

2012–2023 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Pulmonologijos klinikos Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre gydytų pacientų demografinių ir klinikinių duomenų analizė

ANALYSIS OF DEMOGRAPHIC AND CLINICAL DATA OF PATIENTS TREATED AT THE ADULT CYSTIC FIBROSIS CENTRE, DEPARTMENT OF PULMONOLOGY, HOSPITAL OF LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES KAUNO KLINIKOS, 2012–2023

KAMILĖ KALUŽEVIČĖ¹, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}, VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ¹
¹LSMU MA Pulmonologijos klinika, ²LSMU MA Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorija

Santrauka. Tyrimo tikslas. Išanalizuoti ir apibendrinti pacientų, sergančių cistine fibroze (CF), gydytų Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre ir registruotų Europos cistinės fibrozės draugijos Pacientų registre (ECFSPR), 2012–2023 m. demografinius ir klinikinius duomenis bei palyginti juos su kitų šalių ECFSPR duomenimis. **Metodai.** Atliktas retrospektyvusis tyrimas. Vertinti 2012–2023 m. Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre gydytų ir ECFSPR esančių pacientų demografiniai bei klinikiniai duomenys, kurie palyginti su kitų šalių ECFSPR duomenimis. **Rezultatai.** Analizuotu laikotarpiu Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre gydyti 36 pacientai (20 vyrų ir 16 moterų); aštuoni pacientai mirė, o 23 buvo naujai užregistruoti. Vidutinis amžius, kai buvo diagnozuota CF – $8,0 \pm 3,5$ metų. Visų pacientų diagnozės patvirtintos genetinėmis tyrimais. Dažniausiai nustatytas CF transmembraninio laidumo reguliatoriaus (CFTR) geno patogeninis variantas buvo $\Delta F508$ (83,3 proc., $n = 30$). Vidutinis pacientų amžius (metais) 2012 m. buvo $23,5 \pm 3,3$, 2013 m. – $23,9 \pm 3,7$, 2014 m. – $24,6 \pm 3,7$, 2015 m. – $25,4 \pm 4,1$, 2016 m. – $26,9 \pm 4,2$, 2017 m. – $27,8 \pm 4,0$, 2018 m. – $27,3 \pm 4,6$, 2019 m. – $27,2 \pm 5,0$, 2020 m. – $27,8 \pm 5,0$, 2021 m. – $26,7 \pm 7,3$, 2022 m. – $27,0 \pm 6,3$, 2023 m. – $26,9 \pm 6,7$. Vidutinis kūno masės indeksas KMI (kg/m^2) atitinkamai buvo $18,5 \pm 3,3$, $20,0 \pm 2,4$, $19,6 \pm 2,2$, $19,7 \pm 2,8$, $20,1 \pm 2,6$, $19,6 \pm 2,5$, $19,9 \pm 2,8$, $21,6 \pm 2,6$, $21,2 \pm 2,7$, $20,4 \pm 3,4$, $20,5 \pm 2,8$. Plaučių funkcija, vertinta pagal forsuoto iškvėpimo tūrį per pirmą sekundę (FEV_{1} ; procentais nuo norminio dydžio), atitinkamai siekė $60,9 \pm 28,4$, $61,8 \pm 27,7$, $59,7 \pm 27,5$, $63,9 \pm 29,4$, $63,8 \pm 23,9$, $60,5 \pm 26,7$, $54,5 \pm 25,5$, $67,1 \pm 25,7$, $58,4 \pm 27,8$, $59,5 \pm 27,0$, $59,8 \pm 29,7$, $53,5 \pm 28,0$. Dažniausiai lėtinės kvėpavimo takų infekcijos buvo sukeltos *Staphylococcus aureus* (proc.), atitinkamai – 61,5, 69,2, 75,0, 57,1, 50,0, 64,3, 43,8, 58,8, 47,6, 46,2, 46,2, 50,0. Visais atvejais nustatytas *S. aureus* buvo jautrus meticilinui. Antras pagal dažnį lėtinių infekcijų sukėlėjas – *Pseudomonas aeruginosa* (proc.), atitinkamai – 23,1, 7,7, 8,3, 14,3, 14,3, 14,3, 25,0, 11,8, 9,5, 15,4, 30,8, 28,6. Dažniausiai taikyti gydymo būdai – dornazė alfa ir pakaitinė kasos fermentų terapija. Dažniausiai nustatyta komplikacija – bronchektazės. **Išvados.** 2012–2023 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre stebėtų ir gydytų pacientų skaičius nuolat augo. Visiems pacientams CF diagnozė patvirtinta atlikus genetinius tyrimus, daugumai jų nustatytas CFTR geno $\Delta F508$ patogeninis variantas. Stebėta ilgėjanti vidutinė gyvenimo trukmė, stabili plaučių funkcija ir KMI. Dažniausi lėtinės infekcijos sukėlėjai buvo *S. aureus* ir *P. aeruginosa*, o medikamentiniam gydymui dažniausiai skirta dornazė alfa ir pakaitinė kasos fermentų terapija. Gauti rezultatai siejami su pažangesnėmis diagnostikos galimybėmis, geresne pacientų sveikatos priežiūra, geresniu gydymo prieinamumu bei daugiadalykės komandos svarba.

Reikšminiai žodžiai: cistinė fibrozė, demografiniai ir klinikiniai duomenys, analizė, Suaugusiųjų cistinės fibrozės centras, Europos cistinės fibrozės draugijos pacientų registras.

Summary. Aim of the study. To analyse and summarise the demographic and clinical data of patients with cystic fibrosis (CF) who were treated at the Adult Cystic Fibrosis Centre of the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos and registered in the European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSPR) between 2012 and 2023, and to compare these data with ECFSPR data from other countries. **Methods.** A retrospective study was conducted. Demographic and clinical data of patients treated at the Adult Cystic Fibrosis Centre and registered in the ECFSPR from 2012 to 2023 were compared with data

Moksliniai darbai ir apžvalgos

from other countries. **Results.** During the study period, 36 patients (20 men and 16 women) were treated at the Adult Cystic Fibrosis Centre. Eight patients died, and 23 new patients were registered. The average age at CF diagnosis was 8.0 ± 3.5 years, and all diagnoses were confirmed by genetic testing. The most common CFTR gene mutation was $\Delta F508$ (83.3%, $n = 30$). The average patient age (years) from 2012 to 2023 was: 23.5 ± 3.3 , 23.9 ± 3.7 , 24.6 ± 3.7 , 25.4 ± 4.1 , 26.9 ± 4.2 , 27.8 ± 4.0 , 27.3 ± 4.6 , 27.2 ± 5.0 , 27.8 ± 5.0 , 26.7 ± 7.3 , 27.0 ± 6.3 , 26.9 ± 6.7 . The average BMI (kg/m^2): 18.5 ± 3.3 , 20.0 ± 2.4 , 19.6 ± 2.2 , 19.7 ± 2.8 , 20.1 ± 2.6 , 19.6 ± 2.5 , 19.9 ± 2.8 , 21.6 ± 2.6 , 21.2 ± 2.7 , 20.4 ± 3.4 , 20.5 ± 2.8 . The average FEV₁ (%): 60.9 ± 28.4 , 61.8 ± 27.7 , 59.7 ± 27.5 , 63.9 ± 29.4 , 63.8 ± 23.9 , 60.5 ± 26.7 , 54.5 ± 25.5 , 67.1 ± 25.7 , 58.4 ± 27.8 , 59.5 ± 27.0 , 59.8 ± 29.7 , 53.5 ± 28.0 . The most common chronic infections were caused by *Staphylococcus aureus* (%), respectively 61.5, 69.2, 75.0, 57.1, 50.0, 64.3, 43.8, 58.8, 47.6, 46.2, 46.2, 50.0. All identified cases of *S. aureus* were methicillin-sensitive. The second most common cause of chronic infections was *Pseudomonas aeruginosa* (%), respectively 23.1, 7.7, 8.3, 14.3, 14.3, 14.3, 25.0, 11.8, 9.5, 15.4, 30.8, 28.6. The most frequently prescribed medications were dornase alfa and pancreatic enzymes. The most common CF-related complication was bronchiectasis. **Conclusions.** From 2012 to 2023, the number of patients monitored and treated at the Adult Cystic Fibrosis Centre of the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos increased. CF was genetically confirmed in all patients, with $\Delta F508$ being the most common mutation. An increase in life expectancy was observed, while respiratory function and BMI remained stable. The most frequent chronic infections were caused by *S. aureus* and *P. aeruginosa*, and the most prescribed medications were dornase alfa and pancreatic enzymes. These outcomes are attributed to improved diagnostic capabilities, better patient care, easier access to treatment, and multidisciplinary management.

