

CISTINĖ FIBROZĖ

Martynas Judickas, Emilija Jonaitytė, Dainius Misevičius

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: cistinė fibrozė, cistinės fibrozės diagnostika, cistinės fibrozės gydymas.

Santrauka

Cistinė fibrozė yra pavojingas gyvybei monogeninis sutrikimas, charakterizuojamas kaip lėtinis kvėpavimo takų ir virškinamojo trakto pažeidimas. Cistinė fibrozė dažniausiai pasireiškia naujagimiams. Daugėja duomenų, įrodančių organizmo pokyčių pradžią gimdoje. Progresuojantis plaučių pažeidimas yra daugumos sergančiųjų mirties priežastis. Pasiiektas didelis proveržis, aiškinantis cistinės fibrozės patogenezę molekuliniam lygmenyje, tačiau dar nepakankamai suvokiamos priežastys, sukeliančios kvėpavimo ir kitų sistemų pažeidimus. Tyrimo tikslas – gauti naujos informacijos apie cistinės fibrozės aktualumą, sergančiųjų sunkumus ir gydymo perspektyvas. Atlikta sisteminė mokslinės literatūros apžvalga. Peržiūrėta daugiau kaip 150 publikacijų, analizei atrinktos 33 publikacijos, paskelbtos ne vėliau nei prieš 10 metų ir išanalizuotas jų turinys. Straipsnyje pateikiama šiuolaikinių mokslo žinių apie cistinę fibrozę ir jos kilmę, ligai būdingą kliniką, diagnostikos galimybes bei sunkumus, šiuo metu prieinamą gydymą ir ateities perspektyvas. Tyrimo rezultatai atskleidė, kad nauji cistinės fibrozės gydymo pasiekimai įgalino pristabdyti ligos progresavimą ir padidino pacientų išgyvenamumą iki 40 metų, tad toliau tobulinamos esamos bei ieškoma naujų terapinių šios retos ligos pirminės prevencijos priemonių ir gydymo galimybių.

Įvadas

Cistinė fibrozė (toliau – CF) yra autosominiu recesyviniu (toliau – AR) būdu paveldima liga, kuria dažniausiai serga Kaukazo gyventojai [1]. Europoje ši liga diagnozuojama 1 iš 2000-3000 tūkstančių naujagimių, JAV – 1 iš 3500 naujagimių [2]. Iš viso pasaulyje CF serga apie 80000 žmonių [3]. Lietuvoje CF serga apie 100 vaikų. Liga pažeidžia daugelį organų sistemų. Pirmiausia atsiranda kvėpavimo takų (toliau – KT), virškinimo sistemos, reprodukcinės sistemos, kasos ir

prakaito liaukų pažeidimai [4]. Kai kuriose pasaulio šalyse, pvz., Australijoje, Jungtinėje Karalystėje, Ispanijoje ir Vokietijoje, ankstyvoji CF diagnostika užtikrinama atliekant visuotinį naujagimių tikrinimą [5,6]. Lietuvoje šis metodas dar nėra taikomas. Patobulėjęs gydymas specialiuose gydymo centruose, efektyvus antibiotikų vartojimas laipsniškai ir pastoviai prailgino sergančiųjų CF gyvenimo trukmę [7]. Šiuo metu išgyvenamumas siekia apie 40 metų [1]. Naujesnių, saugesnių ir dar efektyvesnių vaistų, orientuotų į ligos priežastį, o ne į pasekmes, paieškos tęsiasi. Individualus gydymas, paremtas paciento klinika ir specifiniu genotipu, yra tyrimų ir naujų vaistų kūrimo ateities pagrindas.

Tyrimo tikslas – gauti naujos informacijos apie cistinės fibrozės aktualumą, sergančiųjų sunkumus ir gydymo perspektyvas.

