronchai, susiformuojantys kaip lėtinių kvėpavimo takų uždegimų ir pasikartojančių infekcijų pasekmė. Jos sudaro palankias sąlygas dažnesnėms infekcijoms, ilgiau trunkantiems uždegimams bei tolesniam bronchų pažeidimui. Bronchektazėms būdingi simptomai yra kosulys, skrepliavimas, pasikartojančios apatinių kvėpavimo takų infekcijos, kraujo atkosėjimas.

Gydoma priešmikrobiniais vaistais (esant infekcijos požymiams), atliekami bronchų sekreto pasišalinimą gerinantys pratimai ir tik labai retais atvejais, kai bronchektazės žymiai blogina ligos eigą, dažnai kartojasi infekcijos bei bronchektazės yra lokaliai (tik viename plautyje), sprendžiama chirurginio gydymo galimybė.

Diagnostikos standartas – krūtinės ląstos KT. Radiologinė bronchektazių diagnostika detaliau aprašoma skiltyje *Radiologiniai tyrimai* → *Krūtinės ląstos KT*.

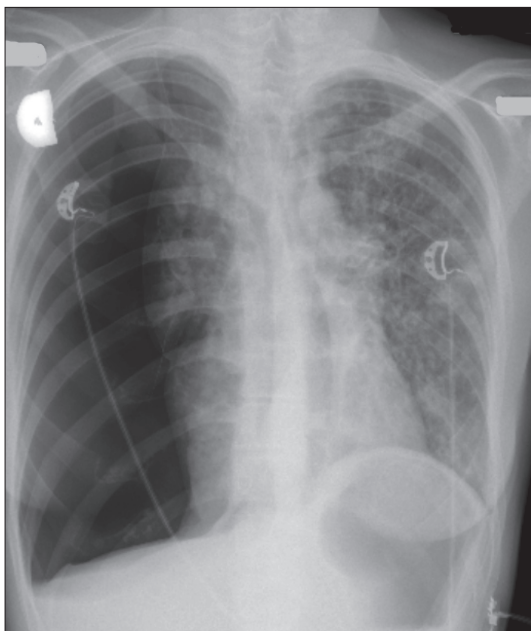
Kraujo atkosėjimas. Sergant CF dažnas radinys yra gausios bronchektazės, nustatomi struktūriniai pokyčiai: suplonėja bronchų sienelės, pakinta bronchų gleivinė dėl dažnų infekcijų, uždegiminių procesų, kas sudaro sąlygas pasireikšti kraujo atkosėjimui. Dažniau nustatoma paūmėjus CF. Su šia komplikacija per savo gyvenimą susiduria beveik kiekvienas CF sergantis asmuo. Jei atkosimo kraujo nedaug arba matomi tik skrepliai su kraujo priemaiša, situacija nėra grėsminga. Šiuo atveju pacientas turi būti nuraminamas, stebima jo būklė, tęsiamas CF gydymas, įskaitant priešmikrobinį gydymą ligai paūmėjus.

CF sergantiems pacientams dėl vitamino K stokos gali sutrikti kraujo krešėjimas, todėl atkosint kraujo reikia iširti kraujo krešėjimo rodiklius. Jei krešėjimo rodikliai sutrikę, skiriama vitamino K, esant reikalui – traneksaminė rūgštis arba lašinama šviežiai šaldytos plazmos. Jei kraujo atkosima gausiau, tiriamos kraujavimo priežastys, atliekami papildomi reikalingi tyrimai (bronchoskopija, krūtinės ląstos rentgenograma, krūtinės ląstos KT, plaučių kraujagyslių angiografija ir kt.). Nustačius gausaus kraujavimo šaltinį, kraujavimas stabdomas specialiomis priemonėmis, pvz., užpilant kraujavimo šaltinį šaltu fiziologiniu tirpalu bronchoskopijos metu, bronchų arterijos embolizacija, sunkiais atvejais gali tekti pašalinti ir plaučio skiltį. Kraujo atkosėjimo laikotarpiu laikinai nutraukiami įkvepiamieji vaistai, o įprastos bronchų sekreto pasišalinimą gerinančios procedūros laikinai nevykdomos arba mažinamas jų intensyvumas.

Pneumotoraksas (23, 24 pav.) sergant CF gali įvykti tiek be aiškios priežasties, tiek dėl lėtinių procesų, tokių kaip nuolatinių infekcijų sukeltas plaučių pažeidimas ir padidėjusi mechaninė įtampa dėl oro srauto obstrukcijos, trūkusios plaučių bulos bei kitų priežasčių. Simptomai, kuriuos įprastai patiria pacientai, išsivysčius pneumotoraksui – tai atsiradęs arba sustiprėjęs dusulys, skausmas krūtinėje, sunkus arba padažnėjęs kvėpavimas, pagreitėjęs širdies darbas, gali išpilti šaltas prakaitas, žymiai sumažėti arterinis kraujo spaudimas, atsirasti odos, lūpų, gleivinių cianozė, auskultuojant pneumotorakso pusėje vezikulinis alsavimas yra susilpnėjęs arba visai neišklausomas. Apie pneumotoraksą reikia pagalvoti visada, kai ūmiai pablogėja

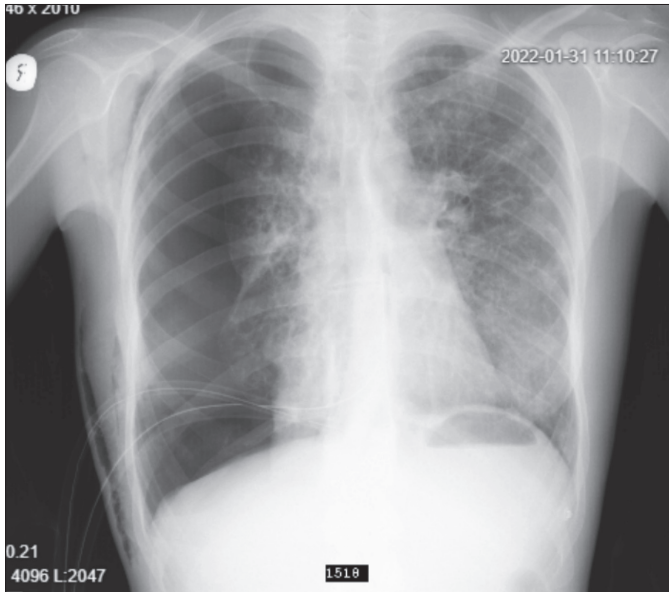
būklė, atsiranda kvėpavimo nepakankamumas. Paprastai pneumotoraksas išsivysto esant ligos paūmėjimui ir gali lemti kvėpavimo nepakankamumą, rečiau – sudaryti sąlygas pleuros empiemai atsirasti.

Jei oro kiekis nedidelis (<2 cm viršūnėse) ir paciento būklė dėl to nėra sunki, pacientas gali būti paliekamas stebėjimui, nes paprastai oras rezorbuojasi savaime. Jei oro kiekis didesnis, sukelia klininius simptomus, blogina paciento būklę, tada susikaupęs oras šalinamas drenuojant pleuros ertmę. Pasitaiko atvejų, kai oro kaupimasis pleuros ertmėje yra užsitęsęs (>1 sav.) arba nuolatinis, taikomas operacinis gydymas (vaizdo torakoskopijos arba torakotomijos metu šalinama plaučio dalis, per kurią vyksta nuotėkis; arba atliekama pleurodezė, pleurektomija). Kuris operacinis metodas pasirenkamas – vertinama individualiai. Jei leidžia klinikinė situacija, pirmumas teikiamas drenavimui, kad ir ilgesnį laiką trunkančiam, nei operacijai. Svarbu paminėti, kad atlikta pleurodezė arba pleurektomija iš esmės užkerta kelią plaučių transplantacijai ateityje dėl plaučio atidalijimo sunkumų operacijos metu.



Nuotrauka iš Pulmonologijos klinikos archyvo

23 pav. Krūtinės ląstos rentgenograma. Dešinėje masyvus pneumotoraksas



Nuotrauka iš Pulmonologijos klinikos archyvo

24 pav. Krūtinės laštos rentgenograma. Įvestas drenas į dešinę pleuros ertmę. Taikomas pneumotorakso drenavimas

Plautinė hipertenzija – pažengusią lėtinę plaučių ligą, sergant CF, gali komplikuoti plautinė hipertenzija. Daugeliu atvejų CF pacientams, sergantiems plautine hipertenzija, yra nustatomas sunkus plaučių funkcijos sutrikimas (pvz., $FEV_1 < 40$ proc. norminio dydžio, hipoksemija arba hiperkapnija). Plaučių hipertenzija apibrėžiama kaip vidutinis plaučių arterinis spaudimas > 20 mmHg ramybės būsenoje. Diagnostika remiasi širdies echokardiografijos tyrimu, retais atvejais, jei yra įtarimas, kad plautinė hipertenzija sukelta ne CF, atliekamas hemodinaminis invazinis tyrimas. Greta CF gydymo skiriamas ir dešinės širdies nepakankamumo gydymas (pagrindą sudaro diuretikai).

Alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė – tai būklė, kai dėl kvėpavimo takuose esančių įvairių *Aspergillus* rūšies grybelio rūšių susiformuoja organizmo padidėjusio jautrumo imuninė reakcija. Kliniškai pasireiškia bendru silpnumu, karščiavimu, švokštimu, sergantysis gali atkosėti kraujo arba rusvų skreplių. Pacientams, sergantiems CF, gali būti sunku nustatyti alerginės bronchopulmoninės aspergiliozės diagnozę dėl panašių simptomų. Diagnozei patvirtinti atliekami tyrimai, tokie

kaip krūtinės ląstos KT, plaučių funkcijos tyrimai, atliekami odos dūrio mėginiai su *Aspergillus fumigatus* alergenu, tiriamas bendras imunoglobulino E (IgE) ir specifinių IgE antikūnų prieš *Aspergillus fumigatus* kiekis kraujo serume (25 lentelė). Sergant alergine bronchopulmonine aspergilioze nustatomi specifiniai precipituojantys *Aspergillus fumigatus* antikūnai serume arba *Aspergillus fumigatus* imunoglobulinas G.

Rutiniškai stebint CF sergantįjį, rekomenduojama kasmet nustatyti bendrą IgE koncentraciją serume, kaip atrankinį tyrimą. Jei IgE >500 kU/l, tikslinga iširti dėl alerginės bronchopulmoninės aspergiliozės; jei >250 kU/l, stebėti dažnesniais intervalais.

25 lentelė. Alerginės bronchopulmoninės aspergiliozės kriterijai, sergant cistine fibroze

Privalomi kriterijai (turi būti abu):

Serumo IgE prieš *Aspergillus fumigatus* koncentracija >0,35 kU/l arba teigiami *Aspergillus* odos dūrio mėginys

Padidėjusi bendro IgE koncentracija (paprastai >1000 kU/l; jei pacientas atitinka visus kitus kriterijus, bendro IgE reikšmė gali būti ir <1000 kU/l, ypač jei *Aspergillus fumigatus* specifinis IgG kiekis yra >27 mg/l

Kiti kriterijai (ne mažiau kaip du):

Precipituojantys serumo antikūnai prieš *Aspergillus fumigatus* arba padidėjęs *Aspergillus* IgG kiekis serume (>27 mg/l)

Radiologiniai pokyčiai, būdingi alerginei bronchopulmoninei aspergiliozei

Bendras eozinofilų skaičius >500 ląstelių/ μ l gliukokortikoidų nevartojantiems pacientams (gali būti ir anamnestiniai duomenys)

IgE – imunoglobulinas E; IgG – imunoglobulinas G; TV – tarptautinis matavimo vienetas.

Gydymo pagrindas – kontroliuoti CF simptomus. Gydymas turi būti savalaikis, siekiant išvengti komplikacijų arba mažinti jų riziką. Dažniausiai naudojama gydymo strategija yra pradinė 0,5 mg/kg prednizolono dozė parai 14 dienų, po to – 0,5 mg/kg kas antrą dieną, toliau mažinant iki nutraukimo po 3 mėn. vartojimo. Priešgrybelinis gydymas itrakonazoliu arba varikonazoliu skiriamas tada, jei nepavyksta sėkmingai mažinti gliukokortikoidų dozės arba pasireiškia alerginės bronchopulmoninės aspergiliozės paūmėjimas. Priešgrybelinis gydymas vartojamas iki 16 sav. Kontrolė vykdoma stebint klinikinę būklę, kas 1–2 mėn. tiriama bendro IgE koncentracija, atliekant radiologinius tyrimus. Gydymas veiksmingas tada, jei išnyksta radiologiniai pokyčiai (pritemimai), o bendras IgE kiekis serume sumažėja mažiausiai 35 proc. Pacientams, kurių pradinis IgE yra mažesnis nei 2500 TV/ml, gali sumažėti mažiau nei 35 proc. Jei bendras IgE kiekis serume bet kuriuo metu padvigubėja, tai gali būti alerginės bronchopulmoninės aspergiliozės paūmėjimo požymis.

Virškinimo organų komplikacijos

Kai kurioms CF virškinamojo trakto komplikacijoms reikia ypatingo dėmesio, medikamentinio gydymo ir mitybos plano. Tai apima kasos nepakankamumą, mekoninį žarnų nepraeinamumą, distalinės žarnyno dalies obstrukcijos sindromą, kepenų cirozę ir portinę hipertenziją, pasikartojantį pankreatitą, vidurių užkietėjimą, plonosios žarnos bakterijų pertekliaus sindromą, gastroezofaginio reflukso ligą bei daugelį kitų. Tokiais atvejais reikalingas papildomas diagnostinis virškinamojo trakto tyrimas ir tinkamas individualus dietinis gydymas.

CF virškinimo organų pažeidimų, klinikinių simptomų bei mitybos sutrikimų pasiskirstymas pagal gyvenimo periodus pateiktas 26 lentelėje.

26 lentelė. Sergančiųjų cistine fibroze virškinimo organų pažeidimų, klinikinių simptomų bei mitybos sutrikimų pasiskirstymas pagal gyvenimo periodus

Žmogaus gyvenimo periodai	Kasa	Žarnynas	Kepenys
Naujagimystė	Kasos nepakankamumas	Žarnų nepraeinamumas (mekoninis žarnų nepraeinamumas, žarnyno atrezija)	Naujagimių cholestazė
Kūdikystė ir vaikystė	Kasos nepakankamumas: <ul style="list-style-type: none"> • Steatorėja • Viduriavimas • Mitybos būklės sutrikimai • Hipoproteinemija ir edema • Riebaluose tirpių vitaminų stygius • Ūminis pankreatitas 	Tiesiosios žarnos išskirtimas Vitamins K stoka, kraujavimas iš virškinamojo trakto Pilvo skausmai, DŽDOS	Hepatomegalija <i>V. portae</i> hipertenzija ir kraujavimas iš varikozinių mazgų
Paauglystė ir suaugusiojo amžius	Steatorėja Ūminis arba lėtinis pankreatitas CF susijęs diabetas	Pilvo skausmai, DŽDOS	Židininė biliarinė cirozė Cholestazė / tulžies pūslės, latakų akmenligė <i>V. portae</i> hipertenzija ir kraujavimas iš varikozinių mazgų

DŽDOS – distalinės žarnyno dalies obstrukcijos sindromas.

Kasos pažeidimas (egzokrininės funkcijos sutrikimas) – tai terminas, kuriuo paprastai apibūdinama būklė, išsivystanti praradus didelę kasos egzokrininės funkcijos dalį (dažniausiai >95 proc.), dėl to sutrinka normalus virškinimas ir maisto medžiagų absorbcija. Kasos nepakankamumas yra dažniausia CF virškinimo trakto komplikacija, kuri tam tikru gyvenimo laikotarpiu paveikia maždaug 85 proc. pacientų. Pagrindinės kasos nepakankamumo pasekmės yra riebalų malabsorbcija, kurią sukelia sumažėjusi kasos fermentų gamyba. Dėl to pacientams atsiranda steatorėja, netinkama mityba ir riebaluose tirpių vitaminų stygius.

CF sergantys pacientai skirstomi į dvi kategorijas – su pakankama kasos funkcija (10–15 proc. pacientų) ir nepakankama kasos funkcija. Žinoma, kad sergant CF, kasos funkcija gali įvairuoti nuo normalios iki labai sutrikusios. Pacientai, kurių kasos funkcija normali arba beveik normali paprastai serga ne tokia sunkia plaučių liga, o jų mitybos būklė yra geresnė nei tų pacientų, kurių kasos funkcijos sutrikimas yra sunkesnis. Nors kai kurių pacientų kasos funkcija gali būti pakankama, sergant CF kasa niekada nebūna visiškai sveika. Tiesiog kasos nepakankamumas nepasireiškia, kol neprarandama daugiau kaip 95 proc. egzokrininės kasos dalies. Kasos funkcija taip pat skiriasi priklausomai nuo paciento amžiaus, nes laikui bėgant ji linkusi blogėti. Apie 60 proc. CF sergančių naujagimių gimimo metu jau turi kasos nepakankamumą, o 75–90 proc. kasos nepakankamumas išsivysto iki vienerių metų amžiaus.

Sergančių CF pacientų kasos funkcija stipriai koreliuoja su genotipu. Kasos nepakankamumas paprastai išsivysto per pirmuosius kelis gyvenimo mėnesius pacientams, kuriems yra dvi „sunkios“ CFTR geno mutacijos, įskaitant F508del, N1303K, G542X ir G551D (27 lentelė).