Keywords: cystic fibrosis, demographic and clinical data, analysis, Adult Cystic Fibrosis Center, European Cystic Fibrosis Society Patient Registry.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1702>

IVADAS

Cistinė fibrozė (CF) – tai reta, genetiškai paveldima, visą gyvenimą trunkanti liga. Skaičiuojama, kad visame pasaulyje ja serga daugiau kaip 160 000 žmonių, o tikėtinas nediagnozuotų atvejų skaičius viršija 57 000 [1]. 2023 m. duomenimis, Lietuvoje gyveno 65 asmenys, sergantys CF. Iš jų 48 pacientai įtraukti į Europos cistinės fibrozės draugijos pacientų registrą (ECFSPR), o 28 iš šių pacientų gydomi Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre.

Liga pasireiškia tada, kai vaikas iš abiejų tėvų paveldi po vieną pakitusį geną, koduojantį CF transmembrininį laidumą reguliuojantį baltymą (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR), esantį 7-oje chromosomoje ir turintį būdingą vieną arba kelis patogeninius variantus [2]. Sutrikusi CFTR funkcija lemia sumažėjusią chloridų sekreciją ir padidėjusią natrio jonų absorbciją epitelyje, todėl egzokrininių liaukų sekretas tampa tirštas ir klampus [3]. Ši liga dažniausiai pažeidžia plaučius ir kasą, tačiau gali būti pažeidžiami ir kiti organai bei jų sistemos. CF sergantiems pacientams būdingos dažnos kvėpavimo takų infekcijos, kurioms kartojantis ilgainiui blogėja kvėpavimo funkcija. Taip pat gali atsirasti bronhek-tazės, kraujo atkosėjimas, pneumotoraksas, plautinė hipertenzija, alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė ir kitos komplikacijos.

CF yra neįgalumą sukianti liga, nuolat progresuojanti, bloginanti gyvenimo kokybę bei pasižyminti sutrumpėjusiu sergančiųjų išgyvenamumu. Ši liga riboja paciento galimybes tiek kasdienėje veikloje, tiek planuojant šeimos gyvenimą [4]. Nors CF dažniausiai

diagnozuojama kūdikystėje arba vaikystėje, pastaruoju metu dėl gerėjančių diagnostikos galimybių vis dažniau nustatoma ir suaugusiesiems, ypač tais atvejais, kai ligos eiga yra lengvesnė [5].

Pastarųjų dešimtmečių nauja gydymo strategija reikšmingai pailgino CF sergančių pacientų gyvenimo trukmę [6]. Taip pat atsiranda naujos gydymo galimybės – Lietuvoje pradėtas kompensuoti medikamentinis gydymas CFTR modulatoriais.

Siekiant užtikrinti kokybišką pacientų, sergančių CF, priežiūrą ir geresnius gydymo rezultatus, svarbu ne tik gerinti diagnostikos bei gydymo galimybes, bet ir nuolat analizuoti pacientų demografinius ir klinikinius duomenis, stebėti jų kitimo tendencijas ir lyginti jas su kitų šalių duomenimis. Šiuo tikslu atlikta 2012–2023 m. Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre gydytų pacientų demografinių ir klinikinių duomenų analizė, vertintos rodiklių kitimo tendencijos per 12 metų (nuo centro veiklos pradžios), o gauti rezultatai palyginti su kitų į ECFSPR įtrauktų šalių duomenimis.

METODAI

Atlikta retrospektyvioji pacientų, sergančių CF, gydytų Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre ir registruotų ECFSPR, 2012–2023 m. demografinių ir klinikinių duomenų analizė. Vertinta pagrindinių rodiklių kitimo dinamika tiriamuoju laikotarpiu bei šie duomenys palyginti su kitų, į ECFSPR įtrauktų šalių rezultatais. Tyrimui atlikti gautas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Bioetikos centro leidimas (leidimo numeris 2025-BEC2-0400).

Rinkti, analizuoti ir apibendrinti demografiniai (lytis, amžius, kūno masės indeksas (KMI)), ligos nustaty-

Moksliniai darbai ir apžvalgos

mo (CF diagnozavimo amžius, diagnozės patvirtinimo būdas, CFTR geno patogeniniai variantai, chloridų kiekis prakaitu) ir klinikiniai duomenys (plaučių funkcija, vertinta pagal forsuoto iškvėpimo tūrį per pirmą sekundę (FEV₁), egzokrininė kasos funkcija pagal kasos elastazės išmatose kiekį, mikrobiologiniai skreplių ir bronchų išplovų pasėlių rezultatai, taikytas gydymas, ligos paūmėjimai, kurių metu buvo reikalinga hospitalizacija, jų dažnis bei gydymo stacionare trukmė, ligos komplikacijos). Gauti duomenys lyginti su viešai prieinamose ECFSPR metinėse ataskaitose pateiktais rezultatais. Duomenys rinkti, susisteminti ir analizuoti naudojantis „Microsoft Excel“ programa.

Kiekybiniai kintamieji, aprašat tyrimo rezultatus, pateikiami kaip aritmetiniai vidurkiai su standartiniais nuokrypiais. Pacientų amžius nurodomas vidurkiu ir standartiniu nuokrypiu, papildomai pateikiant mažiausias ir didžiausias vertes.

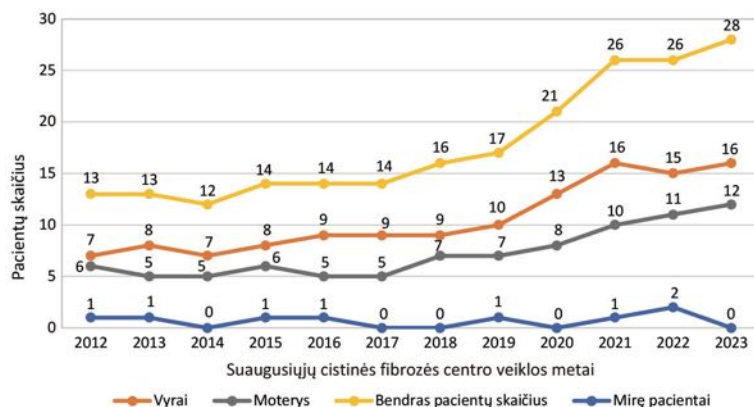
REZULTATAI

2012–2023 m. Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre iš viso gydyti 36 pacientai (20 vyrų ir 16 moterų). Per analizuotą laikotarpį centre registruoti 23 nauji pacientai (13 vyrų ir 10 moterų). Stebimų pacientų skaičius pasižymėjo nuoseklia didėjimo tendencija: 2012–2013 m. buvo po 13 pacientų, 2014 m. – 12 pacientų, 2015–2017 m. laikotarpiu – po 14 pacientų, 2018 m. – 16 pacientų, 2019 m. – 17 pacientų, 2020 m. – 21 pacientas, 2021–2022 m. – po 26 pacientus, 2023 m. – 28 pacientai (1 pav.).