Tyrimo medžiaga ir metodai

ELiteratūros paieška atlikta mokslinėse elektroninėse PubMed, ScienceDirect, UpToDate ir kitose duomenų bazėse. Duomenų analizei naudoti visateksčiai straipsniai, kurių pavadinimas, santrauka ar raktažodžiai atitiko sisteminės apžvalgos tikslą. Analizuotos publikacijos anglų kalba, pasirodžiusios ne vėliau nei prieš 10 metų. Peržiūrėta daugiau kaip 150, analizei atrinktos ir išanalizuotos 33 publikacijos. Straipsnyje pateikiami apibendrinti sisteminės jų turinio analizės rezultatai.

Rezultatai ir jų aptarimas

Cistinės fibrozės patogenezė. CF diagnozė nustatoma, kai randamas genetiškai ir (arba) funkciškai sutrikęs CF transmembraninį laidumą reguliuojantis baltymas (CFTR) [8]. CFTR baltymą koduojantis genas randamas 7 chromosomos ilgajame petyje [4]. Šiuo metu žinoma apie 2000 įvairių mutacijų, galinčių sukelti CFTR geno mutaciją [8]. Apie 70 proc. visų randamų mutacijų sudaro fenilalanino delecija (Phe508de) [1,3]. CFTR yra membraninis baltymas epitelio ląstelėse, reguliuojantis chloro ir natrio jonų pernešimą į apikalinę membraną [3,4,8]. CFTR jonų kanalas randamas KT epitelio ląstelėse, seilių liaukose, kasoje, kepenyse, prakaito liaukose ir reprodukcinės sistemos epitelyje [1].

Dėl CFTR baltymo mutacijų gaminamas didelio klampumo sekretas plaučiuose ir kituose organuose [1]. Plaučiuose tai sukelia bronchų obstrukciją ir lėtinį uždegimą. Dėl didelio oksidantų ir proteazių kiekio, pakinta plaučių struktūra. Sumažėjęs mukociliarinis klirensas bronchuose ir pakitęs sekretas didina bakterijų galimybę kolonizuoti KT [3,9].

Cistinės fibrozės klinika. Ligos klinika kinta priklausomai nuo CFTR geno mutacijos ir individualių organizmo veiksnių [8,10]. Dažniausiai CF vaikams pasireiškia KT simptomais, mekoniniu žarnų nepraeinamumu ir amžiui neadekvačia kūno mase. Suaugusiesiems – virškinimo sistemos simptomais, 3 tipo cukriniu diabetu ir nevaisingumu [8].

KT pažeidimas yra svarbiausia sergamumo ir mirštamumo nuo CF priežastis [1]. Lėtinis plaučių uždegimas ir fibrozė pasireiškia 99 proc. sergančiųjų CF [10]. Sutrikusios kvėpavimo sistemos simptomai yra pirmieji CF požymiai 45 proc. kūdikių ir vaikų [8]. Nuolatinis KT uždegimas, gleivių kamščiai ir bakterinė infekcija lemia smulkiųjų bronchų obstrukcijos ir bronhektazių išsivystymą [5]. Dažniausi sergančiųjų CF skundai yra kosulys ir pagausėjęs skrepliavimas. Šių pacientų plaučių pakitimai radiologiniuose vaizduose stebimi ilgiau nei 3 mėn., o bakteriologiniai pasėliai gali būti nuolatos teigiami. Dažniausios bakterijos, kolonizuojančios KT, yra *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*. Ligos paūmėjimui būdingas padažnėjęs kosulys ir skrepliavimas, blogėjanti plaučių funkcija, kartais karščiavimas [10]. Kvėpavimo funkcija tikrinama atliekant spirometriją. Jos metu randami plaučių obstrukcijos požymiai [8]. Geriausią prognostinę reikšmę turi forsuoto iškvėpimo tūris per 1 sekundę (toliau – FEV₁) [11]. Ligos eigoje, tarp 10 ir 30 metų, kasmet prarandama po 2,3 proc. FEV₁ numatomos reikšmės. Plaučių funkcijos blogėjimas pradedamas jausti, kai FEV₁ <40 procentų. Progresuojantis kvėpavimo funkcijos nepakankamumas yra 77 proc. pacientų mirties priežastis [10].