27 lentelė. Ryšys tarp CFTR geno mutacijos ir kasos nepakankamumo

Funkcinė klasė	Sunkios CFTR mutacijos	Lengvos CFTR mutacijos
	Jeigu yra dvi iš šių mutacijų, yra didelė kasos nepakankamumo tikimybė	Jeigu yra bent viena iš šių mutacijų, dauguma pacientų turi pakankamą kasos funkciją
I klasė (sutrikusi CFTR baltymo sintezė)	G542X W1282X R553X 621+1G>T 1717-1G>A 3120+1G>A R1162X 3659delC 1898+1G>A 2184delA 711+1G>T	

Funkcinė klasė	Sunkios CFTR mutacijos	Lengvos CFTR mutacijos
	Jei yra dvi iš šių mutacijų, yra didelė kasos nepakankamumo tikimybė	Jei yra bent viena iš šių mutacijų, dauguma pacientų turi pakankamą kasos funkciją
II klasė (sutrikusi CFTR baltymo gamyba ir pernaša)	F508del I507del	
III klasė (sutrikęs CFTR baltymo, kaip jonų kanalo, aktyvavimas)	G551D N1303K R560T	G85E*
IV klasė (sutrikęs jonų laidumas per CFTR baltymo kanalą)		R117H R347P* R334W
V klasė (dėl sutrikusio transkripcijos reguliavimo mažesnis CFTR baltymo kiekis pasiekia ląstelės membraną)		3849+10kbC>T 2789+5G>A A445E

* G85E laikoma neapibrėžta dėl kasos nepakankamumo.

Atlikti tyrimai rodo prieštaruingus rezultatus.

27 lentelėje pateiktos 23 dažniausiai pasitaikančios patogeninės CFTR geno mutacijos. Sunkios CFTR geno mutacijos paprastai yra I, II ir III mutacijų klasių, pasižyminčių nefunkcionuojančiu CFTR baltymu apikalinėje ląstelės membranoje, pasireiškia sunkesne CF eiga ir kartu diagnozuojamu kasos nepakankamumu ir priešingai, bent vienos lengvos mutacijos, tokios kaip R117H arba A445E, buvimas paprastai yra susijęs su pakankama kasos funkcija. Šios lengvos mutacijos dažniausiai priklauso IV ir V klasės CFTR geno mutacijoms.

Išskiriami keturi galimi mechanizmai, kurie galėtų paaiškinti kasos pažeidimą, sergant CF ir esant kasos nepakankamumui:

- 1) Kasos latakų užsikimšimas dėl susikaupusio tiršto sekreto kamščių.
- 2) Endocitozės nuslopinimas liaukinio epitelio ląstelėse.
- 3) Uždegimas.
- 4) Membranos lipidų pusiausvyros sutrikimai.

Pacientams su kasos nepakankamumu pasireiškia riebalų malabsorbcija, kuriai būdingos dažnos, gausios, nemalonaus kvapo, riebios išmatos, pilvo pūtimas, neaugantis arba prastai augantis svoris.

Kūdikiams, kuriems yra sunkus negydomas kasos nepakankamumas, kartais pasireiškia edemos sindromas, hipoproteinemija, elektrolitų netekimas ir anemija dėl makroelementų ir mikroelementų malabsorbcijos. Tokiems pacientams taip pat gali pasireikšti simptomai, kuriuos sukelia riebaluose tirpių vitaminų A, D, E ir K stygius.

Kasos funkcijos tyrimai skirstomi į netiesioginius ir tiesioginius.

Netiesioginiai kasos funkcijos tyrimai. Sergant CF, pirminei kasos nepakankamumo diagnozei nustatyti pirmenybė teikiama elastazės išmatose tyrimui (patogus ir lengvai atliekamas). Kiekybinis riebalų kiekio išmatose matavimas yra jautresnis diagnostikos tyrimas, tačiau sunkiau tiksliai jį atlikti. Norint nustatyti PKFT poreikį, pirmenybė teikiama kasos gaminamo fermento elastazės išmatose tyrimui, kuris yra kasos egzokrininės funkcijos rodiklis. Atliekant šį tyrimą, PKFT nutraukti nereikia, nes vartojami kasos fermentai šiam tyrimui įtakos neturi, ir jį galima atlikti iš vieno išmatų mėginio. Elastazės išmatose kiekis mažesnis nei 200 µg/g išmatų rodo kasos nepakankamumą (vidutinis kasos nepakankamumas diagnozuojamas, kai elastazės kiekis išmatose 100–200 µg/g išmatų, sunkus – kai <100 µg/g išmatų). Šis tyrimas nėra naudingas kaip PKFT veiksmingumo įvertinimo arba dozės koregavimo priemonė. Elastazės išmatose tyrimas turi didelį jautrumą ir specifškumą, nustatant sunkų kasos nepakankamumą, tačiau jis prasčiau veikia, nustatant lengvą arba vidutinio sunkumo kasos nepakankamumą. Taigi, norint nustatyti PKFT poreikį, elastazės išmatose tyrimo rezultatai turi būti derinami su klinikiniais požymiais, įskaitant mitybos būklę ir steatorėją. Chimotripsino arba lipazės išmatose tyrimai taip pat gali būti naudojami kasos nepakankamumui diagnozuoti, tačiau jie yra mažiau jautrūs nei elastazė išmatose. Atliekant šiuos tyrimus, PKFT turi būti neskiriama kelias dienas iki tyrimo.

Riebalų rezorbcijos mėginys gali būti naudojamas pirminei kasos nepakankamumo diagnozei nustatyti, tai yra tiksliausias diagnostikos testas, padedantis įvertinti kasos egzokrininę funkciją ir parinkti kasos fermentų dozę, tačiau labai nepatogus atlikti: 72 val. fiksuojamas suvalgyto maisto kiekis (reikia, kad maiste būtų tam tikras kiekis riebalų – kūdikiams 5 g/kg svorio, mažiems vaikams 40–50 g, vyresniems asmenims >70 g per parą) ir renkamos išmatos, o tyrimo pabaigoje suskaičiuojama, kiek gramų riebalų suvalgė ir kiek jų pasišalino su išmatomis. Kūdikiams iki 6 mėn. normalu, jei riebalų rezorbcija >85 proc., o vyresniems asmenims riebalų turėtų būti pasisavinama >95 proc. Todėl dažniausiai šis tyrimas nenaudojamas pirminei kasos nepakankamumo diagnozei nustatyti, taip pat stebėti PKFT atsaką.

Koprograma – svarbus, pigus, bet nepakankamai tikslus tyrimas. Sergant CF išmatose padaugėja neutraliųjų riebalų iki 2–4 balų.

Tiesioginiai kasos funkcijos tyrimai yra tikslesni nei netiesioginiai kasos funkcijos tyrimai, tačiau jie atliekami endoskopijos metu. Jie retai naudojami pirminei kasos nepakankamumo diagnozei nustatyti arba skiriamos PKFT įvertinimui, išskyrus neįprastus atvejus, kai netiesioginiai tyrimai nėra pakankamai informatyvūs. Atliekant šiuos tyrimus, surenkamos kasos sultys, išskirtos į žarnos spindį, ir nustatomi

fermentai, skysčio tūris ir elektrolitai (daugiausia chloridai ir bikarbonatai). Esant CF ir pažeistai kasai, skysčių tūris, chloridų ir bikarbonatų koncentracijos bei bendras išskirtų fermentų kiekis yra sumažėję. Šie tyrimai apima dvylikapirštės žarnos aspiratų surinkimą prieš ir po kasos stimuliavimo sekreciją skatinančiu preparatu, pvz., sekretinu arba cholecistokininu. Tai yra „auksinis“ tiesioginio kasos funkcijų vertinimo standartas. Mažesnė nei 80 mEq/l bikarbonatų koncentracija atitinka kasos egzokrininį nepakankamumą. Kasos stimuliavimo tyrimai nėra įprastai naudojami kasos funkcijai vertinti.

Sergant CF, pagrindinis kasos nepakankamumo gydymo būdas yra PKFT (detalesiau apie gydymą skyrelyje *Kasos fermentai*).

Pankreatitas. CF sergantiems pacientams pankreatitas paprastai vystosi vėlyvojoje paauglystėje arba ankstyvojoje pilnametystėje. Pankreatitas išsivysto maždaug 15–20 proc. CF sergančių pacientų, kurių kasos funkcija pakankama ir kurie turi lengvesnes CFTR geno mutacijas, tačiau retai pasireiškia kasos nepakankamumą turintiems pacientams. Retais atvejais pankreatitas gali būti pirmasis CF simptomas, todėl kartojantis ūminiam pankreatitui, vaikus arba jaunos suaugusiuosius būtina tirti dėl CF.

Apie 20 proc. pacientų, pirmojo pankreatito epizodo metu turėjusių pakankamą kasos funkciją, vėliau kasos funkcija susilpnėja ir tampa nepakankama. Pankreatitui būdingas stiprus pilvo skausmas, vėmimas, ≥ 3 kartus normą viršijantis amilazės ir (arba) lipazės kiekis kraujyje.

Pankreatito gydymui skiriama griežta dieta (vyresniems vaikams – bado), kol išnyksta skausmas, vėmimas ir amilazės kiekis priartėja prie normos.

Kepenų pažeidimas, sergant CF, yra dažnas reiškinys, pasireiškiantis 30–50 proc. CF sergančių pacientų. Su CF susijusi kepenų liga yra platus terminas, vartojamas norint apibrėžti kepenų pažeidimo spektrą CF metu – nuo nereikšmingo transaminazių kiekio padidėjimo iki portinės hipertenzijos su kepenų ciroze arba be jos. Svarbiausia su CF susijusios kepenų ligos forma yra portinė hipertenzija, kuri paprastai yra susijusi su kepenų ciroze, bet gali išsivystyti ir dėl kitų priežasčių. Sunki su CF susijusi kepenų liga dažniausiai pasireiškia vaikystėje ir greitai progresuoja. Biliarinė cirozė ir portinė hipertenzija dažniausiai pasireiškia 5–15 metų amžiaus vaikams ir linkusi progresuoti iki kliniškai reikšmingos portinės hipertenzijos paauglystėje. Necirozinė portinė hipertenzija gali pasireikšti bet kuriame amžiuje ir, manoma, kad ją sukelia obliteracinis vartų venų pažeidimas. Ankstyvas progresuojančios su CF susijusios kepenų ligos nustatymas (prieš portinės hipertenzijos komplikacijų

atsiradimą), leidžia anksti pastebėti ir pradėti gydyti tokias komplikacijas, kaip netinkamą mitybą, kraujavimą iš varikozinių venų dėl portinės hipertenzijos, o kartais ir kepenų nepakankumą.

CF komplikuojasi įvairiomis kepenų ir biliarinio trakto ligomis – židinine arba multilobuline biliarine ciroze, pirminiu sklerozuojančiu cholangitu, naujagimių cholestaze, portine hipertenzija, kepenų steatoze, tulžies pūslės akmenlige, cholecistitu, taip pat gali būti įgimta maža tulžies pūslė (28 lentelė).

28 lentelė. Dažniausiai pasitaikančios kepenų pažeidimo formos, sergant cistine fibroze

Kategorija	Apytikslis CF sergančių asmenų dažnis	Tipinės charakteristikos
Naujagimių cholestazė	<10 proc.	Konjuguota hiperbilirubinemija naujagimiams, dažnai su hepatomegalija Paprastai regresuoja per kelis mėnesius ir nėra vėlesnio su CF susijusios kepenų ligos progresavimo, nebent yra ilgalaikio parenterinio maitinimo poveikis arba operacija, susijusi su mekoniniu nepraeinamumu
Židininė biliarinė cirozė	20–40 proc.	Gali būti susijusi arba nesusijusi su nuolat padidėjusiu aminotransferazių aktyvumu ir hepatomegalija Dažniausiai besimptomė ir išsivysto per pirmuosius 12 gyvenimo metų
Multilobulinė cirozė	5–10 proc.	Pažengusi židininės biliarinės cirozės stadija Gali komplikuotis portine hipertenzija (sukeliantia splenomegaliją, ascitą ir stemplės varikozes), kraujavimu iš virškinimo trakto ir mitybos sutrikimais Kepenų sintetinės funkcijos sutrikimas (koagulopatija ir hipoalbuminemija) yra vėlyvas ir retas reiškinys
Necirozinė portinė hipertenzija	Nežinoma	Portinė hipertenzija su stemplės venų išsiplėtimu, bet dažnai didesnė, nei tikėtasi pagal pastebėtą fibrozės laipsnį Jei atliekama biopsija, paprastai rodoma mazginė regeneracinė hiperplazija su trūkstamomis vartų venomis arba obliteracinė vartų venopatija
Kepenų steatozė	10–60 proc.	Atsitiktinis ultragarsinis arba kepenų biopsijos radinys su laikina hepatomegalija Sergant CF, ryšys tarp kepenų steatozės ir židininės biliarinės cirozės išsivystymo yra neaiškus Gali būti stebima nuo kūdikystės iki paauglystės ir gali būti susiję su augimu arba išsekimu Steatozė gali sukelti įatrogeniniai arba aplinkos veiksniai, tokie kaip netinkama mityba, vaistai, nepakeičiamų riebalų rūgščių stygius ir etanolio vartojimas

CF – cistinė fibrozė.

Apie 40 proc. CF sergančių pacientų vaikystėje arba paauglystėje išsivysto kliniškai aptinkama su CF susijusi kepenų liga, kuriai būdingas nuolat padidėjęs aminotransferazių kiekis, hepatomegalija ir (arba) ultragarsu stebimi kepenų pokyčiai, o apie 20 proc. iš jų išsivysto cirozė.

Sergant CF, išskiriami kepenų ligų rizikos veiksniai – vyriškoji lytis, mekoninis žarnų nepraeinamumas, kasos funkcijos nepakankamumas, sunkus genotipas.

Su CF susijusi kepenų liga diagnozuojama radus ≥ 2 pokyčių:

- Čiuopiamos padidėjusios kepenys (≥ 2 cm žemiau dešinio šonkaulių lanko) ir (arba) splenomegalija, patvirtinta ultragarsu.
- Padidėjęs kepenų fermentų (alanininės aminotransferazės (ALT), asparagininės aminotransferazės (AST) ir gama gliutamilttransferazės (GGT)) aktyvumas $>1,5$ – 2 kartus viršija viršutinę laboratorinės normos ribą ilgiau kaip 6 mėn., atmetus kitas kepenų ligos priežastis.
- Ultragarsiniu tyrimu stebimi kepenų pažeidimo arba portinės hipertenzijos požymiai.
- Kepenų biopate kepenų ligos požymiai.

Su CF susijusios kepenų ligos ankstyvieji požymiai – tai lengvos, kliniškai mažiau svarbios formos (besimptomis aminotransferazių aktyvumo padidėjimas (iki 45 proc. sergančiųjų CF) ir kepenų steatozė (iki 60 proc. CF sergančių asmenų), kurios yra dažnos ir dažniausiai besimptomės. Kepenų pažeidimas paprastai diagnozuojamas, kai įprastinė besimptomio paciento patikra atskleidžia nenormalų kepenų fermentų, įskaitant AST, ALT, GGT ir (arba) šarminės fosfatazės aktyvumą arba kai randama hepatomegalija arba splenomegalija. Per pirmuosius dvejus gyvenimo metus iki 50 proc. sergančių CF pacientų padidėja aminotransferazių aktyvumas, kuris gali būti laikinas. Ankstyvas ir nuolatinis GGT lygis, esantis viršutinėje normos riboje arba didesnis, yra susijęs su padidėjusia pažengusios kepenų ligos išsivystymo rizika. Dažniausias kepenų pažeidimo simptomas – atsitiktinai rasta hepatomegalija, kartais, bet ne visada susijusi su kepenų biocheminių tyrimų pokyčiais. Apie 20 proc. įvairių kepenų pažeidimų atvejų nustatoma ultragarsinio tyrimo metu. Klinikiniai simptomai dažniausiai būna neryškūs, tik kai pažeidimas tampa difuzinis arba liga pereina į sunkią formą, atsiranda aiškūs simptomai.

Kepenų pažeidimas dažniausiai progresuoja iš lėto ir tai gali užtrukti nuo metų iki dešimtmečių. Pirmiausia atsiranda kepenų cirozė, portinė hipertenzija, o hepatocitų, kepenų sintezės funkcijos pažeidimas – kur kas vėliau. Tačiau kepenų cirozė gali progresuoti ir greitai. Su CF susijusi kepenų cirozė ir portinė hipertenzija gali greičiau progresuoti ankstyvame amžiuje dėl plaučių funkcijos pablogėjimo (lėtinės hipoksemijos), pasikartojančių infekcijų arba maisto

pasisavinimo sutrikimo (būtinų riebalų rūgščių, karnitino, cholino, mineralų, mikroelementų stygiaus).

Tarp sergančių kepenų ciroze pacientų kraujavimas iš varikozinių mazgų išsivysto maždaug 7 proc. asmenų per 10 metų nuo kepenų cirozės diagnozavimo pradžios. Su CF susijusi kepenų cirozė taip pat yra susijusi ir su CF susijusiu diabetu, o abu šie sutrikimai yra susiję su bloga prognoze, nepriklausomai nuo plaučių funkcijos.

Necirozinė portinė hipertenzija susijusi su židinine mazgine hiperplazija ir yra atskiras su CF susijusios kepenų ligos fenotipas. Ji gali pasireikšti ne tik CF sergantiems suaugusiems asmenims, bet ir vaikams.

Daugumai kepenų ciroze sergančių pacientų kepenų funkcija būna kompensuota metais arba dešimtmečiais. Tačiau palaipsniui kepenų būklė blogėja ir pereinama į dekompensuotą kepenų cirozę, kuriai būdinga atsiradęs ascitas, kepenų nepakanamumas su sintetinės funkcijos sutrikimu (koagulopatija ir hipoalbuminemija) arba kepenų encefalopatija. Odos apraiškos, tokios kaip gelta, delnų eritema ir voratinklinės hemangiomos, taip pat išsivysto tik vėlyvoje ligos stadijoje.