Vidutinis pacientų amžius 2012 m. buvo $23,5 \pm 3,3$ metų (18,6–28,5), 2013 m. – $23,9 \pm 3,7$ metų (18,1–29,5), 2014 m. – $24,6 \pm 3,7$ metų (19,1–30,5), 2015 m. – $25,4 \pm 4,1$ metų (18,1–31,5), 2016 m. – $26,9 \pm 4,2$ metų (19,1–32,5), 2017 m. – $27,8 \pm 4,0$ metų (20,1–33,5), 2018 m. – $27,3 \pm 4,6$ metų (18,6–34,5), 2019 m. – $27,2 \pm 5,0$ metų (19,6–35,5), 2020 m. – $27,8 \pm 5,0$ metų (19,0–36,6), 2021 m. – $26,7 \pm 7,3$ metų (18,4–37,5), 2022 m. – $27,0 \pm 6,3$ metų (19,4–38,5), 2023 m. – $26,9 \pm 6,7$ metų (18,4–39,5) (2 pav.).

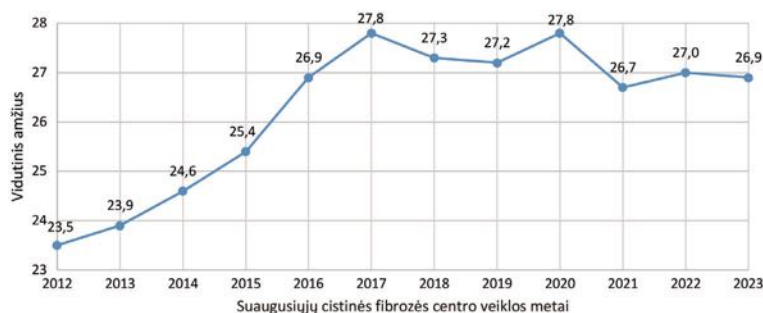
Vidutiniškai CF buvo diagnozuota $8,0 \pm 3,5$ metų amžiaus pacientams. Anksčiausiai diagnozė nustatyta 3 mėn., vėliausiai – 27,1 metų pacientui. Diagnozė iki 18 metų amžiaus buvo nustatyta 86 proc. pacientų (n = 31), jų amžiaus vidurkis – $6,1 \pm 5,4$ metų. Liga buvo diagnozuota 14 proc. pacientų (n = 5), kai jie jau buvo sulaukę pilnametystės; jų vidutinis amžius – $22,2 \pm 3,8$ metų.

Visiems pacientams liga patvirtinta genetiniiais



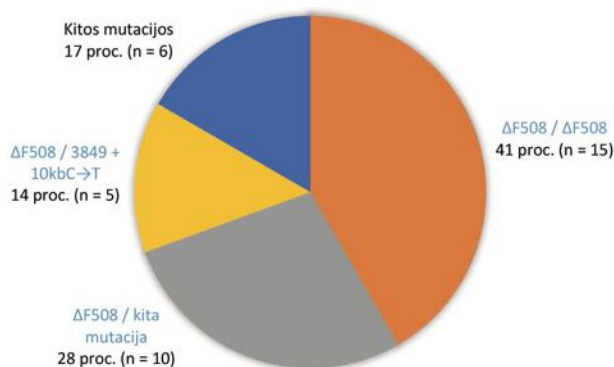
1 pav. 2012–2023 m. Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre gydytų pacientų skaičius

CF – cistinė fibrozė.



2 pav. 2012–2023 m. Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre gydytų pacientų vidutinis amžius

CF – cistinė fibrozė.



3 pav. 2012–2023 m. Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre gydytų pacientų CFTR geno patogeninių variantų pasiskirstymas

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

tyrimais. CFTR geno ΔF508 patogeninis variantas nustatytas 83,3 proc. pacientų (n = 30), iš kurių viena dalis buvo homozigotai (n = 15) ir heterozigotai (n = 15). Antras pagal dažnį patogeninis variantas – 3849 + 10kbc→T, nustatytas 19 proc. pacientų (n = 7) (3 pav.). Padidėjusi chloridų koncentracija prakaitu (mėginys teigiamas, kai ne mažesnis 60 mmol/l) rasta 56 proc. pacientų (n = 20) ir vidutiniškai siekė $96,2 \pm 17,3$ mmol/l. Chloridų koncentracija prakaitu

Moksliniai darbai ir apžvalgos

nebuvo padidėjusi 19 proc. pacientų ($n = 7$; vidutinis kiekis – $36,3 \pm 20,3$ mmol/l). 25 proc. pacientų ($n = 9$) duomenys nebuvo dokumentuoti – neaišku, ar toks tyrimas buvo atliktas.

Vertintas KMI, kuris kiekvienais analizuotais metais pasiskirstė taip: 2012 m. – $18,5 \pm 3,3$ kg/m², 2013 m. – $20,0 \pm 2,4$ kg/m², 2014 m. – $19,6 \pm 2,2$ kg/m², 2015 m. – $19,7 \pm 2,8$ kg/m², 2016 m. – $20,1 \pm 2,6$ kg/m², 2017 m. – $19,6 \pm 2,5$ kg/m², 2018 m. – $19,9 \pm 2,8$ kg/m², 2019 m. – $21,6 \pm 2,6$ kg/m², 2020 m. – $21,2 \pm 2,7$ kg/m², 2021 m. – $20,4 \pm 3,4$ kg/m², 2023 m. – $20,5 \pm 2,8$ kg/m² (4 pav.). Per maža kūno masė (kai KMI neviršija 18,5 kg/m²) 2012 m. nustatyta 46,2 proc. ($n = 6$), 2013 m. – 30,7 proc. ($n = 4$), 2014 m. – 41,7 proc. ($n = 5$), 2015 m. – 28,6 proc. ($n = 4$), 2016 m. – 21,4 proc. ($n = 3$), 2017 m. – 35,7 proc. ($n = 5$), 2018 m. – 31,3 proc. ($n = 5$), 2019 m. – 5,9 proc. ($n = 1$), 2020 m. – 4,8 proc. ($n = 1$), 2021 m. – 23,1 proc. ($n = 6$), 2022 m. – 26,9 proc. ($n = 7$), 2023 m. – 17,9 proc. ($n = 5$) (4 pav.).