Apie 90 proc. sergančiųjų CF yra kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas. Dažniausiai jis pastebimas pirmaisiais gyvenimo metais. Kasos funkcijos nepakankamumas pasireiškia steatorėja, lėtine malabsorbcija, pilvo skausmais, riebaluose tirpiųjų vitaminų nepakankamu pasisavinimu, kūno masės mažėjimu, vaikams būdingas sulėtėjęs augimas [4,9,10]. K vitamino malabsorbcija pasireiškia koagulopatijomis, D vitamino – rachitu [4]. Kūdikiams sunkus kasos nepakankamumas sukelia hipoproteinemiją, edemas, elektrolitų disbalansą ir anemiją. Pacientams, kurių kasos funkcija pakankama, didesnė ūminio ir lėtinio pankreatito rizika [4]. Kasos pažeidimas, sergant CF, reikalingas visą gyvenimą trunkančios pakaitinės fermentų terapijos. Reikalinga didelio kaloringumo, su dideliu riebalų kiekiu dieta, riebaluose tirpiųjų vitaminų papildai [10]. Pakenkiama ir endokrininė kasos funkcija, dėl kurios išsivysto 3 tipo cukrinis diabetas.

Apie 20 proc. naujagimių pirmasis CF simptomas yra mekoninis žarnų nepraeinamumas, o paauglių ir suaugusiųjų (15%) – distalinės žarnyno obstrukcijos sindromas [4]. Visi vaikai, kuriems pasireiškia mekoninis žarnų nepraeinamumas, žarnų apsisukimo simptomai, turėtų būti tikrinami dėl galimos CF [10]. Kiti simptomai, pasireiškiantys dėl virškinamojo trakto pažeidimo, yra gastroezofaginis refluksas, sulėtėjęs virškinimas plonajame žarnyne, sulėtėjusi storųjų žarnų motorika ir obstipacijos. Dėl pakitusios tulžies rūgščių sudėties, formuojasi tulžies akmenys. Prasidėjus intrahepatinio tulžies latako obstrukcijai, išsivysto kepenų cirozė, portalinė hipertenzija [4]. Dažniausios CF komplikacijos yra per maža kūno masė, riebaluose tirpiųjų vitaminų trukūmas, mekoninis žarnų nepraeinamumas, distalinis žarnų obstrukcijos sindromas, raumenų skausmai ir artralgija, vyrams nevaisingumas, moterims – sumažėjęs vaisingumas, sinusitas, 3 tipo cukrinis diabetas, lėtinės kepenų ligos, sumažėjęs kaulų mineralinis tankis [11].

Cistinės fibrozės diagnostika. Daugumos pacientų CF diagnostika nesudėtinga, nes aiški klinikinė ligos išraiška (lėtinis kvėpavimo ar (ir) virškinimo sistemos sutrikimas), chloro koncentracija prakaitu > 60 mmol/l, nustatomos 2 CFTR geno mutacijos [12]. Tik mažiau nei 5 proc. sergančiųjų CF, kurių didžioji dalis yra vidutinio ar riboto fenotipo, diagnostikos procesas sudėtingesnis [12]. Šių pacientų prakaito tyrimo rezultatai yra tarpiniai, nustatomos mažiau nei 2 CF sukeliančios mutacijos, arba abu šie kriterijai kartu. Pastarieji pacientai turėtų būti siunčiami į specializuotuosius centrus, kuriuose yra galimybė atlikti tokius biologinius tyrimus CFTR funkcijai įvertinti kaip nosies epitelio biologinių potencialų skirtumo išmatavimas (toliau – NPD) ar žarnyno srovės matavimo testas (toliau – ICM) [13].