Visiems pacientams, sergantiems su CF susijusia kepenų liga, svarbu optimizuoti mitybą, įskaitant didelį energijos suvartojimą, paprastai siekiantį 150 proc. rekomenduojamos paros normos. Kadangi CF sergantiems pacientams gali stigtį insulino (esant su CF susijusiam diabetui arba be jo), todėl papildoma energija pirmiausia turėtų būti gaunama iš riebalų (dietoje 40–50 proc. turi būti riebalų), o ne angliavandenių. Pastoviai stebėti riebaluose tirpių vitaminų koncentracijas ir prireikus skirti net ir didelėmis dozėmis. Tačiau reikia prisiminti, kad didelės vitamino A dozės gali veikti hepatotoksiškai. Nėra vieningos nuomonės dėl ursodeoksicholinės rūgšties skyrimo – ar turėtų būti vartojama visiems su CF susijusia kepenų liga sergantiems pacientams, ar tik tiems, kuriems yra reikšminga cholestazė ir fibrozė. Šiuo metu vyrauja nuomonė, kad vaistas turėtų būti skiriamas asmenims, kuriems nustatyta cholestazė (pvz., konjuguoto bilirubino kiekis $>17,1 \mu\text{mol/l}$), ypač tiems, kurie yra maitinami tik parenteriniu būdu arba neseniai šis maitinimas buvo nutrauktas. Rekomenduojama vartoti 10–20 mg/kg per parą, dalijant į dvi dalis, ir tęsti 2 mėn. po to, kai išnyksta hiperbilirubinemija. Ursodeoksicholinė rūgštis yra netoksiška tulžies rūgštis, natūraliai randama pas žmones ir, kaip manoma, sumažina kepenų pažeidimą sergant cholestazine kepenų liga, pakeisdama citotoksinę tulžies rūgštis.

Sergantiems progresuojančia kepenų liga taip pat siūloma vengti vaistų, turinčių hepatotoksinį nepageidaujamą poveikį, įskaitant tam tikras vaistažoles, nesteroidinius vaistus nuo uždegimo ir salicilo rūgštį, kad būtų sumažintas iš skrandžio arba stemplės venų varikozijų kraujavimo pavojus.

Pacientams, kuriems yra klinikinių portinės hipertenzijos požymių, svarbu įvertinti stemplės venų varikozes ir kraujavimo iš virškinimo trakto riziką. Endoskopinis varikozinių mazgų perrišimas turi būti atliekamas pacientams, kuriems anksčiau buvo kraujavimas iš varikozinių mazgų. Vaikams, sergantiems portine hipertenzija, vengiama skirti beta adrenoblokatorius, nes vaikai refleksine tachikardija stengiasi kompensuoti ūminį kraujavimą iš varikozių. Tačiau esant ūminiam kraujavimui iš varikozių gali būti skiriamas oktreotidas.

Transjugulinis intrahepatinis portosisteminis šuntas (TIPS) yra tinkamas pasirinkimas pacientams, kuriems yra pasikartojantis kraujavimas iš varikozių, kuriems endoskopinis varikozinių mazgų perrišimas neįmanomas arba neveiksmingas. Šis gydymo būdas yra veiksmingas CF pacientams, sergantiems portine hipertenzija, kaip gydymo priemonė iki kepenų transplantacijos.

Portopulmoninė hipertenzija arba portopulmoninis sindromas reiškia plautinę hipertenziją, kuri yra susijusi su portine hipertenzija ir yra pripažinta lėtinės kepenų ligos, įskaitant su CF susijusią kepenų ligą, komplikacija. Preliminari diagnozė gali būti nustatyta, atliekant echokardiografiją. CF pacientams, sergantiems portopulmonine hipertenzija, reikia apsvarstyti kepenų transplantacijos galimybę.

Naujagimių cholestazė. Mažiau nei 10 proc. CF sergančiųjų naujagimystės laikotarpyje išsivysto cholestazinė kepenų liga, kuriai būdinga gelta. Dauguma cholestaze sergančių naujagimių taip pat turėjo ir mekoninį žarnų nepraeinamumą. CF sergantiems kūdikiams, kuriems ilgą laiką taikomas parenterinis maitinimas arba anksčiau atlikta pilvo operacija, taip pat gali prisidėti prie cholestazės išsivystymo. Šiems pacientams nustatoma užsitęsusi konjuguota hiperbilirubinemija, tačiau retai tulžies obstrukcija naujagimystėje būna labai sunki, imituojanti tulžies atreziją. Hepatomegalija ir cholestazė linkusios regresuoti per pirmuosius kelis gyvenimo mėnesius pagerėjus mitybai.

Kepenų steatozė. Ji dažniausiai diagnozuojama esant su CF susijusiai kepenų ligai ir gali būti nustatyta iki 60 proc. CF sergančių pacientų. Ultragarso arba histologinis steatozės radinys kartais yra susijęs su jatrogeniniais arba aplinkos veiksniais, ypač netinkama mityba ir būtinųjų riebalų rūgščių stygiu. Sergant CF, ryšys tarp kepenų steatozės ir cirozės išsivystymo išlieka neaiškus. Manoma, kad steatozė yra gerybinis simptomas CF sergantiems asmenims. Netgi sunkiais atvejais, kai kepenų steatozė tampa išplitusi, uždegimo ir kitų steatohepatito požymių paprastai nebūna.

CFTR moduliatorių sukeltas kepenų pažeidimas. Yra aprašytas šių vaistų sukeltas kepenų fermentų padidėjimas ir sunkus ūminio hepatito atvejis. Tyrimai rodo, kad kepenų fermentų padidėjimas, viršijantis viršutinę normos ribą (VNR) daugiau nei tris arba penkis kartus, nustatomas nuo 5 iki 10 proc. atvejų. Pirmaisiais gydymo metais kepenų fermentų kiekį reikia nustatyti kas tris mėnesius, o vėliau – bent kartą per metus. Rekomenduojama gydymą nutraukti, kai $ALT / AST > 5 \times VNR$ arba $ALT / AST > 3 \times VNR$, kai bilirubino kiekis $> 2 \times VNR$.

Židininė biliarinė cirozė. Apie 20–40 proc. pacientų nustatoma židininė biliarinė cirozė, kuri dažniausiai būna besimptomė ir išsivysto per pirmuosius 12 gyvenimo metų. Ji gali būti susijusi arba nesusijusi su nuolat padidėjusiu šarminės fosfatazės aktyvumu ir skiltine hepatomegalija.

Mekoninis žarnų nepraeinamumas. Apie 10–20 proc. pacientų CF prasideda mekoniniu žarnų nepraeinamumu, kurį sukelia mekonijus terminalinės klubinės žarnos dalyje. Skirstomas į dvi kategorijas, kurios suteikia informacijos apie gydymą ir prognozes:

- Sudėtingas mekoninis žarnų nepraeinamumas, jei komplikuojasi virškinimo trakto patologija, įskaitant žarnyno perforaciją, mekoninį peritonitą, atreziją arba žarnos užsisukimą. Prenatalinė perforacija gali sukelti mekoninį peritonitą, dėl kurio gali atsirasti kalcifikatų, matomų atliekant pilvo rentgenografiją. Apie 40 proc. mekoninis žarnų nepraeinamumas, sergantiems CF naujagimiams, yra sudėtingas.
- Paprastas mekoninis žarnų nepraeinamumas, kai nėra susijusios virškinimo trakto patologijos.

Mekoniam žarnų nepraeinamumui būdinga, kad per pirmąsias tris gyvenimo dienas (48–72 val.) po gimimo naujagimis nepasituština, kartu gali prasidėti ir vėmimas su tulžies priemaiša. Stebimas išsipūtęs naujagimio pilvas, kartais – ir išsipūtusios žarnų kilpos. Čiuopiant pilvą, dešiniajame apatiniame pilvo kvadrante čiuopiamos kietos išmatų masės, o tiriant tiesiąją žarną pirštu, randama tik gleivių, tačiau mekonijaus beveik nebūna.

Atlikus apžvalginę, vertikaliai laikomo naujagimio pilvo rentgenogramą, dešiniajame apatiniame pilvo kvadrante gali būti matomas „matinio stiklo“ arba „muilo burbulų“ vaizdas, išsiplėtusios plonųjų žarnų kilpos, paprastai be oro-skysčio paviršių.

Iš pradžių naujagimio būklė stabilizuojama nazogastrine dekompresija ir skysčių bei elektrolitų sutrikimų korekcija. Jei žarnos perforacijos požymių nėra, diagnozei patvirtinti atliekama hiperosmosinė kontrastinė klizma, naudojant vandenyje tirpų

kontrastą. Pacientams, sergantiems mekoniniu žarnų nepraeinamumu, kontrastinė rentgenograma paprastai parodo mažą storąją žarną ir mekoniumo mases distalinėje klubinėje žarnoje bei išsiplėtusią proksimalinę klubinę žarną.

Esant paprastam mekoniniam žarnų nepraeinamumui, gydymui skiriamos mekonijų tirpdančios klizmos su Gastrografin® (paprastai praskiestu).

Chirurginiai metodai naudojami esant sudėtingam mekoniniam žarnų nepraeinamumui ir kai kuriems paprasto mekoninio žarnų nepraeinamumo atvejams, kurių metu nepavyksta konservatyviomis priemonėmis pašalinti mekonijaus iš žarnyno. Jei po chirurginio gydymo pašalinama didelė dalis žarnyno, tada gali išsivystyti trumposios žarnos sindromas.

Distalinės žarnos dalies obstrukcijos sindromas (DŽDOS) – tai išmatų sukeltas ūminis dalinis arba visiškas terminalinės klubinės ir aklosios žarnos nepraeinamumas. DŽDOS pasireiškia nuo 10 iki 47 proc. CF sergančių pacientų. Plonosios žarnos nepraeinamumo epizodai gali pasireikšti bet kuriame amžiuje, tiek vaikams, tiek ir suaugusiesiems, tačiau dažniau pacientams, turintiems egzokrininės kasos funkcijos nepakankamumą. Apie DŽDOS turėtų būti pagalvojama bet kuriam CF sergančiam pacientui, kenčiančiam nuo pilvo skausmo.

DŽDOS išsivystymo rizikos veiksniai yra sunkus genotipas (pvz., F508del), kasos nepakankamumas, blogai kontroliuojama riebalų malabsorbcija, dehidratacija.

DŽDOS sukelia žarnyne besikaupiančios klampios gleivės ir fekalinės masės, kurios visiškai arba iš dalies užkemša plonosios žarnos spindį, dažniausiai ileocekalinėje srityje. Šis sindromas atsiranda dėl sutrikusios žarnyno motorikos ir jonų sekrecijos.

Dažniausiai DŽDOS pasireiškia pilvo skausmu dešiniajame apatiniame pilvo kvadrante, taip pat gali būti pilvo pūtimas, svorio kritimas ir prastas apetitas. Atsiradus visiškai žarnyno obstrukcijai, prasideda vėmimas tulžimi, palpuojant pilvą galima apčiuopti išmatų mases klubinėje ir aklosios žarnos srityje. Pacientams paprastai būna užkietėję viduriai, bet taip pat jie gali ir paviduriuoti arba net pasituštinti normaliomis išmatomis. Simptomų atsiradimas gali būti ūminis arba protarpinis, tačiau simptomai laikui bėgant laipsniškai sunkėja.

DŽDOS diagnozuojamas CF sergantiems pacientams, kuriems yra klasikinė triada:

- Pilvo skausmas ir pūtimas.
 - Išmatų masės pilvo dešiniajame apatiniame kvadrante.
 - Pilvo apžvalginėje rentgenogramoje matomi išmatų susikaupimai distalinėje plonosios žarnos dalyje ir dešinėje gaubtinės žarnos dalyje, iš kitų pokyčių – oro-skysčio paviršiai plonojoje žarnoje bei plonosios žarnos išsiplėtimas.
- Diagnozuoti DŽDOS padeda ultragarsinis pilvo organų ištyrimas, KT.

DŽDOS gydymas paprastai priklauso nuo ligos sunkumo. Nustačius šį sindromą anksti, paprastai užtenka medikamentinio gydymo. Pradinis gydymas tiek chirurginiais, tiek nechirurginiais atvejais turėtų būti pradedamas skysčių ir elektrolitų sutrikimų korekcija. Pacientai, kurie nevemia ir toleruoja DŽDOS pašalinimui reikalingus skysčių kiekius, paprastai gali būti gydomi nazogastriniu lavažu. Tiems pacientams, kurie netoleruoja skiriamų pro nazogastrinį zondą arba geriamų skysčių arba kurie vemia, yra skiriamos klizmos.

DŽDOS gydymui vartojami preparatai:

- Geriamieji arba pro nazogastrinį zondą skiriami preparatai:
 - Vidurius laisvinantys vaistai – polietilenglikolis su elektrolitais 20–40 ml/kg per valandą (daugiausia 1 l/val.) per aštuonias valandas (vaikams iš viso reikia 2–3 litrų).
 - Diatrizoato meglumino ir natrio diatrizoato tirpalas (Gastrografin®) jaunesniems nei 6 metų vaikams tinkama dozė yra 50 ml Gastrografin® praskiedžiama 200 ml vandens arba sulčių, o vyresnio amžiaus pacientams 100 ml Gastrografin® praskiedžiama 400 ml vandens arba sulčių. Kiekvienoje amžiaus grupėje pusė šios dozės skiriama kitomis dienomis, jei reikia, kad būtų baigtas valymas.
- Klizmos skiriamos pacientams, kuriems pasireiškia vėmimas tulžimi arba kiti visiško žarnų nepraeinamumo požymiai ir simptomai, arba tiems, kurie nereaguoja į aukščiau nurodytas priemones. Šių pacientų gydymui skiriamos hiperosmosinės kontrastinės klizmos (klizma susideda iš 100 ml Gastrografin®, praskiesto 400 ml vandens) su vidurius laisvinčiais vaistais arba be jų 2–3 kartus per dieną (pacientams, sveriantiems 25 kg ir daugiau).

Jeigu gydant klizmomis žarnų obstrukcijos nepasiseka pašalinti ir (arba) yra pilvaplėvės dirginimo reiškinių, rekomenduojamas chirurginis gydymas, atliekant cekostomiją ir žarnų turinį pašalinant rankomis.

Po konservatyviojo gydymo arba operacijos turi būti skiriama laisvinamųjų vaistų – polietilenglikolio (0,5–1 g/kg per dieną (daugiausia 40 g per dieną) doze 6–12 mėn.), laktuliozės (1–3 ml/kg per dieną), toliau tęsiama koreguota kasos fermentų terapija, skatinama pakankamai vartoti maistinių skaidulų ir skysčių.

Vidurių užkietėjimas pasireiškia 25–50 proc. CF pacientų ir yra dažna vidurių pūtimo bei pilvo skausmo priežastis. Vystantis vidurių užkietėjimui, sulėtėja išmatų slinkimas storojoje žarnoje ir pamažu ryškėja pilvo skausmas arba padidėjimas, suretėjęs arba skausmingas tuštinimasis, kietesnė išmatų konsistencija. Pagrindiniai išsivystymo mechanizmai, manoma, yra panašūs į DŽDOS ir apima nenormalią

žarnyno skysčio sudėtį, žarnyno judrumą ir egzokrininės kasos nepakankamumą. Įrodyta, kad vidurių užkietėjimas neturi ryšio su PKFT skiriamomis fermentų dozėmis.

CF sergantiems pacientams vidurių užkietėjimo gydymui paprastai skiriami osmosiniai vidurius laisvinantys vaistai, tokie kaip laktuliozės arba polietilenglikolio preparatai, taip pat turi būti peržiūrėtas fermentų dozavimas, skiriama daugiau maistinių skaidulų ir daug skysčių. Jei reikia, su pertraukomis galima pridėti stimuluojančių vidurius laisvinančių vaistų, tokių kaip senna arba bisakodilis. Vidurių užkietėjimą svarbu gydyti, kad neišsivystytų distalinės žarnyno dalies obstrukcijos sindromas, taip pat manoma, kad vidurių užkietėjimas yra atsakingas už didesnę tiesiosios žarnos iškritimo riziką CF sergantiems vaikams.

Tiesiosios žarnos iškritimas pasireiškia maždaug 3 proc. vaikų, sergančių CF, kurie pratinasi tuštintis ant tualetu, tačiau gali pasireikšti ir bet kuriame kitame amžiuje. Vyresnio amžiaus vaikams jį gali sukelti kosulys.

Sergantiems CF pacientams tiesiosios žarnos iškritimas susijęs su vidurių užkietėjimu, viduriavimu ir netinkama mityba. Predisponuojantys veiksniai yra dažnas tuštinimasis, silpnas raumenų tonusas, dėl hipotrofijos sumažėjęs perianalinio audinio kiekis, dėl kosulio padidėjęs intraabdominalinis spaudimas ir kt.

Esant tiesiosios žarnos iškritimui, pirmiausia reikia tiesiosios žarnos gleivinę gražinti atgal pirštu. Kai tiesiosios žarnos iškritimas yra susijęs su vidurių užkietėjimu, turi būti taikomas gydymas osmosiniais vidurius laisvinamaisiais vaistais, siekiant išvengti pasikartojimo. Tiesiosios žarnos iškritimo pasikartojimo atvejais reikia atkreipti dėmesį kaip laikomasi PKFT, o esant reikalui padidinti ir jų dozę. Paskyrus PKFT, maistinių skaidulų, subalansavus mitybą, taip pat sulaukus vyresnio amžiaus, problema gali išnykti. Chirurginis gydymas taikomas retai.

Plonosios žarnos bakterijų pertekliaus sindromas – tai būklė, kai žymiai padidėja bakterijų kiekis plonojoje žarnoje. Bakterijos gali paversti įprastas maistines medžiagas į nejisavinamas ir toksiškas medžiagas, sukeldamos enterocitų pažeidimus, malabsorbciją ir galiausiai netinkamą mitybą. CF sergantys pacientai yra rizikos grupėje, kai pasireiškia minėtas sindromas dėl sumažėjusio žarnyno judrumo, netinkamos mitybos, pakitusios bakterinės floros dėl nuolatinio antibiotikų, skrandžio rūgštingumą slopinančių medžiagų vartojimo ir dėl to, kad pagrindinis CFTR defektas prisideda prie disbiozės virškinimo trakte ir kvėpavimo takuose. Plonosios žarnos bakterijų pertekliaus sindromas nustatomas iki 35 proc. CF sergančių pacientų.