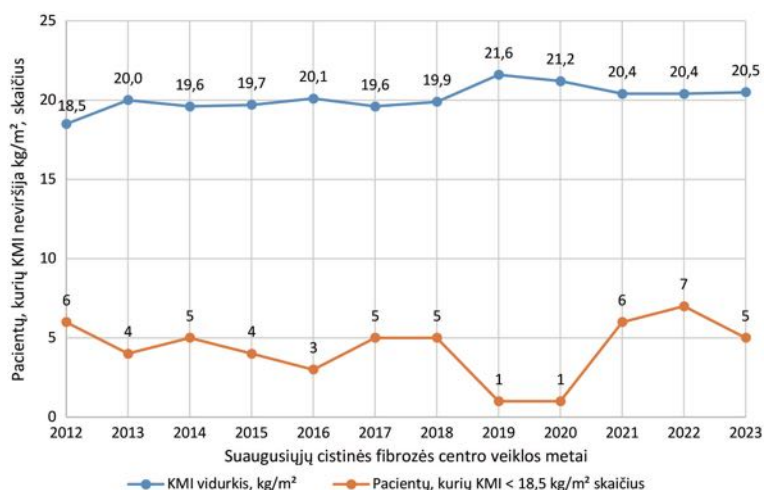
Plaučių funkcija vertinta pagal FEV₁, išreikštą procentais nuo norminio dydžio: 2012 m. – $60,9 \pm 28,4$ proc., 2013 m. – $61,8 \pm 27,7$ proc., 2014 m. – $59,7 \pm 27,5$ proc., 2015 m. – $63,9 \pm 29,4$ proc., 2016 m. – $63,8 \pm 23,9$ proc., 2017 m. – $60,5 \pm 26,7$ proc., 2018 m. – $54,5 \pm 25,5$ proc., 2019 m. – $67,1 \pm 25,7$ proc., 2020 m. – $58,4 \pm 27,8$ proc., 2021 m. – $59,5 \pm 27,0$ proc., 2022 m. – 59,8 proc. \pm 29,7 proc., 2023 m. – $53,5 \pm 28,0$ proc. (5 pav.).

Pacientų, sergančių CF, egzokrininei kasos funkcijai vertinti tirtas kasos elastazės kiekis išmatose (kasos funkcija nepakankama, kai kasos elastazės kiekis išmatose nesiekia 200 µg/g). Vis dėlto šis tyrimas nebuvo atliekamas visiems pacientams. 2012–2016 m. laikotarpiu stigo duomenų apie kasos elastazės kiekį išmatose – jie nebuvo fiksuoti ir ECFSPR. 2017 m. tyrimas atliktas 64 proc. pacientų ($n = 9$): iš jų 56 proc. ($n = 5$) kasos elastazės kiekis išmatose buvo mažesnis nei 200 µg/g, 44 proc. ($n = 4$) – didesnis arba lygus 200 µg/g. 2018 m. tirta 31 proc. pacientų ($n = 5$) – visiems nustatytas kasos elastazės kiekis išmatose viršijo 200 µg/g. 2019 m. tirta 35 proc. pacientų ($n = 6$): iš jų 67 proc. ($n = 4$) tyrimo rodiklis nesiekė 200 µg/g, 23 proc. ($n = 2$) – didesnis arba lygus 200 µg/g. 2020 m. tirta 33 proc. ($n = 7$) pacientų: iš jų 86 proc. ($n = 6$) – nesiekė 200 µg/g, 14 proc. ($n = 1$) – didesnis arba lygus 200 µg/g. 2021 m. tirta 58 proc. ($n =$

15) pacientų: iš jų 93 proc. ($n = 14$) – nesiekė 200 µg/g, 7 proc. ($n = 1$) – didesnis arba lygus 200 µg/g. 2022 m. tirta 42 proc. ($n = 11$) pacientų: iš jų 82 proc. ($n = 9$) – nesiekė 200 µg/g, 18 proc. ($n = 2$) – didesnis arba lygus 200 µg/g. 2023 m. tirta 61 proc. ($n = 15$) pacientų: iš jų 71 proc. ($n = 12$) – nesiekė 200 µg/g, 29 proc. ($n = 3$) – didesnis arba lygus 200 µg/g.

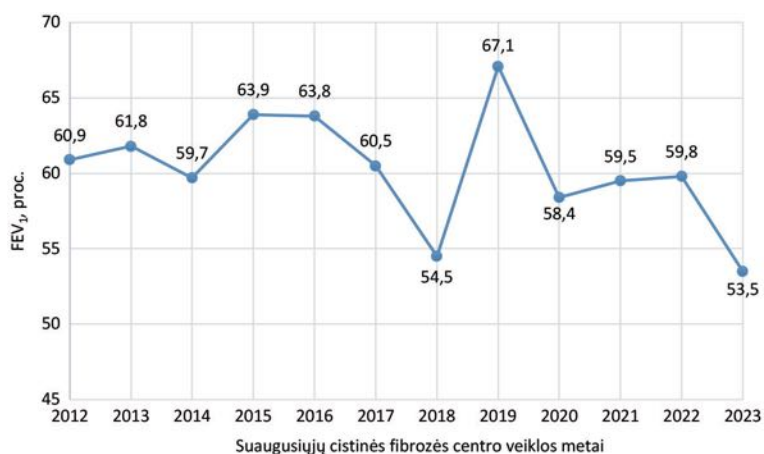
Informaciją apie ligos paūmėjimus, kurių metu reikėjo hospitalizacijos, pavyko surinkti nuo 2018 m. Tokius paūmėjimus patyrė: 2018 m. – 31,3 proc. ($n = 5$), 2019 m. – 41,2 proc. ($n = 7$), 2020 m. – 42,9 proc. ($n = 9$), 2021 m. – 53,8 proc. ($n = 14$), 2022 m. – 57,7 proc. ($n = 15$), 2023 m. – 53,6 proc. ($n = 15$) pacientų. Vidutinė hospitalizacijos trukmė 2018 m. – $7,5 \pm 15$ d., 2019 m. – $10,8 \pm 20,7$ d., 2020 m. – $9,4 \pm 14,6$ d., 2021 m. – $7,1 \pm 5,2$ d., 2022 m. – $20,6 \pm 15,1$ d., 2023 m. – $14,6 \pm 6,3$ d.

Tirtu laikotarpiu dažniausiai nustatytos lėtinės kvėpavimo takų infekcijos (pagal skreplių ir bronchų išplo-



4 pav. 2012–2023 m. Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre gydytų pacientų KMI vidurkis (kg/m²) ir pacientų, kurių KMI neviršija 18,5 kg/m², skaičius

CF – cistinė fibrozė.



5 pav. 2012–2023 m. Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre gydytų pacientų vidutinis FEV₁, išreikštas procentais nuo norminio dydžio

CF – cistinė fibrozė; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

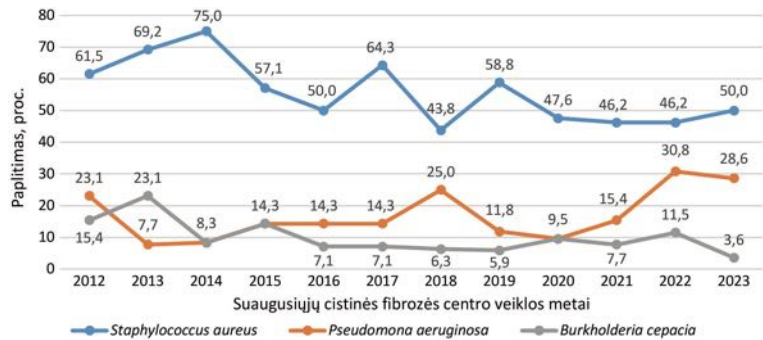
vų pasėlius) buvo sukeltos *Staphylococcus aureus*. 2012 m. infekcija nustatyta 61,5 proc. (n = 8), 2013 m. – 69,2 proc. (n = 9), 2014 m. – 75,0 proc. (n = 9), 2015 m. – 57,1 proc. (n = 8), 2016 m. – 50,0 proc. (n = 7), 2017 m. – 64,3 proc. (n = 9), 2018 m. – 43,8 proc. (n = 7), 2019 m. – 58,8 proc. (n = 10), 2020 m. – 47,6 proc. (n = 10), 2021 m. – 46,2 proc. (n = 12), 2022 m. – 46,2 proc. (n = 12), 2023 m. – 50,0 proc. (n = 14) pacientų (6 pav.). Visais atvejais nustatytas *S. aureus* buvo jautrus meticilinui.

Antra dažniausia lėtinių infekcijų, sergant CF, priežastis – *Pseudomonas aeruginosa*. 2012 m. infekcija nustatyta 23,1 proc. (n = 3), 2013 m. – 7,7 proc. (n = 1), 2014 m. – 8,3 proc. (n = 1), 2015–2017 m. – po 14,3 proc. (n = 2), 2018 m. – 25 proc. (n = 4), 2019 m. – 11,8 proc. (n = 2), 2020 m. – 9,5 proc. (n = 2), 2021 m. – 15,4 proc. (n = 4), 2022 m. – 30,8 proc. (n = 8), 2023 m. – 28,6 proc. (n = 8) pacientų (6 pav.).

Rečiau nustatyta *Burkholderia cepacia* sukelta infekcija. 2012 m. ji nustatyta 15,4 proc. (n = 2), 2013 m. – 23,1 proc. (n = 3), 2014 m. – 8,3 proc. (n = 1), 2015 m. – 14,3 proc. (n = 2), 2016–2017 m. – po 7,1 proc. (n = 1), 2018 m. – 6,3 proc. (n = 1), 2019 m. – 5,9 proc. (n = 1), 2020 m. – 9,5 proc. (n = 2), 2021 m. – 7,7 proc. (n = 2), 2022 m. – 11,5 proc. (n = 3), 2023 m. – 7,1 proc. (n = 2) pacientų (6 pav.).

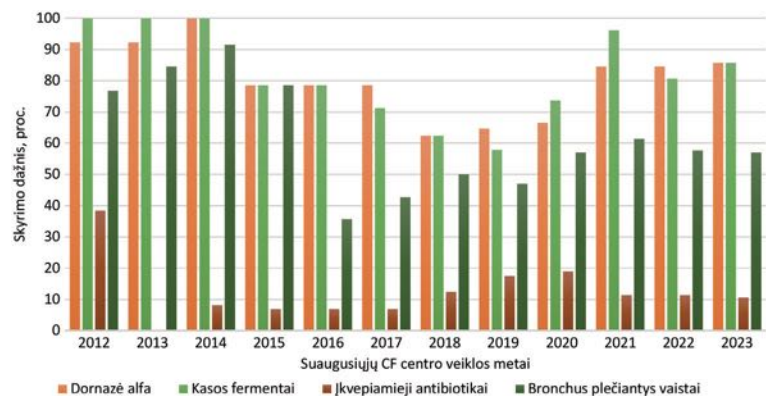
Nustatyti pavieniai lėtinės infekcijos atvejai, sukelti *Stenotrophomonas maltophilia* (2021 m. ir 2023 m. po vieną atvejį), *Achromobacter spp.* (2021–2022 m. – po vieną, 2023 m. – du atvejai). 1–3 pacientams kasmet nustatyti pavieniai *S. maltophilia* infekcijos atvejai, o nuo 2018 m. – pavieniai *H. influenzae* infekcijos atvejai.

Dažniausiai pacientams, sergantiems CF, skirtas medikamentinis gydymas – bronchų sekretų skystinanti dornazė alfa ir pakaitinė kasos fermentų terapija (7 pav.). 2012–2013 m. dornazė alfa buvo skiriama 92,3 proc. (n = 12), 2014 m. – 100 proc. (n = 12), 2015–2017 m. – po 78,6 proc. (n = 11), 2018 m. – 62,5 proc. (n = 10), 2019 m. – 64,7 proc. (n = 11), 2020 m. – 66,7 proc. (n = 14), 2021–2022 m. – po 84,6 proc. (n = 22), 2023 m. – 85,7 proc. (n = 24) pacientų. Pakaitinė kasos fermentų terapija 2012–2013 m. buvo skiriama 100 proc. (n = 13), 2014 m. – 100 proc. (n = 12), 2015–2016 m. – po 78,6 proc. (n = 11), 2017 m. – 71,4 proc. (n = 10), 2018 m. – 62,5 proc. (n = 10), 2019 m. – 57,9 proc. (n = 11), 2020 m. – 73,7 proc. (n = 14),



6 pav. 2012–2023 m. Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centro pacientų lėtinių kvėpavimo takų infekcijų sukėlėjų paplitimas

CF – cistinė fibrozė.



7 pav. 2012–2023 m. Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre dažniausiai taikytas medikamentinis gydymas

CF – cistinė fibrozė.

2021 m. – 96,2 proc. (n = 25), 2022 m. – 80,7 proc. (n = 21), 2023 m. – 85,7 proc. (n = 24) pacientų. Bronchus plečiantys vaistai 2012 m. buvo skirti 76,9 proc. (n = 10), 2013 m. – 84,6 proc. (n = 11), 2014 m. – 91,7 proc. (n = 11), 2015 m. – 78,6 proc. (n = 11), 2016 m. – 35,7 proc. (n = 5), 2017 m. – 42,8 proc. (n = 6), 2018 m. – 50,0 proc. (n = 8), 2019 m. – 47,1 proc. (n = 8), 2020 m. – 57,1 proc. (n = 12), 2021 m. – 61,5 proc. (n = 16), 2022 m. – 57,7 proc. (n = 15), 2023 m. – 57,1 proc. (n = 16) pacientų. Gydymas įkvepiamaisiais antibiotikais 2012 m. skirtas 28,5 proc. (n = 12), 2013 m. neskirtas nė vienam, 2014 m. – 8,3 proc. (n = 1), 2015–2017 m. – po 7,1 proc. (n = 1), 2018 m. – 12,5 proc. (n = 2), 2019 m. – 17,6 proc. (n = 3), 2020 m. – 19,0 proc. (n = 4), 2021–2022 m. – po 11,5 proc. (n = 3), 2023 m. – 10,7 proc. (n = 3). Protonų siurblio inhibitoriai (PPI) pradėti skirti nuo 2019 m. pavieniams pacientams: 2019 m. – 5,9 proc. (n = 1), 2020 m. – 9,5 proc. (n = 2), 2021 m. – 3,8 proc. (n = 1), 2022 m. – 19,2 proc. (n = 5), 2023 m. – 21,4 proc. (n = 6). Ursodeoksicholio rūgštis nuo 2018 m. skirta vienam pacientui, o nuo 2023 m. – dviem pacientams. CFTR modulatorius nuo 2022 m. vartojo tik viena pacientė (gydymas iki 2024 m. nebuvo kompensuojamas); šalutinio vaisto poveikio nestebėta. Be medikamentinio gydymo, pacientams

Moksliniai darbai ir apžvalgos

taip pat taikytos fizinės terapijos priemonės, kvėpavimo mankštos, konsultacijų metu pabrėžta kasdienio fizinio aktyvumo svarba. Tirtu laikotarpiu deguonies terapija kasmet buvo skiriama 1–3 pacientams, o nuo 2022 m. vienam pacientui pradėta taikyti neinvazinė ventiliacija teigiamu slėgiu.

Tiriamuoju laikotarpiu dažniausia CF komplikacija buvo bronhektazės – jos nustatytos 88,9 proc. pacientų (n = 34). Lėtinis sinusitas arba pansinusitas nustatytas 33,3 proc. (n = 12), kraujavimas iš kvėpavimo takų dokumentuotas 22,2 proc. (n = 8), pankreatitai – 11,1 proc. (n = 4), cukrinis diabetas, susijęs su CF – 11,1 proc. (n = 4), gastroezofaginio reflukso liga – 8,3 proc. (n = 3), savaiminis pneumotoraksas – 5,6 proc. (n = 2), bronchopulmoninė aspergiliozė – 2,8 proc. (n = 1) pacientų.