Kliniškai pasireiškia pilvo skausmu, pūtimu, vandeningu viduriavimu, dispepsija, anemija, svorio kritimu arba nesugebėjimu priaugti svorio. Sergant CF, plonosios žarnos bakterijų pertekliaus sindromas gali prisidėti prie riebalų malabsorbcijos ir prastos mitybos, nes dekonjuguoja tulžies druskas ir trukdo jų gebėjimui emulguoti riebalus žarnyno spindyje. Apie plonosios žarnos bakterijų pertekliaus sindromą reikėtų pagalvoti, kai yra būdingų klinikinių simptomų ir (arba) pablogėja mitybos būklė.

Šis sindromas diagnozuojamas atlikus plonosios žarnos turinio pasėlį. Mažiau tikslus diagnostikos metodas – vandenilio kiekio iškvepiamame ore nustatymas, išgėrus laktuliozės. Gydomui skiriama geriamųjų plataus veikimo spektro antibiotikų.

Gastroezofaginio reflukso liga (GERL) serga dažniau palyginus su visa populiacija. Tyrimai rodo, kad simptominis GERL nustatomas 30–40 proc. CF sergančių asmenų, o besimptomis GERL – iki 90 proc. pacientų, sergančių sunkia plaučių liga.

Pagrindinis mechanizmas, sukeliantis GERL CF sergantiems pacientams, yra dažnas apatinio stemplės sfinkterio atsipalaidavimas. Manoma, kad GERL gali prisidėti prie plaučių ligos, sergant CF, dėl mikroaspiracijos, refleksinio bronchų spazmo arba sustiprėjusio kvėpavimo takų uždegimo.

GERL būdingas rėmuo ir atsirūgimai rūgščiu, karčiu turiniu du kartus per savaitę arba dažniau. GERL pagrindiniai klinikiniai požymiai skirstomi į ezofaginius ir neezofaginius požymius, be to, visi požymiai priklauso nuo sergančiojo amžiaus (29 lentelė).

29 lentelė. GERL pagrindiniai klinikiniai požymiai

GERL ezofaginiai ir bendrieji požymiai		GERL neezofaginiai požymiai	
Kūdikiai	Vaikai, paaugliai, suaugusieji	Kūdikiai	Vaikai, paaugliai, suaugusieji
Dažnėjantis atpylimas Atsisakymas valgyti Neaugantis svoris Neramumas	Pasikartojantys vėmimai Rėmuo Pasunkėjęs rijimas Skausmas už krūtinkaulio Pilvo skausmas	Apnėjos priepuoliai Dusulio priepuoliai	Ilgalaikis sausas kosulys ir krenkštimai Naktinis kosulys Užkimimas (rytinis) Gerklės skausmas

Esami klinikiniai požymiai ir instrumentiniai tyrimai (24 val. intrastemplinis pH matavimas, stemplės endoskopinis tyrimas, elektrinis impedansas) padeda patvirtinti GERL diagnozę. Tačiau GERL diagnozė vaikų amžiuje paprastai nustatoma remiantis klinikiniais simptomais ir simptominiu atsaku į rūgštingumą slopinančius vaistus.

GERL gydymo principai, CF sergantiems pacientams, yra panašūs į sveikų asmenų. Gydant patariama gulėti ant kairiojo šono pakeltu galvūgaliu, skiriama dieta, skrandžio rūgštingumą mažinančių vaistų – protonų siurblio inhibitorių. Gydymo trukmė 6–8 sav., o kartais ir ilgiau.

Nors dieta su dideliu riebalų kiekiu gali prisidėti prie GERL, nes sulėtina skrandžio ištuštinimą, tačiau gaunamo padidinto kalorijų kiekio nauda yra didesnė už galimą įtaką GERL. Pacientams yra naudinga apriboti kofeino arba gazuotų gėrimų, maisto produktų vartojimą, kurie skatina refluksą.

Chirurginis gydymas gali būti svarstomas pacientams, sergantiems GERL komplikacijomis, įskaitant erozinį ezofagitą, stemplės susiaurėjimus, nepakankamą vystymąsi arba nekontroliuojamą kvėpavimo takų ligą, kuri, atrodo, yra susijusi su GERL ir yra atspari medikamentiniam gydymui.

Kitos komplikacijos

CF pasireiškia įvairių organų pažeidimu, todėl ir komplikacijos gali būti įvairios, pvz., su CF susijęs diabetas, osteoporozė, druskos netekimo sindromas, nevaisingumas, taip pat pasitaiko su CF susijęs nutukimas, sinusitas su nosies polipoze, su CF susijusių artritų, širdies nepakankamumo ir kt. atvejų.

Su CF susijęs diabetas išsivysto sutrikus endokrininei kasos funkcijai arba išsivysčius atsparumui (rezistentiškumui) insulinui. Endokrininių liaukų pažeidimas nėra būdinga CF. Tačiau dėl susidarančių kasos audinio fibrozės plotelių arba egzokrininių liaukų disfunkcijos, kada tąsus sekretas užkemša kasos latakus, pažeidžiamos ir insuliną gaminančios kasos ląstelės. Dėl to neužtikrinama pakankama insulino gamyba bei sekrecija. Atsparumas insulinui gali vystytis dėl lėtinės infekcijos, CF gydymui skiriamų gliukokortikoidų arba padidėjusio kortizolio kiekio, susidarančio esant stresinėms organizmo situacijoms. Dėl nepakankamo insulino kiekio arba atsiradusio atsparumo insulinui kraujyje daugėja gliukozės (sutrikdoma angliavandenių apykaita). Kliniškai tai pasireiškia troškuliu, dažnu šlapinimusi, dideliu nuovargiu, nepaaiškinamu svorio kritimu. Su CF susijęs diabetas skiriasi nuo įprasto cukrinio diabeto. CF sergančiųjų diabetas turi abiejų tipų cukriniam diabetui būdingų požymių: yra nuo insulino priklausomas (būdinga 1 tipo cukriniam diabetui), tačiau paprastai pasireiškia kiek vėliau nei vaikystėje (dažniau suaugusiojo amžiuje) ir gali būti kartu nustatomas atsparumas insulinui (būdinga 2 tipo cukriniam diabetui). Paprastai su CF susijusiam diabetui gydyti skiriamas insulinas, nes geriamieji gliukozės

kiekį kraujyje mažinantys vaistai nėra tokie veiksmingi. Be to, kitaip nei sergantieji įprastu cukriniu diabetu, CF sergantys asmenys nesilaiko griežtų dietų, maitinasi pagal dietologo sudarytą specialų mitybos planą (dažnai ir kaloringai, neribojant daug angliavandenių turinčio maisto), todėl insulino poreikis, reikalingas gliukozės kiekiui kraujyje normalizuoti, derinamas prie suvartojamo maisto.

Osteoporozė – tai sisteminė kaulų liga, pasižyminti KMT mažėjimu, maža kauline mase, kaulų trapumu. Ja serga trečdalis sergančiųjų CF. Osteoporozė vystosi laipsniškai, iš pradžių nesukeldama simptomų, neretai pirmąkart pasireiškia kaulų lūžiu. Progresuojant osteoporozei, atsiranda skausmai (dažniausiai juosmens srityje, buvusių arba esamų kaulų lūžių vietose), gali būti juntamas kojų mėšlungis, susidaryti kupra, sutrinka paciento judrumas. Sergantiesiems CF osteoporozė dažniausiai išsivysto dėl nepakankamo vitamino D kiekio ir sutrikusios kalcio absorbcijos. Nepakankama mityba, lėtinės infekcinės ligos, uždelstas brendimas, cukrinis ir su CF susijęs diabetas, mažesnis fizinis aktyvumas, gliukokortikoidų vartojimas taip pat sudaro tinkamas sąlygas vystytis osteoporozei. Gydymui skiriamas pakankamas kalcio (ne mažiau kaip 1 500 mg per dieną), vitamino D kiekis (800 TV per dieną), patariama bent 10 min. per dieną praleisti saulėje. Taip pat gydoma osteoklastų funkcijas slopinančiais (bisfosfonatais, selektyviaisiais estrogenų receptorių modulatoriais, kalcitoninu) ir anaboliniiais (teriparatidu) vaistiniais preparatais. Gydymas osteoklastų funkcijas slopinančiais ir anaboliniiais vaistiniais preparatais pradedamas densitometrijos, KMT matavimo, metu nustačius T lygmenį, mažesnę nei -2,5.

Druskos netekimo sindromas. CF sergantys asmenys per prakaitą netenka daug natrio ir chloridų – druską sudarančių komponentų. Netekimas padidėja esant fiziniam krūviui, karšties orams, viduriuojant, karščiuojant arba infekcinių ligų (įskaitant CF paūmėjimų) metu. Natrio ir chloridų sergantieji CF netenka 3–4 kartus daugiau nei CF nesergantys asmenys. Sergant CF, prakaito liaukos neabsorbuoja druskos atgal į kraują. Kadangi druskos kiekis kraujyje nepakyla, asmuo gali nejauti troškulio. Tai didina dehidratacijos riziką. Todėl svarbu tiek druskos, tiek skysčių balansas. 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 būti traukuliai, koma. Druskos kiekis kraujyje gali būti vertinamas atliekant natrio, chloridų koncentracijos tyrimus kraujyje. Druskos poreikis, sergant CF, skiriasi priklausomai nuo simptomų, suvartojamo maisto kiekio, gyvenimo klimato ir fizinio aktyvumo. Apytikslis dienos

poreikis kūdikiams yra $\frac{1}{4}$ šaukštelio per dieną, palaipsniui didinant iki 1 šaukštelio 12 mėn. amžiui; vyresniems vaikams ~2 šaukšteliai per dieną, paaugliams ~3 šaukšteliai per dieną. Kartais gali prireikti dar daugiau druskos per dieną, pvz., jei stebimas spartus augimas, prieš intensyvią fizinę veiklą, atostogaujant / gyvenant karštame klimato sergant (dėl sumažėjusio suvartojimo ir padidėjusio netekimo), kai įprasta mityba keičiama parenterine arba enterine mityba. Įprastai sveikas žmogus su subalansuota mityba suvartoja apie šaukštelį druskos per dieną. Išsivysčius hiponatremijai, natrio kiekis gali būti koreguojamas 3 proc. hipertoliniu natrio chlorido tirpalu, leidžiamu į veną.

Nevaisingumas (detaliau skyriuje *Lytinis gyvenimas, nevaisingumas, nėštumas ir gimdymas*).

Su CF susijęs nutukimas. Antsvoris yra kai KMI 25–29,9 kg/m² suaugusiems asmenims arba 85–94,9 procentilis vaikams; nutukimas – kai KMI ≥ 30 kg/m² suaugusiesiems ir ≥ 95 procentilis vaikams. Antsvorio padidėjimo priežastys, sergant CF, yra įvairios: neoptimalus riebalų santykis maiste (neatsižvelgiant į malsabsorbcijos sunkumą), sumažėjęs fizinio krūvio toleravimas, sumažėjęs fizinis aktyvumas, gydymo pažanga ir bendrosios populiacijos tendencijos. Antsvorio problemos paryškėjo pradėjus gydymą CFTR modulatoriais. Su antsvoriu susiduria maždaug trečdalis sergančiųjų CF. Nors padidėjęs svoris paprastai laikomas palankiu rodikliu sergant CF ir koreliuoja su pagerėjusia plaučių funkcija, tačiau atsiranda kitų sveikatos problemų, susijusių su antsvoriu arba nutukimu, pvz., padidėja kardiovaskulinės sistemos įvykių, arterinės hipertenzijos, hipercholesterolemijos, cukrinio diabeto išsivystymo rizika ir pan. Optimalus KMI, sergant CF, nežinomas. Gydant CF sergančių žmonių nutukimą, reikia atidžiai pasverti medžiagų apykaitos riziką, susijusią su pertekline mityba ir mažo arba mažėjančio KMI įtaką plaučių funkcijai.

Sinusitas su nosies polipoze (angl. *sinonasal disease*). Elektrofiziologinis CF defektas paveikia visą kvėpavimo takų epitelį, įskaitant nosies gleivinę ir nosies sinusus. Dažnos CF išraiškos viršutiniuose kvėpavimo takuose yra nosies polipai ir lėtinis sinusitas. Pacientams gali pasireikšti nosies obstrukcijos, anosmijos, nuolatinių pūlingų išskyrų arba veido skausmo simptomai dėl sinusų infekcijos ir sutrikusio drenažo. Diagnostika remiasi simptomais, radiologinis diagnostikos aukso standartas – sinusų KT. Svarbus ir mikrobiologinis tyrimas, kuris atliekamas iš sinusų aspirato. Paprastai tai atliekama taikant anesteziją, todėl riboja tyrimo prieinamumą. Tačiau paprastesni tyrimai, tokie kaip nosiaryklės sekreto arba skreplių kultūros,

nėra tinkami sukėlėjams ir jų jautrumams nustatyti. Gydomo taktika priklauso nuo ligos pasireiškimo. Jei nosies obstrukcija neišreikšta, dažnai pakanka steroidinių purškalo į nosį. Taip pat, siekiant palengvinti sinusų ir nosies sekreto valymąsi, gali būti atliekami nosies plovimai fiziologiniu tirpalu arba natrio bikarbonatu. Jei nustatoma nosies obstrukcija ir dideli polipai, gali prireikti chirurginės rezekcijos. Infekcinis sinusitas gali sukelti stiprų skausmą. Gydomui skiriami antibiotikai ir vaistai nuo skausmo. Kartais reikalingos chirurginės sinusų drenažo procedūros. Sinusų problemos dažnai suintensyvėja po plaučių transplantacijos dėl imunosupresijos.

Visais sinusito su nosies polipoze atvejais prioritetas skiriamas agresyviai medikamentiniam gydymui ir tik šiam esant nepakankamai veiksmingam, svarstomas chirurginio gydymo klausimas. Chirurginio gydymo nereikėtų atidėti, jei nuolatinės infekcijos sinusuose lemia dažnus plaučių ligos paūmėjimus.

Su CF susijęs artritas. Įprasta, kad artritas yra labiau būdingas vyresnio amžiaus asmenims. Su CF susijęs artritas pasireiškia apie 5–10 proc. sergančiųjų CF ir paprastai pasireiškia vyresniems nei 10 metų asmenims. Skausmas gali būti stiprus, kartais priverčiantis apriboti fizinį aktyvumą. Kliniškai pasireiškia sąnarių patinimu, skausmingumu, būdinga, kad pažeidžiami didesni sąnariai, pvz., kelių, alkūnių. Manoma, kad su CF susijusiam artritui būdinga, kad simptomai trunka trumpiau kaip savaitę, priešingu atveju reiktų ieškoti kitos galimos nusiskundimų priežasties. Artrito paūmėjimo epizodas gali būti lydymas karščiavimo, bėrimo. Tarp artrito paūmėjimo paprastai nebūna jokių simptomų. Atliekant rentgenogramas, pokyčių taip pat nenustatoma. Gydomui skiriami nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, pvz., ibuprofenas. Retais atvejais gali būti skiriami ir gliukokortikoidai. Šilti kompresai taip pat gali sumažinti skausmą, patinimą. Skausmingiems sąnariams reikia suteikti ramybę.

Širdies nepakankamumas yra klinikinis sindromas, kuriam būdingi tipiniai simptomai (pvz., dusulys, kulkšnių edema, nuovargis) ir požymiai (pvz., padidėjęs jungo venų spaudimas, karkalai plaučiuose ir periferinės edemos). Juos sukelia širdies struktūros ir (arba) funkcijos sutrikimas, lemiantis sistolinio tūrio sumažėjimą ir spaudimo širdies ertmėse padidėjimą ramybėje arba krūvio metu. Iki išryškėjant klinikiniam simptomams, galimi besimptomiai širdies struktūros ir funkcijos pokyčiai (sistolinė arba diastolinė kairio skilvelio disfunkcija), sąlygojantys širdies nepakankamumo vystymąsi. Širdies disfunkcija, sergant CF, yra ne tik plautinės hipertenzijos komplikacija, kurią sukelia plaučių parenchimos destrukcija, bet ir kitų veiksnių, tokių kaip, pvz., CFTR geno polimorfizmas, hipoksijos sukeltas miokardo pažeidimas, sisteminis uždegimas, diabetinė kardiomiopatija, pasekmė.

Ankstyvas širdies disfunkcijos nustatymas ir gydymas gali prailginti CF sergančiųjų išgyvenamumą. Atrankinė diagnostika apima klinikinius simptomus, elektrokardiografinius pokyčius, širdies echoskopijos duomenis ir natriurezinių peptidų koncentracijos (B tipo natriureziniai peptidai, BNP; N galiniai B tipo natriureziniai peptidai, NT-proBNP) kraujyje ištyrimą. Širdies nepakankamumo gydymo tikslai yra pagerinti paciento klinikinę būklę, funkcinį pajėgumą ir gyvenimo kokybę, išvengti hospitalizavimo ir sumažinti mirštamumą. Nustatyta, kad neurohormoniniai blokatoriai (angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, mineralokortikoidų receptorių blokatoriai ir beta adrenoblokatoriai) pagerina širdies nepakankamumu, kai yra sumažėjusi išstūmimo frakcija, sergančių pacientų išgyvenamumą, todėl jų rekomenduojama skirti kiekvienam širdies nepakankamumu, kai yra sumažėjusi išstūmimo frakcija, sergančiam pacientui, jei nėra kontraindikacijų ir sergantysis vaistus toleruoja. Iki šiol nėra vienareikšmiškai įrodyta, kad angiotenzino receptorių blokatoriai sumažina širdies nepakankamumu, kai yra sumažėjusi išstūmimo frakcija, sergančių pacientų mirštamumą, todėl jie turėtų būti skiriami tik angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių netoleruojantiems pacientams bei asmenims, kurie jau vartoja angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių, tačiau netoleruoja mineralokortikoidų receptorių blokatorių. Ivabradinas sumažina širdies susitraukimų dažnį, kuris dažnai pasitaiko sergant širdies nepakankamumu, kai yra sumažėjusi išstūmimo frakcija, sergančių pacientų populiacijoje, ir pagerina klinikines baigtis, todėl esant indikacijoms reikia apsvarstyti jo skyrimo galimybę. Diuretikai, papildomai su jau minėtais vaistais, turėtų būti skiriami esant stazės simptomų ir (arba) požymių. Diuretikų skyrimas turėtų būti koreguojamas atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę. Priklausomai nuo širdies nepakankamumo sunkumo, gali būti skiriami ir specialūs prietaisai. Implantuojamieji kardioverteriai defibriliatoriai veiksmingai apsaugo nuo bradikardijos ir galimai mirtinų skilvelinių aritmijų. Kai kurie priešaritminiai vaistai gali sumažinti tachiaritmijų ir staigiosios mirties dažnį, bet nemažina bendrojo mirtingumo.

Vaistų įkvėpimui skirti prietaisai

Kai kurie vaistai, skirti gydyti CF, yra įkvėpiamųjų vaistų formų. Tai įkvėpiamieji antibiotikai (pvz., tobramicinas, kolistinas), mukociliarinį klirensą gerinantys vaistai (dornazė alfa, hipertotoninis natrio chlorido tirpalas, manitolis), uždegimą mažinantys vaistai (gliukokortikoidai), bronchus plečiantys vaistai. Įkvėpiamųjų vaistų formų privalumas, kad kvėpavimo takuose pasiekama didesnė vaisto koncentracija ir mažesnė sisteminių nepageidaujamų poveikių rizika. Gydomo veiksmingumas priklauso nuo įkvėpimo technikos, paciento gebėjimo įkvėpti, naudojamų prietaisų bei tinkamos jų priežiūros. Vaistai įkvėpiami naudojant inhaliatorius (dozuoto aerozolio, sausų miltelių) ir purkštuvus (sroviniai, ultragarsiniai, vibruojantys tinkliniai). Ne visi vaistų įkvėpimui skirti prietaisai vienodai tinkami skirtingo amžiaus pacientams (30 lentelė).

Inhaliatoriai yra nedideli, naudojant nesukelia triukšmo, vaistai įkvėpiami per keletą sekundžių. Purkštuvai suteikia galimybę įkvėpti didesnes skystų vaistų dozes, nors pati procedūra trunka ilgiau, aparatai kiek didesni. Prietaisų pasirinkimą lemia vaistai, kuriuos reikia įkvėpti, prietaisų naudojimo technikos įsisavinimo ir paciento aktyvaus dalyvavimo gydyme galimybės.

Dozuoto aerozolio inhaliatoriais įpurškama tam tikra nustatyta vaisto dozė, kurią pacientas turi įkvėpti. Vaistų įkvėpimas yra veiksmingas, kai inhaliatorius naudojamas teisingai, t. y. suderinami įkvėpimo ir inhaliatoriaus paspaudimo veiksmai. Kai kuriems pacientams sunku koordinuoti šiuos veiksmus, todėl tenka naudoti tarpinę (25 pav.). Vaistas yra išpurškiamas į tarpinę, kurioje vaisto aerozolis išlieka nepakitęs iki 10 s. Taigi pacientas gali nederindamas įkvėpimo ir vaisto išpurškimo veiksmų inhaliuoti vaistą per vieną arba keletą įkvėpimų. Naudojant tarpinę mažiau vaisto nusėda burnos ertmėje ir gerklėje, dėl to rečiau kyla vietinių nepageidaujamų poveikių. Per dozuoto aerozolio inhaliatorių įkvėpiami kai kurie bronchus plečiantys vaistai, gliukokortikoidai.

Sausų miltelių inhaliatoriais vaistas įkvėpiamas paties paciento pastangomis. Kad vaistas patektų į plaučius, reikia įkvėpti stipresne nei įprastai kvėpuojama oro

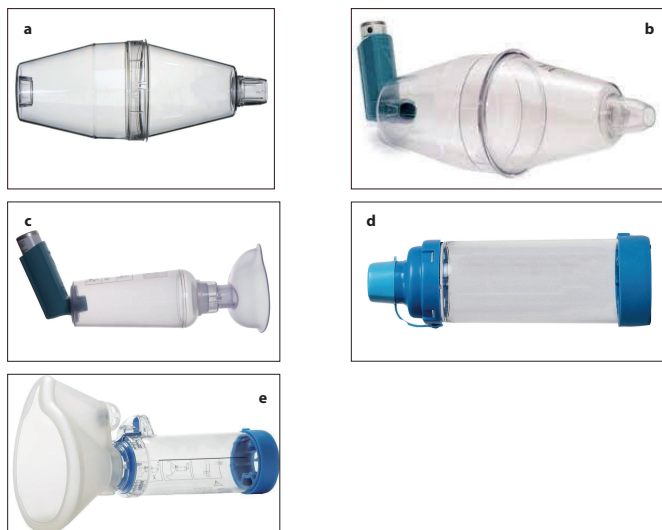
srove, todėl šie inhaliatoriai gali būti mažiau veiksmingi esant ligos paūmėjimui arba labiau sutrikus plaučių funkcijai. Sausų dalelių įkvėpimas gali sukelti kosulį. Sausų miltelių inhaliatoriaus forma gaminami kai kurie bronchus plečiantys vaistai, gliukokortikoidai, tobramicinas (TOBI® Podhaler®), manitolis.

Vaistus galima įkvėpti ir naudojant srovinius, ultragarsinius arba tinklinius vaistų purkštuvus. Prietaisai skystus vaistus paverčia įkvėpti tinkamu vaisto aerozoliu. Penkių mikrometrų ir mažesnės dalelės pasiekia vidutinius ir smulkiuosius kvėpavimo takus. Kvėpuojama per specialų kandiklį arba kaukę, sujungtą su aparatu. Nereikia sulaikyti įkvėpimo didesniai vaistų veiksmingumui išgauti (kitaip nei naudojant inhaliatorių). Sroviniai purkštuvai (26 pav.) skystas vaistų formas naudojant kompresorių (pučiant suspaustą orą per purkštuvą esantį skystį – izotoninį natrio chlorido tirpalą, sumaišytą su vaistu, arba tiesiog įdedant iš anksto paruoštą vienkartinį vaistų paketą) paverčia aerozoliu, tinkamu įkvėpti. Tai alternatyvus būdas sukvepuoti ir tuos vaistus, kuriuos pacientui sunku įkvėpti naudojant dozuoto aerozolio inhaliatorių, pvz., esant ligos paūmėjimui. Prietaisas patogus naudoti, veikdamas sukelia nedidelį triukšmą. Sroviniais purkštuvais galima inhaliuoti visų vaistų skystas formas. Tačiau yra vaistų, kuriuos inhaliuoti galima tik sroviniu purkštuvu. Tai dornazė alfa, tobramicinas, kolistinas. Dornazės alfa negalima vienu metu purškiklyje maišyti su kitais vaistais. Ultragarsiniai purkštuvai (27 pav.) skystai vaisto formai paversti į įkvėpti tinkamą aerozolį naudoja ultragarso dažnio bangas. Šio tipo purkštuvu suformuojamo aerozolio dalelės yra smulkesnės nei srovinio purkštuvu, todėl geriau patenka į smulkesnius kvėpavimo takus. Ultragarso dažnis yra pastovus, todėl susidarančios vaisto aerozolinės dalelės yra visada to paties dydžio, kitaip nei sukuriamos srovinio purkštuvu. Tačiau dėl ultragarso sukeliama karščio, veikiančio ir purkštuvą esančius vaistus, ultragarsiniu purkštuvu negali būti inhaliuojami kai kurie vaistai: dornazė alfa, tobramicinas, kolistinas. Ultragarsiniai purkštuvai naudojant skleidžia mažiau triukšmo nei sroviniai. Naujusias purkštuvų potipis – vibruojantys tinkliniai purkštuvai (28 pav.). Inhaliavimui tinkamos vaisto dalelės sukuriamos vibruojančio tinklelio principu. Vibracijas sukeliantis elementas yra talpyklos, į kurią pilamas skystis, dugne. Tinklelio skylutės labai mažytės (nepraleidžia vandens) ir vienodo dydžio, todėl vibruodamas tinklelis sukuria vienodo dydžio labai smulkias aerozolio daleles. Todėl keičiant purkštuvą (pvz., iš srovinio į vibruojantį tinklinį) gali reikėti perskaiciuoti vaisto dozę. Vibruojantis tinklinis purkštuvai, lyginant su visais aprašytais purkštuvais, yra lengviausias, sukelia mažiausiai triukšmo, leidžia per trumpiausią laiką atlikti įkvėpimus. Prietaiso privalumas tas, kad neperduoda vaistams karščio, todėl prasiplečia su šiuo purkštuvu tinkamų inhaliuoti vaistų sąrašas. Negalima inhaliuoti klampių skysčių arba tų skysčių, kuriems garuojant formuojasi kristalai.

30 lentelė. Inhaliatoriaus ir įkvėpimui tinkamiausios priemonės (kaukės arba kandiklio) pasirinkimas pagal amžių

Amžius	0–3 metai	3–5 metai	6–12 metų	>13 metų
Inhaliatoriaus tipas	Purkštuvai* arba suspausto oro dozuoto aerozolio inhaliatoriai su vožtuvu	Purkštuvai*, suspausto oro dozuoto aerozolio inhaliatoriai su vožtuvu	Purkštuvai, suspausto oro dozuoto aerozolio inhaliatoriai su vožtuvu, sausų miltelių inhaliatoriai, įkvėpimu aktyvuojami suspausto oro dozuoto aerozolio inhaliatoriai, įkvėpimu aktyvuojami purkštuvai	Visi tipai
Įkvėpimui tinkamiausia priemonė (kaukė arba kandiklis)	Kaukė	Kaukė arba kandiklis (su nosies spaustuku)	Kandiklis (su nosies spaustuku)	Kandiklis (su nosies spaustuku)

* – nerekomenduojami įkvėpimu aktyvuojami purkštuvai.



<https://www.aerochambervhc.com/>; <https://www.farma24.lt>

25 pav. Tarpinė: a) tarpinė su kandikliu; b) ir c) tarpinė sujungta su inhaliatoriumi; d) tarpinė su kandikliu; e) tarpinė su kauke



<https://www.medas.lt>

26 pav. Srovinio purkštuvu pavyzdys



https://euraf-shop.com/index.php?id_product=482&rewrite=usc-ultrasonic-nebulizer-white&controller=product&id_lang=2

27 pav. Ultragarsinio purkštuvu pavyzdys



<https://www.medicalexpo.com/prod/vapo-healthcare-ltd/product-121251-982303.html>

28 pav. Vibruojančio tinklinio purkštuvu pavyzdys

Nuolatiniai centrinės venos portiniai kateteriai

Sergant CF, kai yra reikalingas ilgalaikis gydymas su dažnu prieigos prie venos poreikiu, ypač jei yra sunkiai randamos arba sudėtingai punktuojamos venos, tikslinga spręsti dėl nuolatinio centrinės venos portinio kateterio implantacijos.

Pagrindinė portinių kateterių implantacijos indikacija – pacientui reikalingas nuolatinis, ilgalaikis arba dažnas skysčių, vaistų, parenterinės mitybos tirpalų, kraujo komponentų lašinimas į veną, gali būti švirkščijama rentgenokonstrastinė medžiaga, reikalinga kai kuriems tyrimams atlikti (pvz., krūtinės ląstos KT). Įprastai šios procedūros sukelia nemalonius pojūčius, yra skausmingos, kartais ribojančios paciento fizinį aktyvumą arba kasdienę veiklą. Implantavus portinį kateterį tik pradžioje juntamas diskomfortas jo vietoje, vėliau intervencijų metu sergantieji visai nejaučia arba jaučia minimaliai.

Šių portinių kateterių privalumai – sumažėja dūrių skaičius į veną, nereikia periferinių venų kateterių, portinis kateteris beveik nematomas iš išorės, neribojamas fizinis aktyvumas bei kasdienė veikla. Portiniai kateteriai susideda iš trijų dalių (29 pav.):

- Kateterio, pagaminto iš poliuretano arba silikono. Gali būti vienos arba dviejų kamerų, taip pat skirtingo ilgio ir skersmens.
- Rezervuaro (porto), pagaminto iš plastiko, titano arba nerūdijančio plieno.
- Kateterio jungties (jungiančios portą su kateteriu), gaminamos iš tų pačių medžiagų, kaip ir portas.

Portiniai kateteriai implantuojami po oda į viršutinės krūtinės ląstos dalies (paprastai dešinėsios krūtinės ląstos pusės, po raktikauliu) arba žasto raumenis. Šių kateterių yra įvairių dydžių – parenkami individualiai pagal tinkamumą kiekvienam pacientui. Kateteris įvedamas į *vena subclavia*, *vena jugularis* arba *vena cephalica*, jo galas turi baigtis dešiniajame prieširdyje. Implantacijos procedūra greita, įprastai ją atlieka gydytojas radiologas, praktikuojantis minimaliai invazinių radiologinių procedūrų srityje, esant reikalui, gali atlikti ir chirurgas taikant vietinę, kartais – bendrinę nejautrą per nedidelį pjūvį (30 pav.). Po implantacijos keletą dienų gali

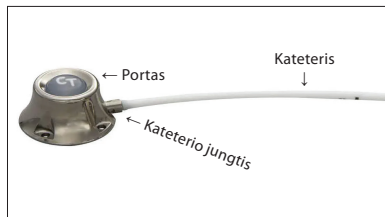
būti jaučiamas diskomfortas pjūvio vietoje (skausmas, tempimas), todėl, jei reikia, skiriama nuskausminamųjų vaistų. Jei pjūvis susiūtas tirpstančiais chirurginiais siūlais, jų pašalinti nereikia, jei netirpstančiais – šalinami po 7–10 dienų, jei dedamos žaizdų užvėrimo juostelės (STERI-STIP), pastarosios įprastai šalinamos kai gerai užgyja, po 10–14 dienų. Implantavus portinį kateterį, rekomenduojama keletą dienų vengti kilnoti tos pusės ranką. Pjūviui visiškai sugijus, implantacijos vietoje, po oda čiupiamas nedidelis guzelis arba matomas nedidelis riboto odos ploto pakilimas, jokių kateterio dalių virš odos nematyti. Implantuotą portinį kateterį galima iškart naudoti. Dūriama į porto pertvarą (specialų silikoninį burbulą adatų dūriams, kitaip dar vadinamą rezervuaru). Porto pertvara pagaminta iš specialaus silikono, gali būti praduriama šimtus kartų, kol susidėvi (vidurkis apie 2000 dūrių, jei portinis kateteris implantuojamas krūtinės srityje, ir apie 1000 dūrių, jei implantuojamas rankos srityje). Reikalingos specialios adatos, pritaikytos ilgesniam porto naudojimui ir dūriams 90° kampu. Po kiekvienos procedūros (jei portas naudojamas retai, tada tikslinga kas mėnesį) jį praplauti fiziologiniu tirpalu, sušvirškinti antikoagulantų (nedidelį kiekį heparinizuoto fiziologinio tirpalo) trombozių profilaktikai. Paprastai portiniai kateteriai praplaunami su 10 ml įprasto fiziologinio tirpalo ir „užrakinami“ su 2,5 ml izotoninio fiziologinio tirpalo, sumaišyto su 2,5 ml heparino (100 vienetų/ml), kad bendras tūris būtų 5 ml. „Užrakinimas“ suprantamas kaip specialus portinio kateterio paruošimas ilgesniam laikui būti nenaudojamam, siekiant išvengti intraluminalinio krešulio susidarymo ir (arba) kateterio kolonizacijos. Tam tikrų kateterių, turinčių savaiminį vožtuvą, po naudojimo heparinizuoti nebūtina, užtenka praplauti fiziologiniu tirpalu. Jei paliekama speciali portinio priėjimo adata aktyvaus gydymo laikotarpiu, tada reikėtų vilkėti švarius, sausus drabužius, pridengiančius adatą, vengti vandens procedūrų, o norint dar labiau sumažinti infekcijos galimybę, porto vietą patartina pridengti švaria marle.

Portinio kateterio implantacija gali būti susijusi su kai kuriais nepageidaujamais reiškiniais arba problemomis:

- Infekcija kateterio implantavimo vietoje arba išplitusi į sisteminę kraujotaką (šiuo atveju kateteris šalinamas, o infekcija adekvačiai gydoma antibiotikais).
- Trombozė (trombų susidarymas), galinti užkimšti kateterį. Trombai gali patekti į sisteminę kraujotaką ir sukelti sunkių nepageidaujamų reiškinių, priklausomai nuo to, kur trombas įsitvirtins.
- Mechaninės prietaiso kliūtys ir kateterio migracija (labai retai). Gali nulūžti kateterio tvirtinimosi vieta, o pats kateteris patekti į kraujotaką. Tai gana pavojinga. Todėl reikia kuo skubiau prietaisą pašalinti, kol nekilo sunkesnių nepageidaujamų reiškinių.

- Pneumotoraksas – tai komplikacija, kuri gali kilti įvedant kateterį, kai per veną, į kurią įkišamas kateteris, pažeidžiami plaučiai ir oras patenka į pleuros ertmę. Atsiradus orui pleuros ertmėje, gali prireikti drenavimo. Ši komplikacija reta ir pasitaiko vos 1 proc. pacientų.
- Arterija pažeidžiama tada, kai netyčia išpunktuojama arterija vietoj venos – gali susiformuoti poodinė hematoma arba pseudoaneurizma, dėl to tenka implantuoti portinį kateterį kitoje vietoje.

Pacientas turi būti susipažinęs su galimais portinių kateterių nepageidaujamais reiškiniais ir bendradarbiauti su gydytoju – pastebėjus nuolatinio centrinės venos kateterio buvimo vietos paraudimą, patinimą arba odos pokyčius, jaučiant skausmą arba lėčiau tekančiam skysčiams, nedelsiant apie tai informuoti gydantį gydytoją. Portas gali būti paliekamas po oda tiek, kiek reikia, arba iki tol, kada tenka portinį kateterį pašalinti (pvz., dėl infekcijos, mechaninio porto pažeidimo ir pan.). Portinis kateteris pašalinamas taip pat nesudėtingai bei greitai.