Tiriamuoju laikotarpiu mirė aštuoni pacientai: keturi vyrai (2013 m., 2016 m., 2021 m., 2022 m.) ir keturios moterys (2012 m., 2016 m., 2019 m., 2022 m.). Vidutinis mirusių pacientų amžius buvo 26,3 ± 4,8 metų. Visų jų mirties priežastis buvo ta pati – komplikuotos bakterinės infekcijos, sukėlusios progresuojantį kvėpavimo nepakankamumą (vienam pacientui taip pat pasireiškė kraujavimas iš kvėpavimo takų).

REZULTATŲ APTARIMAS

Remiantis išanalizuotais duomenimis, 2012–2023 m. Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre gydytų ir stebėtų pacientų skaičius padidėjo daugiau nei dukart. Centre gydoma šiek tiek daugiau vyrų nei moterų. Nors centre vis dažniau gydomi ir stebimi jauni, ką tik pilnametystės sulaukę pacientai, bendras gydomų asmenų vidutinis amžius vis tiek didėja. Daugeliui pacientų CF diagnozė nustatyta vaikystėje (iki 18 metų). Visiems pacientams liga patvirtina genetiniais tyrimais. Dažniausiai nustatytas CFTR geno patogeninis variantas – $\Delta F508$. Pusei pacientų diagnozė patvirtinta papildomai nustatytus padidėjusią chloridų koncentraciją prakaitu. Tiriamuoju laikotarpiu išlaikyta stabili pacientų plaučių funkcija bei KMI. Daugumai pacientų nustatyta sutrikusi kasos egzokrininė funkcija, vertinant sumažėjusį kasos elastazės kiekį išmatose (iki 200 $\mu\text{g/g}$). Ligos paūmėjimo metu fiksuotas dažnėjantis hospitalizacijų skaičius. Dažniausiai nustatytos lėtinės kvėpavimo takų infekcijos buvo sukeltos *S. aureus* ir *P. aeruginosa*. Visais atvejais nustatytas *S. aureus* buvo jautrus meticilinui. Retesni lėtinių infekcijų sukėlėjai – *B. cepacia*, *S. maltophilia*, *Achromobacter* spp., *H. influenzae*. Beveik visiems pacientams skirtas medikamentinis gydymas dornaze alfa, pakaitinė kasos fermentų terapija, daugeliui – bronchus plečiantys vaistai. Rečiau skirtas medikamentinis gydymas PPI, įkvepiamaisiais antibiotikais, ursodeoksicholio rūgštimi, CFTR modulatoriais. Daugumai pacientų nustatytos su CF susijusios komplikacijos, dažniausia jų – bronhektazės, rečiau – lėtiniai sinusitai, kraujo atkosėjimas.

Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centro pacientų duomenys buvo palyginti su kitų šalių, dalyvaujančių ECFSPR veikloje, rezultatais. Naujausia prieinama ECFSPR ataskaita publikuota 2022 m.; joje pateikiami 39 Europos šalių bei daugiau kaip 54 tūkst. CF sergančių asmenų duomenys. Daugelyje kitų Europos šalių, kaip ir Lietuvoje, registruota kiek daugiau sergančių vyrų nei moterų. Daugiausia CF sergančių vyrų gyvena Armėnijoje, Kipre, Makedonijoje, Airijoje. Pagal šį rodiklį Lietuva užima 10-ąją vietą [14]. Nors CFTR geno patogeniniai variantai, kurie nulemia CF, vienodai būdingi tiek vyrams, tiek moterims, tačiau mokslinėje literatūroje pažymima, kad didesni vyrų skaičių gali lemti didesnis moterų mirtingumas. Jų CF eiga įprastai yra sunkesnė, o tai siejama su anatominiiais savitumais (siauresni kvėpavimo takai, mažesnis plaučių tūris), galimu hormoniniu poveikiu (manoma, kad moteriški lytiniai hormonai gali silpninti mukociliarinį klirensą ir slopinti imuninį atsaką infekcijų metu) [8]. Taip pat moterimis CF diagnozė dažniau nustatoma vėliau nei vyrams, o tai gali būti susiję su vėlesniu kvėpavimo takų sutrikimų atsiradimu, nors tikslios šio vėlavimo priežastys vis dar nėra iki galo žinomos [9].

Lietuvoje CF diagnozė nustatoma palyginti vėlai. Remiantis 2022 m. duomenimis, pagal vėlyvą ligos nustatymo amžių Lietuva užima antrą vietą po Gruzijos. Be to, Lietuvoje nustatoma mažiausiai CF atvejų pacientams iki 3 mėn. amžiaus. Tikėtina, kad šis rodiklis susijęs su tuo, jog visuotinė naujagimių patikra dėl CF Lietuvoje pradėta tik 2023 m., o 2022 m. duomenimis, Europoje ji buvo vykdoma 30 šalių, iš kurių 26 turėjo nacionalines patikros programas. Ankstyva diagnostika leidžia greičiau pradėti tinkamą pacientų priežiūrą ir gydymą [10].

Mokslinėje literatūroje teigiama, kad dažniausiai nustatomas CFTR geno patogeninis variantas yra $\Delta F508$, kuris labiausiai paplitęs Europoje, kiek mažiau – Afrikos ir Azijos šalyse [11]. 2022 m. duomenimis, Lietuvoje, kaip ir daugelyje kitų ESFSPR veikloje dalyvaujančių šalių, dažniausiai nustatytas CFTR geno patogeninis variantas $\Delta F508$ (apie 80 proc. sergančiųjų). Bendras $\Delta F508$ homozigotų ir heterozigotų pasiskirstymas Europoje yra panašus, tačiau tarp šalių fiksuojami reikšmingi skirtumai: daugiausia homozigotų stebima Danijoje, Albanijoje, Kroatijoje, Latvijoje, o daugiausia heterozigotų – Ukrainoje, Estijoje, Norvegijoje, Italijoje [14]. Kitų CFTR geno patogeninių variantų paplitimas taip pat skiriasi priklausomai nuo šalies arba etninių grupių. Lietuvoje dažniau nei kitur nustatomi R553X ir 3849+10kbC→T variantai, tačiau šio reiškinio priežastys ir dėsningumai dar nėra iki galo ištirti [7, 12].

Tiriamuoju laikotarpiu pacientų kvėpavimo funkcija, vertinama pagal FEV₁, išliko stabili. Vis dėlto 2022 m. duomenys rodo, kad Lietuvoje beveik 60 proc. pacientų FEV₁ rodiklis siekė 40–80 proc. norminio dydžio, o

Europos vidurkis – apie 20 proc. pacientų, kurių FEV₁ rodikliai pateko į šį intervalą. Tais pačiais metais Lietuvoje nebuvo registruota pacientų, kurių FEV₁ nesiekė 40 proc. norminio dydžio, o daugiausia tokių atvejų užfiksuota Moldovoje ir Bulgarijoje [14].