<http://www.smiths-medical.com/catalog/implantable-ports/port-cath-implantable-venous.html>

29 pav. Portinis kateteris



Nuotrauka iš Pulmonologijos klinikos archyvo; gautas paciento sutikimas

30 pav. Po porto implantacijos praėjus 1 sav.

Transplantacija

Ilgainiui CF vis labiau pažeidžia plaučius. Kai taikomas gydymas tampa neveiksmingas, liga progresuoja toliau, o paciento gyvenimo kokybė ir prognozė be transplantacijos yra bloga, svarstoma plaučių transplantacijos galimybė. CF yra trečia pagal dažnį plaučių transplantacijos priežastis pasaulyje (16 proc.). Prieš įtraukiant į plaučių transplantacijos laukiančiųjų sąrašą, turi būti atlikti visi reikalingi išsamūs klinikiniai tyrimai, padedantys prognozuoti transplantacijos naudą, riziką ir baigtį. Kai prognozuojama tikimybė, kad pacientas be plaučių transplantacijos išgyvens 2–3 metus, mažesnė nei 50 proc., o paciento būklė atitinka 3–4 funkcinę klasę pagal Niujorko širdies asociacijos klasifikaciją, tikslinga siųsti konsultuoti pacientą į plaučių transplantacijos centrą dėl įtraukimo į transplantacijos laukiančiųjų sąrašą (Lietuvoje kol kas plaučių transplantacijos operacijos atliekamos tik LSMUL KK). Indikacijos konsultacijai dėl įtraukimo į plaučių transplantacijos laukiančiųjų sąrašą, nežiūrint optimalaus CF gydymo, yra sekančios:

- $FEV_1 < 30$ proc. norminio dydžio (vaikams iki 18 m. – < 40 proc. norminio dydžio).
- $FEV_1 < 40$ proc. norminio dydžio (vaikams iki 18 m. – < 50 proc. norminio dydžio) ir bet kuris toliau išvardytas kriterijus:
 - 6 min. ėjimo testo metu nueitas atstumas < 400 m.
 - $P_aCO_2 > 50$ mmHg.
 - Hipoksemija ramybės būsenoje arba fizinio krūvio metu.
 - Plautinė hipertenzija (echokardiografiškai plaučių arterinis sistolinis slėgis > 50 mmHg arba yra dešiniojo skilvelio disfunkcijos požymių).
 - Blogėjanti mitybos būklė, nepaisant vartojamų papildų.
 - Du paūmėjimai per metus, kai prireikia intraveninių antibiotikų.
 - Masyvi hemoptizė (> 240 ml), kuriai reikalinga bronchų arterijų embolizacija.
 - Pneumotoraksas.
- $FEV_1 < 50$ proc. norminio dydžio ir greitai blogėjanti plaučių funkcija arba progresuojantys simptomai.

- Bet koks paūmėjimas, kai reikia teigiamo slėgio ventilacijos.

Į plaučių transplantacijos sąrašą turėtų būti įtrauktas CF sergantis asmuo, kai atitinka bet kurį iš aukščiau nurodytų kreipimosi kriterijų kartu su bet kuriuo iš žemiau pateiktų kriterijų:

- $FEV_1 < 25$ proc. norminio dydžio.
- Greitas plaučių funkcijos blogėjimas arba progresuojantys simptomai (FEV_1 sumažėjimas > 30 proc. per 12 mėn.).
- Dažnos hospitalizacijos, ypač jei praėjusiais metais buvo hospitalizuotas > 28 d.
- Bet koks paūmėjimas, reikalaujantis mechaninės ventilacijos.
- Lėtinis kvėpavimo nepakankamumas su hipoksemija arba hiperkapnija, ypač tiems, kuriems didėja deguonies poreikis arba kuriems reikalinga ilgalaikė neinvazinė ventilacija.
- Plaučių hipertenzija (echokardiografiškai plaučių arterinis sistolinis slėgis > 50 mmHg arba yra dešiniojo skilvelio disfunkcijos požymiai).
- Mitybos būklės pablogėjimas, ypač kai KMI < 18 kg/m², nepaisant mitybos intervencijų.
- Pasikartojanti masyvi hemoptizė, nepaisant bronchų arterijų embolizacijos.
- IV funkcinė klasė pagal Pasaulio sveikatos organizacijos klasifikaciją.

Daugelyje Europos šalių ir JAV CF centrų, pacientams, turintiems lėtinę kvėpavimo takų infekciją, kai nustatyta *B. cepacia* arba daugeliui vaistų atspari *P. aeruginosa*, dėl nepalankių pooperacinių rezultatų plaučių transplantacija neatliekama. Tačiau minėtų infekcinių sukėlėjų nustatymas nėra absoliuti kontraindikacija plaučių transplantacijai atlikti, todėl sprendimas dėl operacijos priimamas individualiai.

Įprastai transplantuojami abu plaučiai. Vieno plaučio transplantacijos atsisakoma dėl nuolat tarpstančios infekcijos. Pooperaciniu periodu palaikoma intensyvi imunosupresija, skiriamas veiksmingas priešmikrobinis gydymas, siekiant sumažinti viršutiniuose kvėpavimo takuose persistuojančių bakterijų galimybę infekuoti transplantuotus plaučius. Ir toliau reikia vartoti virškinimą gerinančius kasos fermentus, esant infekcijos požymiams – antibiotikus ir kitus vaistus. Ilgėja ir išgyvenamumas po plaučių transplantacijos – jei iki 1998 m. siekė $\sim 5,5$ m., pastaruoju metu beveik padvigubėjo ir siekia 9,5 m.

Pradėjus skirti CFTR modulatorius, pastebėta, kad dalis laukiančiųjų plaučių transplantacijos buvo išbraukti iš sąrašų dėl ženklaus būklės pagerėjimo.

Tam tikrais atvejais gali būti persodinami ir kiti organai – širdis, kepenys, kasa. Plaučių ir širdies komplekso persodinimo operacija gali būti atliekama esant sunkiam

širdies ir plaučių nepakankamumui. Kepenų transplantacija atliekama, esant progresuojančiam kepenų nepakankamumui arba atkakliam kraujavimui iš stemplės varikozinių mazgų bei nesunkiam plaučių pažeidimui. Kasa persodinama, esant sunkiam kasos nepakankamumui, kai konservatyvaus gydymo galimybės išsemtos. Kasa transplantuojama retai, dažniausiai kartu persodinant ir kitus organus, pvz., kepenis, plaučius, inkstą.

Infekcijų kontrolė

Bet kokia kvėpavimo takų infekcija gali pabloginti sergančiojo būklę, sąlygoti CF paūmėjimus, lemti komplikacijas, o dažnas priešmikrobinių preparatų vartojimas susijęs su didėjančiu bakterijų atsparumu. Infekcijos perduodamos kontaktiniu arba oro lašeliniu būdu. Gali būti pavojingos tiek pačiam sergančiajam, tiek jo aplinkos žmonėms. Todėl svarbu kaip įmanoma sumažinti galimybę užsikrėsti arba užkrėsti kitus. Pacientams rekomenduojama vengti tiesioginio kontakto su kitais žmonėmis, bendraujant išlaikyti ~2 metrų atstumą (netaikoma to paties namų ūkio nariams), laikytis kosėjimo ir čiaudėjimo higienos, dezinfekuoti gydymui arba kineziterapijai naudojamus prietaisus, nesilankyti masinio susibūrimo vietose, nepalaikyti artimų santykių su kitais sergančiaisiais CF, dažnai plauti rankas bei naudojamus daiktus priešmikrobiniu muilu ir dezinfekuoti alkoholio pagrindu pagamintais dezinfektantais, nesidalyti asmeniniais daiktais su kitais asmenimis, taip pat nenaudoti kitų žmonių higienos priemonių. Idealiu atveju – turėti atskirą vonios kambarį, miegoti toje pačioje lovoje. Būnant sveikatos priežiūros įstaigose rekomenduojama dėvėti chirurginę kaukę, kad sumažinti CF patogenų perdavimo arba įsigijimo riziką. Sergant CF, nemažai vaistų (mukociliarinį klirensą gerinantys vaistai, priešmikrobiniai vaistai) vartojami per purkštuvą, todėl rekomenduojama turėti individualų purkštuvą ir labai svarbu prietaisą tinkamai prižiūrėti. Prietaisai valomi ir dezinfekuojami pagal kiekvieno gamintojo prietaiso instrukcijoje nurodytas rekomendacijas. Bendrosios rekomendacijos – po kiekvieno naudojimo nuplauti rezervuaro likutį steriliu vandeniu, nuvalyti kaukę arba kandiklį alkoholiu suvilgytu tamponu. Ligoninėse prietaisai dezinfekuojami standartizuotai, vadovaujantis Infekcijų kontrolės tarnybos patvirtintais protokolais.

Sveikatos priežiūros darbuotojams, kontaktuojant su CF sergančiais asmenimis, rekomenduojama imtis kontaktinių atsargumo priemonių (t. y. dėvėti chalata, mūvėti pirštines), nepriklausomai kokie yra kvėpavimo takų sekreto mikrobiologinio tyrimo rezultatai. Jei yra stacionarinio gydymo poreikis, esant galimybei geriau pacientus stacionarizuoti į vienuotes. Tikslinga kas 3 mėn. CF centre peržiūrėti nustatomus kvėpavimo takų patogenus, įvertinti jų pasireiškimo dažnį ir paplitimą,

esant reikalui – peržiūrėti patogenų valdymo planus. Svarbus ir švietimas infekcijų kontrolės klausimais, personalui periodiškai atnaujinant žinias ir apmokant sergančius bei jiems artimus asmenis.

Nevaisingumas, nėštumas, gimdymas

Ilgėjant CF sergančiųjų išgyvenamumui, vis aktualesnis tampa reprodukcijos klausimas. Kartais nevaisingumas yra pirmoji klinikinė CF išraiška, kai negalėdami sulaukti palikuonių jauni žmonės kreipiasi detaliam tyrimui. Taip pat kyla klausimų, ar liga gali paveikti lytinį gyvenimą, pastojus – nėštumą.

Tiek vyrai, tiek moterys, sergantys CF, gali gyventi normalų lytinį gyvenimą. Nėra duomenų, kad liga kaip nors paveiktų lytinių hormonų ir oksitocino gamybą, erekciją arba ejakuliaciją. Atkreiptinas dėmesys, kad santykius gali sunkinti psichologiniai aspektai bei, ligai progresuojant, blogėjanti partnerės / partnerio bendra būklė, išsivystęs kvėpavimo, širdies arba kitų organų nepakankamumas. Pati CF diagnozė nėra nuosprendis nepatirti tėvystės arba motinystės džiaugsmo, tačiau svarbu būti atsakingiems ir žinoti, kokia tikimybė, kad naujagimis gims sveikas. Jei partneris neserga CF ir nėra šios ligos geno nešiotojas, planuojamas vaikelis CF nesirgs, tačiau bus ligos geno nešiotojas. Jei abu partneriai serga, sirgs visi jų palikuonys. Jei vienas serga, o kitas yra CFTR geno mutacijos nešiotojas – gimę naujagimiai sirgs arba bus ligos geno nešiotojai. Todėl prieš planuojant susilaukti vaikų, rekomenduojama gydytojo genetiko konsultacija. Taip pat rekomenduojama patarti sergančiajam apgalvoti ir tolesnį kūdikio likimą, nes ši genetinė liga trumpina gyvenimą, linkusi nuolat progresuoti, sukeldama vis daugiau sveikatos sutrikimų.

CF vyrams dažniau yra nevaisingumo, o moterims – sunkesnio pastojimo, komplikuoto nėštumo priežastimi. Vyrų nevaisingumas tarp CF sergančiųjų siekia 98 proc. ir dažniausiai nustatomas dėl įgimto sėklos latakų (lot. *vas deferens*) nebuvimo. Vyrams, neturintiems sėklinių latakų, sėkla kaupiasi sėklidės prielipo latakų, sėklidės prielipe, iš kur specialiomis priemonėmis gali būti paimta ir panaudota dirbtiniam moters apvaisinimui (sėkla gali būti paimama ir iš sėklidžių). Sėkmę mažina ne visada pakankama spermos kokybė (dėl kitų, ne CF sąlygotų priežasčių) arba moters ginekologinės ligos. Moterų, sergančių CF, nevaisingumo priežastis paprastai yra tirštos, klampios gleivės gimdos kaklelio srityje, trukdančios

spermatozoidams judėti kiaušialąsčių link ir sunkinančios pastojimą natūraliu būdu. Susidūrus su šia problema, gali padėti dirbtinis apvaisinimas – intrauterininė inseminacija, kai ovuliacijos metu į gimdą sušvirkščinama specialiai paruošta vyro sėkla, arba kiaušialąstės apvaisinimas mėgintuvėlyje *in vitro* arba mikrochirurgijos būdu, atliekant intracitoplazminę spermatozoido injekciją. Visais nevaisingumo atvejais vyrams tikslinga gydytojo urologo, moterims – gydytojo ginekologo konsultacija. Sergančios CF moterys gali išnešioti ir pagimdyti visiškai sveikus vaikus. Paprastai geresni rezultatai būna nėštumą planuojant iš anksto, sergančiaijai priaugant svorio iki amžiaus grupei rekomenduojamo (t. y. iki kūno masės indekso normos ribų) ir esant pakankamai plaučių funkcijai. Prieš pastojant rekomenduojama atlikti genetinį tyrimą ir partneriui, ar jis nėra CFTR geno mutacijos nešiotojas. Pastojus, viso nėštumo metu turi būti užtikrinta tinkama ir pakankamai kaloringa mityba. Jei įprasta mityba menkai veiksminga, galima papildomai skirti enterinės arba parenterinės mitybos maisto papildų.

Atsiradus infekcijos požymiams (infekcija susijusi su didesne persileidimo ir priešlaikinio gimdymo tikimybe), turi būti neatidėliojamas priešmikrobinis gydymas. Taip pat būtina nenutraukti fizinės terapijos pratimų, gerinančių atsikosėjimą bei sekreto pasišalinimą iš kvėpavimo takų. Dauguma ilgalaikiam CF gydymui skirtų vaistų yra saugūs nėščiajai ir jos vaisiui (31 lentelė). Todėl nėštumo metu dažniausiai įprastinio CF gydymo nutraukti nereikia. Reikia įspėti pacientę visada būti pasiruošusiai vykti į ligoninę, jei tik atsiranda nėštumo komplikacijos arba paūmėja CF. CF sergančios moters gimdymo procesas yra įprastas kaip ir sveikos nėščiosios, tačiau dažniau pasireiškia tiek nėštumo, tiek gimdymo komplikacijų (respiracinės infekcijos, kvėpavimo nepakankamumas, priešlaikinis gimdymas, placentos pirmeiga ir kitos). Daugelis vaistų gali per pieną patekti kūdikiui (beveik visi CF gydyti skiriami vaistai patenka arba galimai patenka į motinos pieną), svarbu peržiūrėti vartojamus vaistus, siekiant išvengti labiausiai pavojingų kūdikiui, arba nemitinti krūtimi. Nusprendus kūdikį maitinti krūtimi, tai reikėtų aptarti ir su gydytoju dietologu. Sergančiosios CF pienas savo sudėtimi artimas sveikos moters pienui (pakankamas baltymų ir elektrolitų kiekis), tačiau gali stigti nepakeičiamųjų riebalų rūgščių (jų dažniausiai stinga visiems CF sergantiems asmenims). Taip pat žindymas papildomai išseikvoja nemažai energijos, todėl būtina sudaryti pakankamo kalorijų ir maisto medžiagų kiekio mitybos planą.

31 lentelė. Ilgalaikiam cistinės fibrozės gydymui vartojami vaistai nėštumo ir maitinimo krūtimi laikotarpiais

Vaistinis preparatas	Vartojimo būdas	Nėštumo metu	Maitinant krūtimi	Pastabos
Mukociliarinį klirensą gerinantys vaistai				
Dornazė alfa	Įkvepiamasis	Taip	Taip	Maža sisteminė absorbcija
Hipertoninis natrio chlorido tirpalas	Įkvepiamasis	Taip	Taip	Maža sisteminė absorbcija
Įkvepiamieji antibiotikai				
Tobramicinas	Įkvepiamasis	Taip	Taip	Maža sisteminė absorbcija
Kolistinas	Įkvepiamasis	Taip	Taip	Maža sisteminė absorbcija
Maisto papildai ir virškinimo fermentai				
Riebaluose tirpūs vitaminai (A, D, E, K)	Geriamieji	Taip	Taip	Vitamino A dozės >25 000 TV per dieną gali veikti teratogeniškai
Kasos fermentatai	Geriamieji	Taip	Taip	
CFTR modulatoriai				
Ivakaftoras	Geriamasis	Tikėtina, kad saugus	Galimai saugu	
Lumakaftoras / ivakaftoras	Geriamasis	Tikėtina, kad saugus	Galimai saugu	
Tezakaftoras / ivakaftoras	Geriamasis	Tikėtina, kad saugus	Galimai saugu	
Eleksakaftoras / tezakaftoras / ivakaftoras	Geriamasis	Tikėtina, kad saugus	Galimai saugu	

TV – tarptautinis matavimo vienetas

Nėštumas nesulėtina CF progresavimo. Pastoti nerekomenduojama toms moterims, kurioms jau yra kvėpavimo nepakankamumas, mažas kūno svoris, serga blogai kontroliuojamu diabetu arba plautine hipertenzija.

Sergantiesiems CF kontracepcijos metodai nesiskiria nuo sveikų žmonių. Barjerinės kontraceptinės priemonės (vyriški ir moteriški prezervatyvai, diafragmos, gimdos kaklelio gaubtuvėliai, makšties kempinės, minėtų priemonių veiksmingumą padidina kartu naudojama ir cheminė kontracepcija spermicidais) yra vienos populiariausių dirbtinių kontracepcijos metodų, apsaugančių nuo nėštumo ir iš dalies nuo lytiškai plintančių ligų, žmogaus imunodeficito viruso, tinka tiek vaikinams, tiek merginoms. Barjerines kontracepcijos priemones gali naudoti beveik visi, nes abso-
liučią kontraindikacijų nėra (šis kontracepcijos metodas netinkamas, jei bent vienas partnerių jautrus lateksui ir (arba) spermicidui; esant anatominiams defektams, dėl

kurių neįmanoma tinkamai naudoti barjerinės kontracepcijos; diafragmos ir gimdos kaklelio gaubtuvėliai neturi būti naudojami, jei yra nuslinkusios žemyn makšties sienelės, yra makšties, gimdos arba gimdos priedų uždegimas arba patologinių pokyčių). Geriamieji arba pleistrų pavidalo kontraceptiniai vaistai, vidinės gimdos spiralės, išskiriančios hormonus, turi būti parenkami individualiai, atkreipiant dėmesį į gretutines ligas arba CF komplikacijas (su CF susijusį diabetą, osteoporozę), ilgalaikį portinio kateterio laikymą ir kitas būkles, didinančias tromboembolijų riziką. Vidinės gimdos spiralės, padengtos variu, tinka moterims, negalinčioms arba nenorinčioms hormonų kontracepcijos, tačiau, kaip ir hormoniniai kontraceptiniai vaistiniai preparatai, neapsaugo nuo lytiškai plintančių ligų ir yra susijusios su didesne infekcijos rizika. Galima ir ilgalaikė chirurginė sterilizacija (vyrams – sėklinių lataukų perrišimas, nupjovimas arba blokavimas, moterims – kiaušintakių perrišimas, nupjovimas arba blokavimas, itin retais atvejais – histerektomija). Sterilizacija tinka tiems vyrams ir moterims, kurie yra įsitikinę, kad ateityje nenorės turėti vaikų (nes sterilizacija yra negrįžtamas procesas) ir siekia patikimos apsaugojimo priemonės.

Medicininės pagalbos organizavimas

Daugelyje Europos šalių medicinos pagalba sergantiesiems CF teikiama atskiruose vaikų ir suaugusiųjų CF centruose, kur teikiama specializuota ambulatorinė ir stacionarinė medicinos pagalba. Centruose dirba įvairių medicinos sričių specialistai, besitobulinantys CF srityje ir kompetentingai galintys spręsti kylančias sveikatos problemas CF sergančiam asmeniui. Centruose sudaromi išsamūs paciento sveikatos būklės stebėjimo planai, atliekami visi reikalingi tyrimai, parenkamas veiksmingiausias gydymas. LSMUL KK iki sukankant 18 metų CF sergančiais vaikais rūpinasi Vaikų lėtinių kvėpavimo organų ligų centro specialistai. Sukakus 18 metų, sergantieji toliau stebimi ir gydomi LSMUL KK Suaugusiųjų CF centre. Suaugusiųjų CF centras glaudžiai bendradarbiauja su vaikų ligų gydytojais, sprendžiant sergančiųjų perėjimo iš vaikų ligų gydytojų pas suaugusiųjų specialistus klausimus. Pacientas paauglystės metais, 12–14–16 metų, vis daugiau supažindinamas su liga, jos gydymo uždaviniais, vaistų pavadinimais, mokomas suprasti, kam kiekvienas vaistas reikalingas, kada vartojamas ir kuriam laikui jo užtenka nuo recepto išrašymo dienos. Pacientas skatinamas prisiimti vis daugiau atsakomybių už bendradarbiavimą gydyme, o atvykus į konsultaciją prašoma, kad jis pats pasakotų apie savo negalavimus, užduotų rūpimus klausimus, diskutuotų. Tai procesas, kurio metu globėjišką, į šeimą orientuotą pediatriinę pagalbą keičia labiau suasmeninta ir pacientui daugiau atsakomybių suteikianti suaugusiųjų sveikatos priežiūra. Tai nelengvas procesas tiek paaugliui, tiek šeimai arba net sveikatos priežiūros specialistams. Perdavimo metu keičiasi ne tik paciento gydymo vieta ir jį prižiūrintys specialistai, tačiau iš esmės keičiasi ir paties paauglio socialinis gyvenimas, atsiranda vis daugiau išvaizdos ir fizinio pajėgumo iššūkių, psichologinių ir adaptacijos klausimų. Norint išsaugoti ilgalaikę pacientų sveikatą, svarbu sklandus ir palaipsnis perdavimo procesas, paciento mokymas ir per kelis metus arba mėnesius palaipsnis susitikimas su suaugusiųjų specialistų komanda; galutinis ir visapusiškas paciento būklės įvertinimas pediatriinėje grandyje ir išsamaus medicininio išrašo pateikimas suaugusiųjų gydytojams; pirminis paciento būklės

ir jo žinių apie savo ligą vertinimas suaugusiųjų klinikoje; suaugusiųjų specialistų priežiūra, pagal poreikį pradžioje dalyvaujant ir vaikų ligų gydytojui. Perdavimo procese, esant poreikiui, gali dalyvauti psichologas ir (arba) socialinis darbuotojas.

Visame pasaulyje yra įkurta pacientų, sergančių CF, ir sveikatos priežiūros specialistų, susijusių arba besidominčių šia liga, visuomeninės organizacijos. Šios organizacijos dirba pacientų ir jų artimųjų labui – teikia informaciją apie ligą, jos diagnostiką, gydymo principus ir naujoves, remia vykdomus mokslinius tyrimus bei organizuojant pagalbą sergantiesiems CF. Pagrindinės tarptautinės CF visuomeninės organizacijos: Europos cistinės fibrozės draugija (angl. *European Cystic Fibrosis Society*) (<http://www.ecfs.eu>), Cistinės fibrozės labdaros fondas (angl. *Cystic Fibrosis Trust*) (<https://www.cysticfibrosis.org.uk>), Cistinės fibrozės fondas (angl. *Cystic Fibrosis Foundation*) (<http://www.cff.org>), Cistinė fibrozė pasaulyje (angl. *Cystic Fibrosis Worldwide*) (<http://www.cfww.org>). Nuo 1994 m. Lietuvoje veikė Cistinės fibrozės bendrija, kuri 2009 m. reorganizuota į Cistinės fibrozės asociaciją (<http://www.cistinefibroze.lt>). Cistinės fibrozės asociacijos tikslas – vienyti CF sergančius pacientus, skatinti jų integraciją į visuomenę, jiems atstovauti ir ginti jų teises bei interesus. Cistinės fibrozės asociacija palaiko glaudžius ryšius su sveikatos priežiūros specialistais, kurie rūpinasi sergančiųjų CF sveikata.

ATMINTINĖ

cistine fibroze sergančiam pacientui ir jo artimiesiems

Cistinė fibrozė yra įgimta liga, pažeidžianti daugelį organų, jų sistemų ir keičianti įprastą gyvenimą. Žemiau pateikiami atsakymai į dažniausiai užduodamus klausimus, susijusius su cistine fibroze.

Dažniausiai užduodami klausimai:

1. Ar vaikas gali lankyti darželį, mokyklą? Lankyti gali, tačiau tai neabejotinai bus susiję su dažnesniais cistinės fibrozės paūmėjimais, galimai ir su naujų patogenų nustatymu.

2. Ar mano vaikas neužkrės kitų? Turint kvėpavimo takų infekciją, rizika ją perduoti yra, tačiau asmeniui, neturinčiam imuniteto sutrikimų, rizika susirgti nėra didelė.

3. Kaip dažnai turiu kreiptis pas savo gydytoją? Kūdikiai iki vienerių metų amžiaus gydytojo vertinami reguliariai kas mėnesį, o vyresniems vaikams, jei nėra cistinės fibrozės paūmėjimų arba būklės blogėjimo, ligos eiga nėra sunki, rekomenduojama kontrolė bent kas 3 mėn.; ligai paūmėjus arba pasireiškus komplikacijoms bei esant visoms kitoms nerimą keliančioms situacijoms – dažniau (priklausomai nuo klinikinės situacijos). Suaugusiems pacientams, priklausomai nuo jų būklės, kas 3–6 mėn. Intensyvesnis stebėjimas taip pat vykdomas pakeitus gydymą, vertinant kasos fermentų poveikį.

4. Ar su naujais ligos išsivystymo procesus veikiančiais vaistais galiu pasveikti? Ne. Šie vaistai tik stabdo ligos progresavimą, bet jos nepanaikina ir vartojami visą gyvenimą, jei nėra kitų reikšmingų būklių arba situacijų, galinčių riboti vaistų veiksmingumą, keliančių riziką sergančiajam arba ribojančių vaistų prieinamumą.

5. Ar būtina reguliariai atlikti kvėpavimo pratimus? Taip. Net ir jaučiantis gerai rekomenduojama reguliariai atlikti kvėpavimo pratimus, nes ligos genetinis

išsivystymo pagrindas niekur nedingsta, procesai organizme vyksta, sekretas kaupiasi ant kvėpavimo takų sienelių ir gali sudaryti sąlygas greitesniam, dažnesniam paūmėjimui atsirasti.

6. Ar būtina lankytis specializuotuose cistinės fibrozės centruose? Ar nepakanka šeimos gydytojo priežiūros? Šeimos gydytojo vaidmuo visada yra svarbus. Vis tik, sergant cistine fibroze reikalinga specializuota priežiūra, kurios šeimos gydytojas negali suteikti. Centruose, kur gydomi ir stebimi sergantieji cistine fibroze, dirba įvairūs specialistai, galintys laiku atpažinti kylančias komplikacijas, ligos progresavimą, suteikti kvalifikuotą pagalbą.

7. Ar galiu kurti šeimą? Galėti ir būti socialiai atsakingam – du vienas kitam prieštaraujantys teiginiai ir kiekvienas turi teisę pasirinkti jam tinkamiausią. Nors susilaukti palikuonių sergantiems CF, ypač vyrams, yra mažesnė tikimybė nei sveikiems asmenims, vis tik yra įmanoma. Tačiau siūloma įvertinti, kad palikuonis tikrai bus CFTR geno mutacijos nešiotojas arba gali pats sirgti cistine fibroze. Nors cistinės fibrozės gydymo galimybės plečiasi, vis tik liga išlieka nuolat progresuojanti, lydima eilės komplikacijų ir susijusi su trumpesne gyvenimo trukme.

8. Man baisu, jaučiu nerimą dėl savo ateities. Tai yra normalu. Svarbu nelikti vienai(-am) su šiomis mintimis. Pokalbis, diskusija gali padėti pasijusti geriau. Kartais gali prireikti specialisto pagalbos, todėl svarbu tokias situacijas atpažinti laiku. Naujos diagnostikos ir gydymo galimybės yra viltingos.

9. Ar galima „pakeisti“ plaučius, kitus organus? Transplantacija yra vienas iš gydymo metodų, tačiau laikas, kada pacientas įtraukiamas į transplantacijos laukiančiųjų sąrašą, yra apibrėžtas kriterijais. Transplantacija visada susijusi su didele komplikacijų rizika, sudėtingu potransplantaciniu periodu ir neužtikrina pasveikimo fakto – nes cistinė fibrozė yra paveldima genetinė liga.

10. Ar turėčiau riboti savo aktyvumą? Yra nedaug veiklų, kurių rekomenduojama vengti. Tai pavyzdžiui, nardymas su akvalangu, šuolis su parašiotu arba guma, kitos didelio aktyvumo veiklos dideliame aukštyje. Patariama vengti ir tų kontaktinių sporto šakų, kurių metu yra didelė krūtinės ląstos ir pilvo traumų rizika. Dėl infekcijų kontrolės, rekomenduojama vengti veiklų kartu su kitu cistine fibroze sergančiu asmeniu. Taip pat svarbu paminėti, kad masinio susibūrimo vietose yra padidėjusi infekcijų perdavimo rizika.

Pagrindiniai literatūros šaltiniai

1. Abbott IJ, Peleg AY. *Stenotrophomonas*, *Achromobacter*, and nonmeliod *Burkholderia* species: antimicrobial resistance and therapeutic strategies. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(1):99-110.
2. Alexander S, Alshafi K, Al-Yaghchi Ch, Anderson KA, BalfourLynn I, Bentley S, et al. *Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis*. Royal Brompton Hospital. 8th edition. NHS Foundation Trust. Internet access: https://www.rbht.nhs.uk/sites/nhs/files/Cystic%20fibrosis%20guidelines/CF%20G%202020/CF%20guideline%202020%20FINAL_edited.pdf (accessed 04/Nov/2022).
3. Allen P, Borick J, Borick J. Acute and Chronic Infection Management in CF. *Cystic Fibrosis in Primary Care*. 2020:69–87.
4. Amin R, Jahnke N, Waters V. Antibiotic treatment for *Stenotrophomonas maltophilia* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3(3):CD009249.
5. Amoureux L, Bador J, Fardeheb S, Mabile C, Couchot C, Massip C, et al. Detection of *Achromobacter xylosoxidans* in hospital, domestic, and outdoor environmental samples and comparison with human clinical isolates. *Appl Environ Microbiol*. 2013;79(23):7142-9.
6. Baker RD, Baker SS, Bojczuk G. Cystic fibrosis: Nutritional issues. UpToDate. Internet access: <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-nutritional-issues> (accessed 30/Jul/2022).
7. Borowitz D, Parad RB, Sharp JK, Sabadosa KA, Robinson KA, Rock MJ, et al. Cystic Fibrosis Foundation practice guidelines for the management of infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome during the first two years of life and beyond. *J Pediatr*. 2009;155(6):S106-16.
8. Burnham P, Stanford G, Stewart R. Autogenic drainage for airway clearance in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;12(12):CD009595.
9. CFDB - Cystic Fibrosis DataBase. Vaccination Program in Cystic Fibrosis. Internet access: <https://www.cfdb.eu/en/topics/detail/code/142> (accessed 10/Oct/2022).
10. Chapman N, Watson K, Hatton T, Cavalheri V, Wood J, Gucciardi DF, et al. Methods Used to Evaluate the Immediate Effects of Airway Clearance Techniques in Adults with Cystic Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021;10(22):5280.
11. Cystic Fibrosis Foundation. About Cystic Fibrosis. Internet access: <https://www.cff.org/intro-cf/about-cystic-fibrosis> (accessed 14/Sep/2022).
12. Cystic Fibrosis Foundation. CFTR modulators therapies. Internet access: <https://www.cff.org/managing-cf/cftr-modulator-therapies> (accessed 22/Sep/2022).
13. Cystic Fibrosis Foundation. Clinical Care Guide for Diagnosis of Cystic Fibrosis. Internet access: <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-10/Clinical-Care-Guide-for-Diagnosis-of-CF.pdf> (accessed 12/Oct/2022).

14. Cystic Fibrosis Foundation. Guidelines for the Care of Individuals With Advanced CF Lung Disease. Internet access: <https://www.cff.org/medical-professionals/guidelines-care-in-dividuals-advanced-cf-lung-disease> (accessed 21/Sep/2022).
15. Cystic Fibrosis Foundation. Infection Prevention and Control Clinical Care Guidelines. Internet access: <https://www.cff.org/medical-professionals/infection-prevention-and-control-clinical-care-guidelines> (accessed 12/Oct/2022).
16. Cystic Fibrosis Foundation. Management of CRMS in First 2 Years and Beyond Clinical Care Guidelines. Internet access: <https://www.cff.org/medical-professionals/management-crms-first-2-years-and-beyond-clinical-care-guidelines> (accessed 14/Sep/2022).
17. Cystic Fibrosis our focus. Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis. Third Edition, 2009. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. Internet access: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2020-11/Anitbiotic%20Treatment.pdf> (assessed 15/Oct/2022).
18. Cystic fibrosis our focus. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with cystic fibrosis in the UK. 2nd edition, 2011. Internet access: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2020-12/Cystic%20Fibrosis%20Trust%20Standards%20of%20care.pdf> (accessed 04/Nov/2022).
19. Cystic Fibrosis-Related Arthritis. Internet access: <https://cystic-fibrosis.com/cf-related-arthritis> (accessed 02/Nov/2022).
20. Comanici VD, Stan IV, Craiu M, Vasile AM. Cystic fibrosis and arthritis in children. *Eur Respir J*. 2013 42: P1193.
21. De Jonge HR, Ballmann M, Veeze H, Bronsveld I, Stanke F, Tümmeler B, et al. Ex vivo CF diagnosis by intestinal current measurements (ICM) in small aperture, circulating Ussing chambers. *J Cyst Fibros*. 2004;3(2):159-63.
22. DEKAs for patients with Cystic Fibrosis. A variety of all-in-one medical vitamins for different age groups. Internet access: <https://dekasvitamins.com/vitamin-technology/dekas-cystic-fibrosis/> (accessed 02/Nov/2022).
23. DeTurk WE, Johnson L. Essentials of Exercise Physiology. In: DeTurk WE, Cahalin LP. eds. *Cardiovascular and Pulmonary Physical Therapy: An Evidence-Based Approach*, 3e. McGraw Hill; 2017 (accessed 02/Nov/2022).
24. Dournes G, Walkup LL, Benlala I, Willmering MM, Macey J, Bui S, et al. The Clinical Use of Lung MRI in Cystic Fibrosis: What, Now, How? *Chest*. 2021;159(6):2205-17.
25. Dwyer TJ, Zainulidin R, Daviskas E, Bye PT, Alison JA. Effects of treadmill exercise versus Flutter® on respiratory flow and sputum properties in adults with cystic fibrosis: a randomised, controlled, cross-over trial. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):14.
26. Emirza C, Aslan GK, Kilinc AA, Cokugras H. Effect of expiratory muscle training on peak cough flow in children and adolescents with cystic fibrosis: A randomized controlled trial. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(5):939-47.
27. Espiritu JD, Ruppel G, Shrestha Y, Kleinhenz ME. The diffusing capacity in adult cystic fibrosis. *Respir Med*. 2003;97(6):606-11.
28. Esposito S, Pisi G, Fainardi V, Principi N. What is the role of *Achromobacter* species in patients with cystic fibrosis? *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2021;26(12):1613-20.
29. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. ECFs Patient Registry Annual Report, 2020. Internet access: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/ECFSPR_Report_2020_v1.0%20%2807Jun2022%29_website.pdf (accessed 12/Sep/2022).
30. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros*. 2008;7(5):450-3.

31. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* 2017;181S:S4-S15.e1.
32. Fenn D, Abdel-Aziz MI, Brinkman P, Kos R, Neerincx AH, Altenburg J, et al. Amsterdam mucociliary clearance disease research group. Comparison of microbial composition of cough swabs and sputum for pathogen detection in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2022;21(1):52-60.
33. Fenn D, Abdel-Aziz MI, Brinkman P, Kos R, Neerincx AH, Altenburg J, et al. Comparison of microbial composition of cough swabs and sputum for pathogen detection in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2022;21(1):52-60.
34. Flight WG, Shaw J, Johnson S, Webb AK, Jones AM, Bentley AM, Bright-Thomas RJ. Long-term non-invasive ventilation in cystic fibrosis -- experience over two decades. *J Cyst Fibros.* 2012;11(3):187-92.
35. Frownfelter D, Dean E. Cardiovascular and Pulmonary physical therapy:evidence to practice. 5-th ed. Elsevier, 2012.
36. Garcia-Nuñez M, Garcia-Gonzalez M, Pomares X, Montón C, Millares L, Quero S, et al. The Respiratory Microbiome in Cystic Fibrosis: Compartment Patterns and Clinical Relationships in Early Stage Disease. *Front Microbiol.* 2020;11:1463.
37. Giannouli E, Sharma S, Maycher BW. Cystic Fibrosis Imaging. Internet access: <https://medicine.medscape.com/article/354931-overview#a5> (assessed 12/Oct/2022).
38. Gokdemir Y, Karadag BT. Sweat Testing and Recent Advances. *Front Pediatr.* 2021;9:649904.
39. Grehn C, Ditttrich AM, Wosniok J, Holz F, Hafkemeyer S, Naehrlich L, et al. Risk factors for cystic fibrosis arthropathy: Data from the German cystic fibrosis registry. *J Cyst Fibros.* 2021;20(6):e87-92.
40. Guo J, Garratt A, Hill A. Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2022;21(3):456-62.
41. Hanssens LS, Duchateau J, Casimir GJ. CFTR Protein: Not Just a Chloride Channel? *Cells.* 2021;10(11):2844.
42. Helbich TH, Heinz-Peer G, Fleischmann D, Wojnarowski C, Wunderbaldinger P, Huber S, et al. Evolution of CT findings in patients with cystic fibrosis. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173 (1): 81-8.
43. Hoogenboom BJ, Voight ML, Prentice WE. Musculoskeletal interventions: techniques for therapeutic exercise. 3th edition, 2014.
44. Horsley A, Cunningham S, Innes JA. Cystic Fibrosis. 2nd edition. Oxford University Press, 2015.
45. Hough A. Physiotherapy in respiratory care. An evidence-based approach to respiratory and cardiac management. Nelson Thornes Ltd; 2001.
46. Implantable ports. Internet access: <https://www.macmillan.org.uk/cancer-information-and-support/treatment/types-of-treatment/chemotherapy/implantable-ports> (accessed 05/Sep/2022).
47. Isler B, Kidd TJ, Stewart AG, Harris P, Paterson DL. Achromobacter Infections and Treatment Options. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(11):e01025-20.
48. Yeh S. Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of Haemophilus influenzae. UpToDate. Internet access: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-haemophilus-influenzae?search=haemophilus%20influenzae&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (accessed 14/Oct/2022).

49. Johnson MM, Odell JA. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *J Thorac Dis.* 2014;6(3):210-20.
50. Kalinauskaitė V, Malakauskas K. Suaugusiųjų cistinė fibrozė. UAB „Medicinos spaudos namai“, 2013.
51. Kapnadak SG, Dimango E, Hadjiliadis D, Hempstead SE, Tallarico E, Pilewski JM, et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros.* 2020;19(3):344-54.
52. Katkin JP, Baker RD, Baker SS. Cystic fibrosis: Assessment and management of pancreatic insufficiency. UpToDate. Internet access: <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-assessment-and-management-of-pancreatic-insufficiency> (accessed 30/Jul/2022).
53. Katkin JP. Cystic Fibrosis: Genetics and Pathogenesis. Internet access: <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-genetics-and-pathogenesis#H2068755213> (accessed 24/Oct/2022).
54. Khattak ZE, Anjum F. Haemophilus Influenzae. 2022 Sep 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
55. King CS, Brown AW, Aryal S, Ahmad K, Donaldson S. Critical Care of the Adult Patient With Cystic Fibrosis. *Chest.* 2019;155(1):202-14.
56. Knepper C, Ellemunter H, Eder J, Niedermayr K, Haerter B, Hofer P, et al. Low sodium status in cystic fibrosis-as assessed by calculating fractional Na(+) excretion-is associated with decreased growth parameters. *J Cyst Fibros.* 2016;15(3):400-5.
57. Kocjan J, Adamek M, Gzik-Zroska B, Czyżewski D, Rydel M. Network of breathing. Multifunctional role of the diaphragm: a review. *Adv Respir Med.* 2017;85(4):224-32.
58. Kraemer R, Latzin P, Pramana I, Ballinari P, Gallati S, Frey U. Long-term gas exchange characteristics as markers of deterioration in patients with cystic fibrosis. *Respir Res.* 2009;10(1):106.
59. Kutney KA, Sandouk Z, Desimone M, Moheet A. Obesity in cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol.* 2021;26:100276.
60. Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4(4):CD004197.
61. León-Morillas F, Lozano-Quijada C, Lérida-Ortega MÁ, León-Garzón MC, Ibáñez-Vera AJ, Oliveira-Sousa SL. Relationship between Respiratory Muscle Function and Postural Stability in Male Soccer Players: A Case-Control Study. *Healthcare (Basel).* 2021;9(6):644.
62. Leung DH, Narkewicz M. Cystic fibrosis: Hepatobiliary disease. UpToDate. Internet access: <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-hepatobiliary-disease> (accessed 30/Jul/2022).
63. Lewis LK, Williams MT, Olds TS. The active cycle of breathing technique: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med.* 2012;106(2):155-72.
64. Lewis SS, Zaas A. *Stenotrophomonas maltophilia*. UpToDate. Internet access: <https://www.uptodate.com/contents/stenotrophomonas-maltophilia> (accessed 15/Oct/2022).
65. Lima TR, Guimarães FS, Sá Ferreira A, Penafortes JT, Almeida VP, Lopes AJ. Correlation between posture, balance control, and peripheral muscle function in adults with cystic fibrosis. *Physiother Theory Pract.* 2014;30(2):79-84.
66. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Front Pharmacol.* 2020;10:1662.
67. Magee LC, Louis M, Khan V, Micalo L, Chaudary N. Managing Fungal Infections in Cystic Fibrosis Patients: Challenges in Clinical Practice. *Infect Drug Resist.* 2021;14:1141-53.

68. Malakauskas K, Sakalauskas R, Danila E, Zablockis R, Jievaltas M, Kupčinskas L, ir kt. Lietuvos suaugusiųjų cistinės fibrozės diagnostikos, gydymo ir pagalbos organizavimo sutarimas. *Pulmonologija, alergologija ir imunologija*. 2011;1(8):2-12.
69. Malhotra S, Hayes D Jr, Wozniak DJ. Cystic Fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa*: the Host-Microbe Interface. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(3):e00138-18.
70. Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir Med*. 2016;4(8):e37-8.
71. McCormack P, Burnham P, Southern KW. Autogenic drainage for airway clearance in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10(10):CD009595.
72. Melbourne Vaccine Education Centre. Cystic fibrosis immunisation recommendations. Internet access: <https://mvec.mcri.edu.au/references/cystic-fibrosis-immunisation-recommendations/> (accessed 30/Aug/2022).
73. Microbiology Society. Microbial Genomics. Price EP, Soler Arango V, Kidd TJ, Fraser TA, Nguyen TK, Bell SC, Sarovich DS. Duplex real-time PCR assay for the simultaneous detection of *Achromobacter xylosoxidans* and *Achromobacter* spp. *Microb Genom*. 2020;6(7):mgen000406.
74. Minso R, Schulz A, Dopfer C, Alfeis N, Barneveld AV, Makartian-Gyulumyan L, et al. Intestinal current measurement and nasal potential difference to make a diagnosis of cases with inconclusive CFTR genetics and sweat test. *BMJ Open Respir Res*. 2020;7(1):e000736.
75. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, Brady C, Guill M, Lahiri T, et al. Cystic Fibrosis Foundation pulmonary guideline. pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(10):1640-50.
76. Monroe EJ, Pierce DB, Ingraham CR, Johnson GE, Shivaram GM, Valji K. An Interventionalist's Guide to Hemoptysis in Cystic Fibrosis. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America*. 2018;38(2):624-41.
77. Montemayor K, Tullis E, Jain R, Taylor-Cousar JL. Management of pregnancy in cystic fibrosis. *Breathe (Sheff)*. 2022;18(2):220005.
78. Moran F, Bradley JM, Piper AJ. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2(2):CD002769.
79. Murray N, Lee S. Sinonasal Manifestations of Cystic Fibrosis. Internet access: <https://emedicine.medscape.com/article/862538-overview#a10> (accessed 02/Nov/2022).
80. Naidich DP, Srichai MB, Krinsky GA. Computed tomography and magnetic resonance of the thorax. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
81. Nardell EA. Nontuberculous Mycobacterial Infections. Internet access: <https://www.msmanuals.com/professional/infectious-diseases/mycobacteria/nontuberculous-mycobacterial-infections> (accessed 19/Sep/2022).
82. NHS Royal Devon University Healthcare. Infection Control Guidance for Patients with Cystic Fibrosis. Internet access: <https://www.rdehospital.nhs.uk/media/fxqfz xu2/cf-guidance.pdf> (accessed at 12/Aug/2022).
83. Noone PG. Non-invasive ventilation for the treatment of hypercapnic respiratory failure in cystic fibrosis. *Thorax*. 2008;63(1):5-7.
84. Ong T, Marshall SG, Karczeski BA, Stern DL, Cheng E, Cutting GR. Cystic Fibrosis and Congenital Absence of the Vas Deferens. 2001 Mar 26 [Updated 2017 Feb 2]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Stern DL, Cheng E, Cutting GR, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1250/>
85. Pagn A, Sermet-Gaudelus I, Burgel PR. Genetic diagnosis in practice: From cystic fibrosis to CFTR-related disorders. *Arch Pediatr*. 2020;27 (1):eS25-9.

86. Patel AR, Patel AR, Singh S, Singh S, Khawaja I. Treating Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Review *Cureus*. 2019;11(4):e4538.
87. Petrocheilou A, Kaditis AG, Troupi E, Loukou I. Nebulizer Care and Inhalation Technique in Children with Cystic Fibrosis. *Children (Basel)*. 2020;7(10):153.
88. Pletz MW, Hagel S, Forstner C. Who benefits from antimicrobial combination therapy? *Lancet Infect Dis*. 2017;17(7):677–8.
89. Pool JJ. How Long Do Patients with Cystic Fibrosis Live? Internet access: <https://cystic-fibrosis.com/life-expectancy> (accessed 19/Sep/2022).
90. Sahib N. Tips for Overcoming Hyponatremia. Internet access: <https://cystic-fibrosis.com/living/hyponatremia-risk> (last assessed 02-SEP-2022).
91. Saiman L, Siegel JD, LiPuma JJ, Brown RF, Bryson EA, Chambers MJ, et al. Infection Prevention and Control Guideline for Cystic Fibrosis: 2013 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(S1):S1–67.
92. Salt replacement therapy for children and adolescents with Cystic Fibrosis. A consensus document from Dietitian/ Nutritionists from the Nutrition Education Materials Online, “NEMO” team, 2020. Internet access: https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0027/154917/paed_s_altrplcment.pdf (last assessed 13-SEP-2022).
93. Sanford Guide. Internet access: www.sanfordguide.com (accessed 02/Nov/2022).
94. Saunders T, Burgner D, Ranganathan S. Identifying and preventing cardiovascular disease in patients with cystic fibrosis. *Nat Clin Pract*. 2022 (1): 187–8.
95. Sawyer A, Cavalheri V, Jenkins S, Wood J, Cecins N, Bear N, et al. High-Intensity Interval Training Is Effective at Increasing Exercise Endurance Capacity and Is Well Tolerated by Adults with Cystic Fibrosis. *J Clin Med*. 2020;9(10):3098.
96. Scotet V, Gutierrez H, Farrell PM. Newborn screening for CF across the globe —Where is it worthwhile? *Int J Neonatal Screen*. 2020;6:18.
97. Scotet V, L’Hostis C, Férec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the *CFTR* Gene Discovery. *Genes (Basel)*. 2020;11(6):589.
98. Shah PH, Lee JH, Salvi DJ, Rabbani R, Gavini DR, Hamid P. Cardiovascular System Involvement in Cystic Fibrosis. *Cureus*. 2021;13(7):e16723.
99. SickKids Genome Diagnostics. Cystic Fibrosis and CFTR-related Disorders. Internet access: <https://www.sickkids.ca/siteassets/care--services/for-health-care-providers/lab-information-sheets/cystic-fibrosis-and-cftr-related-disorders.pdf> (accessed 18/Oct/2022).
100. Simon RH. Cystic fibrosis: Antibiotic therapy for chronic pulmonary infection. UpToDate. Internet access: <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-antibiotic-therapy-for-chronic-pulmonary-infection> (accessed 30/Sep/2022).
101. Simon RH. Cystic fibrosis: Overview of the treatment of lung disease. UpToDate. Internet access: <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-overview-of-the-treatment-of-lung-disease> (accessed 02/Nov/2022).
102. Simon RH. Cystic fibrosis: Treatment of acute pulmonary exacerbations. Internet access: <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-treatment-of-acute-pulmonary-exacerbations> (accessed 04/Nov/2022).
103. Skolnik K, Kirkpatrick G, Quon BS. Nontuberculous Mycobacteria in Cystic Fibrosis. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2016;8(4):259–74.
104. Standards of Care and Good Clinical Practice for the Physiotherapy Management of Cystic Fibrosis. 4-th ed. 2020. Internet access: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2020-12/Standards%20of%20Care%20and%20Good%20Clinical%20Practice%20for%20the%20Physiotherapy%20Management%20of%20Cystic%20Fibrosis%20Fourth%20edition%20December%202020.pdf> (accessed 28/Nov/2022).

105. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duijck D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections: Version 2.0. Internet access: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance-2.0/> (accessed 17/Aug/2022).
106. Thobani A, Alvarez JA, Blair S, Jackson K, Gottlieb ER, Walker S, Tangpricha V. Higher mobility scores in patients with cystic fibrosis are associated with better lung function. *Pulm Med.* 2015;2015:423219.
107. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ES-PGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2016;35(3):557-77.
108. Ullal J, Kutney K, Williams KM, Weber DR. Treatment of Cystic Fibrosis Related Bone Disease. *J Clin Transl Endocrinol.* 2022;27:100291.
109. Valiulis A, Misevičienė V, Skurvydienė I, Dumčius S, Urbonas V, Indrėjaitytė IL, ir kt. Lietuvos cistinės fibrozės diagnostikos ir gydymo sutarimas: įrodymais pagrįstos metodinės rekomendacijos. *Vaikų pulmonologija ir alergologija.* 2010; 13(2):4606–53.
110. van de Peppel IP, Bodewes FAJA, Verkade HJ, Jonker JW. Bile acid homeostasis in gastrointestinal and metabolic complications of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2019;18(3):313-20.
111. Vendrusculo FM, Johnstone Z, Dhouieb E, Donadio MVF, Cunningham S, Urquhart DS. Airway clearance physiotherapy improves ventilatory dynamics during exercise in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *Arch Dis Child.* 2019;104(1):37-42.
112. Walicka-Serzysko K, Orlik T, Sands D, Jeneralska N, Popiel A, Skorupa W, et al. Nebulisation therapy in patients with cystic fibrosis — consensus of the Polish Cystic Fibrosis Society. Guidelines. *Adv Respir Med.* 2021 (89):570-80.
113. Wallaert E, Perez T, Prevotat A, Reychler G, Wallaert B, Le Rouzic O. The immediate effects of a single autogenic drainage session on ventilatory mechanics in adult subjects with cystic fibrosis. *PLoS One.* 2018;13(3):e0195154.
114. Zeren M, Cakir E, Gurses HN. Effects of inspiratory muscle training on postural stability, pulmonary function and functional capacity in children with cystic fibrosis: A randomised controlled trial. *Respir Med.* 2019;148:24-30.



LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ
UNIVERSITETO LIGONINĖ

K A U N O
K L I N I K O S

Vaikų lėtinių kvėpavimo organų ligų centras
Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė
Kauno klinikos Vaikų ligų klinika

Eivenių g. 2, Kaunas, LT-50161

Centro vadovė: doc. Valdonė Misevičienė

El. paštas: valdone.miseviciene@kaunoklinikos.lt

Tel. +370 37 326119 (doc. V. Misevičienė)

+ 370 37 326657 (Vaikų konsultacinės poliklinikos kabinetas)

El. paštas: vaikucf@kaunoklinikos.lt

Vaikų lėtinių kvėpavimo organų ligų centro Facebook prisijungimas:
@vaikukvepavimas

Internetinis puslapis:

<https://www.kaunoklinikos.lt/retu-ir-nediagnozuotu-ligu-koordinacinis-centras/>

Suaugusiųjų cistinės fibrozės centras
Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė
Kauno klinikos Pulmonologijos klinika

Eivenių g. 2, Kaunas, LT-50161

Centro vadovas: prof. K. Malakauskas

El. paštas: kestutis.malakauskas@kaunoklinikos.lt

Tel. +370 37 326737 (prof. K. Malakauskas)

+370 37 327075 (dr. V. Kalinauskaitė-Žukauskė)

+370 37 326575 (Pulmonologijos klinikos ambulatorijos kabinetas)

El. paštas: cfcentras@kaunoklinikos.lt

Internetinis puslapis:

www.kaunoklinikos.lt/cfcentras/

Réméjai



Cistinė fibrozė
Mokomoji knyga

Leido ir spausdino UAB „Vitae Litera“
Savanorių pr. 137, LT-44146, Kaunas
www.tuka.lt | info@tuka.lt