Tiriamuoju laikotarpiu Suaugusiųjų cistinės fibrozės centro pacientų KMI išliko stabilus, tačiau daliai pacientų nustatytas per mažas kūno svoris (KMI nesiekė 20 kg/m²). Remiantis 2022 m. ECFSPR duomenimis, Lietuvoje daugiau kaip pusei pacientų nustatytas per mažas kūno svoris; panašus pasiskirstymas stebėtas tarp vyrų ir moterų. Prastesni rezultatai fiksuoti tik Bulgarijoje, Ukrainoje ir Serbijoje [14]. Didėsnis KMI siejamas su palankesne ligos eiga – ypač su retesniais ligos paūmėjimais bei geresne plaučių funkcija [13]. Mažas KMI dažnai susijęs su sutrikusia kasos egzokrinine funkcija, dėl kurios blogai pasisavinamos maistinės medžiagos, ypač riebalai, taip pat su padidėjusiu energijos poreikiu dėl nuolatinių lėtinių infekcijų [13]. Prastesnė mitybos būklė ir plaučių funkcija Lietuvoje gali būti susijusi su ribotu gydymo prieinamumu, pvz., CFTR moduliatorių kompensavimas šalyje pradėtas tik 2024 m. Šalyse, kuriose šis gydymas netaikomas, stebimi panašūs KMI ir plaučių funkcijos rodikliai. Literatūros duomenimis, CFTR moduliatorių vartojimas reikšmingai pagerina tiek KMI, tiek kvėpavimo funkciją [15, 16].

Pacientams, sergantiems CF, būdingos kvėpavimo takų infekcijos, kurias dažniausiai sukelia *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* [17]. 2022 m. ECFSPR duomenimis, dažniausi infekcijų sukėlėjai Europoje taip pat buvo *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, Lietuvoje – *S. aureus*, *P. aeruginosa*, o *H. influenzae* nustatyta tik pavieniais atvejais, dažniausiai ne kaip lėtinių infekcijų priežastis [14]. Vertinant Europos šalių duomenis, pastebėta, kad *S. aureus* infekcijos dažniau nustatomos vaikystėje, o *P. aeruginosa* tampa vyraujančiu sukėlėju suaugus. Lėtinė *P. aeruginosa* infekcija siejama su dažnesnėmis ir sunkesnėmis CF komplikacijomis bei prastesne plaučių funkcija [20]. ECFSPR duomenimis, per pastarąjį dešimtmetį daugelyje Europos šalių žymiai sumažėjo *P. aeruginosa* sukeltų infekcijų paplitimas visose amžiaus grupėse, o tai siejama su gerėjančia pacientų sveikatos priežiūra [14, 21]. Lietuvoje, palyginti su kitomis ECFSPR šalimis, nustatyta daugiau *B. cepacia* bei *S. maltophilia* sukeltų infekcijų atvejų. *B. cepacia* sukeltoms infekcijoms būdinga sunki eiga, dažnas gydymo neveiksmingumas, didėsnis hospitalizacijų poreikis ir mirtinos baigtys [18, 19].

Kasos funkcijai vertinti tiriama kasos elastazės kiekis išmatose, tačiau tik nedaugelyje šalių šie duomenys pateikiami ECFSPR. Šio registro analizėse sutrikusiai kasos funkcijai vertinti pasirinktas alternatyvus rodiklis – pacientų, kuriems skiriama pakaitinė kasos fermentų terapija, skaičius. 2022 m. duomenimis, ECFSPR šalyse beveik 80 proc. pacientų buvo skiriama

pakaitinė kasos fermentų terapija. Pagal šio gydymo skyrimo dažnį Lietuva užima 11-ąją vietą [14].

Dažniausiai CF gydyti skiriama dornazė alfa. Analiuojamu laikotarpiu Lietuvoje šis vaistas buvo skirtas 62,5–100 proc. pacientų. 2022 m. duomenimis, Lietuva buvo viena iš šalių, kuriose šis gydymas taikomas dažniausiai, kartu su Latvija, Makedonija, Vengrija ir Rumunija [14]. Dornazė alfa mažina kvėpavimo takų sekreto klampumą, gerina mukociliarinį klirensą, todėl padeda sumažinti ligos paūmėjimų dažnį ir gerina kvėpavimo funkciją. Dėl šių priežasčių šis vaistas yra vienas dažniausiai skiriamų pacientams, sergantiems CF [23, 24].

Bronchus plečiantys vaistai taip pat dažnai skiriami CF gydyti, nors jų skyrimo dažnis skirtingose šalyse skiriasi. Dažniausiai šie vaistai skiriami Serbijoje, Latvijoje, Makedonijoje, Austrijoje, Lenkijoje, rečiausiai – Moldovoje, Slovėnijoje, Rumunijoje. Lietuvoje jie skiriami kiek daugiau nei pusei pacientų, sergančių CF [14]. Bronchus plečiantys vaistai įprastai skiriami esant bronchų obstrukcijai. Manoma, kad jie padeda lengvinti CF simptomus, mažinti bronchų spazmus, gerinti FEV₁ (proc.) bei didinti kitų įkvepiamųjų medikamentų veiksmingumą, gerindami kvėpavimo takų praeinamumą [25].

Lietuvoje įkvepiamieji antibiotikai skiriami santykinai retai – jų paskiriama mažiau nei penktadaliui pacientų. Panaši situacija stebima ir Slovėnijoje, Švedijoje bei Islandijoje, kur šie vaistai taip pat skiriami tik nedidelei pacientų daliai. Dažniausiai šie antibiotikai skiriami Moldovoje, Makedonijoje, Ukrainoje, Latvijoje. Įkvepiamieji antibiotikai įprastai skiriami sergantiesiems lėtinėmis kvėpavimo takų infekcijomis. Literatūros duomenimis, jie gali pagerinti plaučių funkciją, palengvinti simptomus, sumažinti paūmėjimų dažnį bei pagerinti gyvenimo kokybę, nors reikšmingos įtakos išgyvenamumui nedaro [26].

Lietuvoje, kaip ir Norvegijoje, ursodeoksicholio rūgštis skiriama rečiausiai. Dažniausiai šis vaistas skiriamas Ukrainoje, Makedonijoje, Lenkijoje ir Slovakijoje [14]. Šis gydymas įprastai taikomas pacientams, sergantiems su CF susijusiomis kepenų ligomis, todėl jo skyrimo dažnis gali būti susijęs su tokių komplikacijų paplitimu skirtingose šalyse. Manoma, kad ursodeoksicholio rūgštis gerina kepenų funkciją ir mažina uždegiminių procesų sukeltus struktūrinius kepenų pažeidimus [27, 28].

ECFSPR nepateikia duomenų apie dažniausias CF komplikacijas skirtingose šalyse, tačiau mokslinėje literatūroje jos dažniausiai klasifikuojamos pagal pažeistą organizmo sistemą. Kvėpavimo sistemos komplikacijos apima bronchektazes, kraujo atkosėjimą, pneumotoraksą, plautinę hipertenziją, alerginę bronchopulmoninę aspergiliozę; virškinimo sistemos komplikacijos – egzokrininės kasos funkcijos nepakankamumą, ūminius ir lėtinius pankreatitus, gastroezofaginio reflukso ligą, įvairius kepenų pažeidimus. Taip pat nurodomos kitos dažnos komplikacijos: su

Moksliniai darbai ir apžvalgos

CF susijęs cukrinis diabetas, osteoporozė, druskos netekimo sindromas, nevaisingumas ir širdies nepakankamumas. Komplikacijų dažnis ir jų pasiskirstymas skirtingose šalyse yra nevienodas [1, 22]. Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre dažniausiai nustatyta komplikacija – bronhektazės, kitos dažnos komplikacijos – kraujo atkosėjimas, lėtinis polisinusitas, sinusitas, pankreatitas, cukrinis diabetas, susijęs su CF.

Vienas šios analizės apribojimų – ji apima tik suaugusių pacientų, sergančių CF, duomenis, todėl neatspindi visos sergančiųjų Lietuvoje situacijos. Tiriamuoju laikotarpiu ne visi rodikliai buvo tirti arba užfiksuoti pacientų ligos istorijose. Be to, kai kurie rodikliai (pvz., ligos paūmėjimų dažnis, kasos elastazės kiekis išmatose, CF komplikacijos) nėra pateikiami ir kitų ECFSPR dalyvaujančių šalių duomenų bazėse, todėl ne visus juos galima objektyviai įvertinti ir palyginti.

APIBENDRINIMAS

2012–2023 m. Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre nuosekliai didėjo tiek pacientų skaičius, tiek vidutinis jų amžius, per šį laikotarpį gydymą pradėjo ir nemažai ką tik pilnametystės sulaukusių jaunu pacientų. Visiems pacientams CF diagnozė patvirtinta genetiniais tyrimais, daugumai nustatytas CFTR geno $\Delta F508$ patogeninis variantas. Vis dėlto Lietuvoje CF diagnozė nustatoma palyginti vėlai, taip pat daugiau pacientų pasižymi per mažu kūno svoriu ir prastesne plaučių funkcija nei kitose ECFSPR dalyvaujančiose šalyse. Tikimasi, kad ankstyva diagnostika (nuo 2023 m. Lietuvoje pradėta visuotinė naujagimių patikra dėl CF), gerėjantis gydymo prieinamumas (nuo 2024 m. Lietuvoje pradėta kompensuoti CFTR moduliatorių terapija) bei daugiadalykės komandos pacientų priežiūra reikšmingai prisidės prie didėjančio sergančiųjų amžiaus vidurkio, mažėjančio komplikacijų dažnio ir gerėjančios gyvenimo kokybės ateityje.

Gauta 2025 04 10
Priimta 2025 05 01

LITERATŪRA

1. Kalinauskaitė-Žukauskė V, Misevičienė V, Ugenskienė R, Vitkauskienė A, Žvirblienė A, Rokaitė R, ir kt. Cistinė fibrozė. Mokomoji knyga. UAB „Vitaie Litera“, Kaunas, 2022: 171 p.
2. Jia S, Taylor-Cousar JL. Cystic fibrosis modulator therapies. *Annu Rev Med.* 2023; 74:413–26.
3. Keiser NW, Birket SE, Evans IA, Tyler SR, Crooke AK, Sun X, et al. Defective innate immunity and hyperinflammation in newborn cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-knockout ferret lungs. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2015; 52(6):683–94.
4. Yu E, Sankari A, Sharma S. Cystic fibrosis. [Updated 2024 Dec 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493206/>. Date last accessed: March 10, 2025.
5. Barry PJ, Simmonds NJ. Diagnosing cystic fibrosis in adults. *Semin Respir Crit Care Med.* 2023; 44(2):242–51.
6. McBennett KA, Davis PB, Konstan MW. Increasing life expectancy in cystic fibrosis: advances and challenges. *Pediatr Pulmonol.* 2022; 57(1):S5–12.
7. Kalinauskaitė-Žukauskė V, Malakauskas K. Sergančiųjų cistine fibroze 2014–2017 metų klinikinių duomenų analizė. Suaugusiųjų cistinės fibrozės centro patirtis. *Pulmonologija ir alergologija,* 2019; 3(2):46–53.
8. Lam GY, Goodwin J, Wilcox PG, Quon BS. Sex disparities in cystic fibrosis: review on the effect of female sex hormones on lung pathophysiology and outcomes. *ERJ Open Res.* 2021; 7(1):00475–2020.
9. Keogh RH, Szczesniak R, Taylor-Robinson D, Bilton D. Up-to-date and projected estimates of survival for people with cystic fibrosis using baseline characteristics: a longitudinal study using UK patient registry data. *J Cyst Fibros.* 2018; 17(2):218–27.
10. Munck A, Berger DO, Southern KW, Carducci C, de Winter-de Groot KM, Gartner S, et al. European survey of newborn bloodspot screening for CF: opportunity to address challenges and improve performance. *J Cyst Fibros.* 2023; 22(3):484–95.
11. De Boeck K, Zolin A, Cuppens H, Olesen HV, Viviani L. The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2014; 13(4):403–9.
12. Mondejar-Lopez P, Zolin A, Garcia-Marcos PW, Pastor-Vivero MD, Rosa-Silvestre M, de Asis Sanchez-Martinez E, et al. Geographic distribution and phenotype of European people with cystic fibrosis carrying A1006E mutation. *Respir Med.* 2022; 192:106736.
13. Nagy R, Gede N, Ocskay K, Dobai BM, Abada A, Vereczkei Z, et al. Association of body mass index with clinical outcomes in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022; 5(3):e220740.
14. Cys E. Annual data report [Internet]. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2022_vs1.0_ECF-SPR_20250130.pdf. Date last accessed: March 10, 2025.
15. Caley LR, Jarosz-Griffiths HH, Smith L, Gale L, Barrett J, Kinsey L, et al. Body mass index and nutritional intake following elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor modulator therapy in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2023; 22(6):1002–1009.
16. Bass R, Alvarez JA. Nutritional status in the era of highly effective CFTR modulators. *Pediatr Pulmonol.* 2024; 59(1):S6–6.
17. Cigana C, Bianconi I, Baldan R, De Simone M, Riva C, Sipiione B, et al. Staphylococcus aureus impacts Pseudomonas aeruginosa chronic respiratory disease in murine models. *J Infect Dis.* 2018; 217(6):933–42.
18. Carlos J, Rafael V. Burkholderia cepacia complex in cystic fibrosis: critical gaps in diagnosis and therapy. *Ann Med.* 2024; 56(1):2307503.
19. Terlizzi V, Tomaselli M, Giacomini G, Dalpiaz I, Chiappini E. Stenotrophomonas maltophilia in people with cystic fibrosis: a systematic review of prevalence, risk factors and management. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2023; 42(11):1285–96.
20. Pittman JE, Calloway EH, Kiser M, Yeatts J, Davis SD, Drumm ML, et al. Age of Pseudomonas aeruginosa acquisition and subsequent severity of cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 2011; 46(5):497–504.
21. Salsgiver EL, Fink AK, Knapp EA, LiPuma JJ, Olivier KN, Marshall BC, et al. Changing epidemiology of the respiratory bacteriology of patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2016; 149(2):390–400.
22. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2015; 1:15010.
23. Terlizzi V, Castellani C, Taccetti G, Ferrari B. Dornase alfa in cystic fibrosis: indications, comparative studies and effects on lung clearance index. *Ital J Pediatr.* 2022; 48(1):141.
24. Dornase alfa, an inhaled drug, for treating lung disease in cystic fibrosis [Internet]. [www.cochrane.org](https://www.cochrane.org/CD001127/CF_dornase-alfa-inhaled-drug-treating-lung-disease-cystic-fibrosis). Available at: https://www.cochrane.org/CD001127/CF_dornase-alfa-inhaled-drug-treating-lung-disease-cystic-fibrosis. Date last accessed: April 05, 2025.
25. Halfhide C, Evans HJ, Couriel J. Inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (4):CD003428.
26. Smith S, Rowbotham NJ. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022; 11(11):CD001021.
27. van der Feen C, van der Doef HPJ, van der Ent CK, Houwen RHJ. Ursodeoxycholic acid treatment is associated with improvement of liver stiffness in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2016; 15(6):834–8.
28. Stauffer K. Current treatment options for cystic fibrosis-related liver disease. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(22):8586.