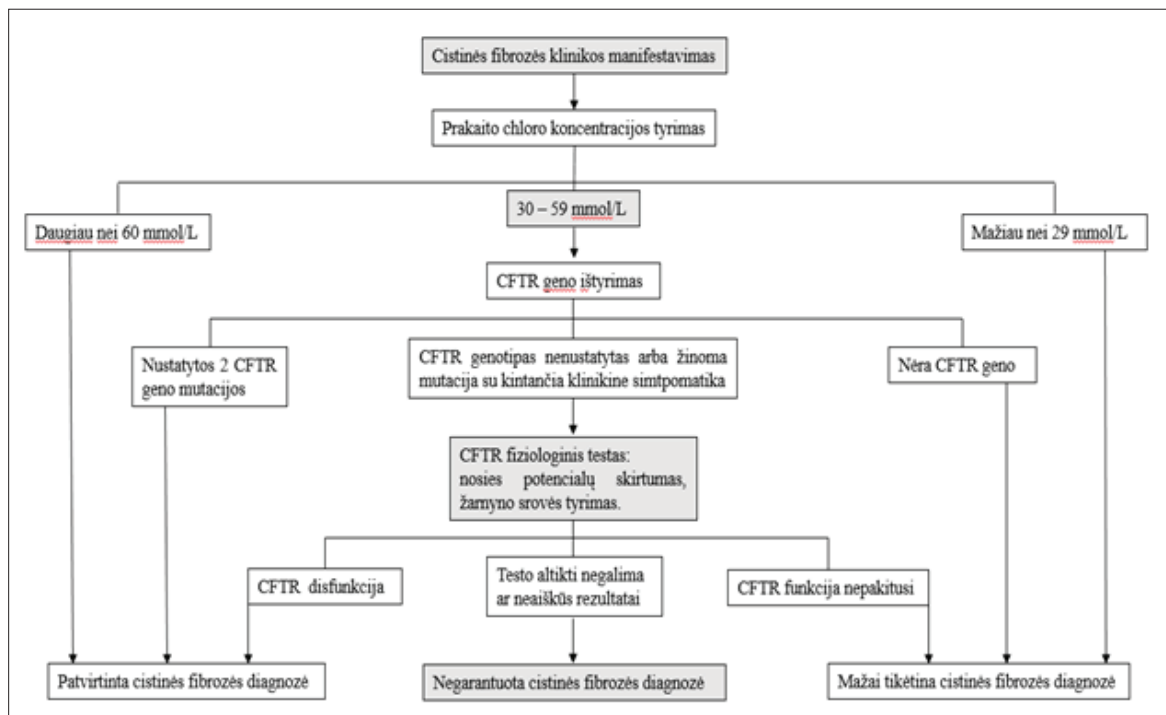
Daugelyje šalių atliekamai visuotiniai naujagimių CF tyrimai. Esant teigiamiems šių tyrimų rezultatams, naujagimio CF diagnozei patvirtinti turi būti atliktas chloro koncentracijos prakaitu tyrimas (chloro koncentracija >60mmol/l) [14]. Visose visuotinių tyrimų programose pirmosios eilės tyrimas – imunoreaktyvaus tripsinogeno (toliau – IRT), pankreatinės pažeidimo žymenų kiekio nustatymas naujagimio kraujo laše iš kulno [14]. IRT kiekis gali būti padidėjęs ir dėl kitų priežasčių, tokių kaip perinatalinis stresas, kritinės būklės ar CFTR mutacijos nešiojimas, todėl naudojami ir antrosios eilės visuotinių tyrimų testai [14]. Pastarieji testai varijuoja tarp skirtingų programų ir gali būti CFTR mutacijos analizė, pankreato-asociacinio baltymo nustatymas ar pakartotinis IRT tyrimas [15]. Naujagimių tyrimas naudingiausias, jei diagnozė patvirtinama anksti, siekta iki 2 mėnesių. Naujagimiai, kuriems CF buvo nustatyta ir pradėta kompleksiskai gydyti pirmąjį gyvenimo mėnesį, patyrė mažiau komplikacijų, nei kūdikiai ar ankstyvojo amžiaus vaikai,

pradėti gydyti tik 12-14 gyvenimo mėnesių. Naujagimiams stebėtas mažesnis KT uždegimas, mažiau pakitusi plaučių struktūra, pagerėjusi plaučių funkcija ir augimas, retesnė *Pseudomonas aeruginosa* kolonizacija ir hospitalizacija [16]. Europos Sąjungos cistinės fibrozės organizacijos 2017 m. duomenimis, vidutinis pacientų amžius nustatant CF diagnozę yra 5 mėnesiai [17]. Vis dėlto, kai kuriems kūdikiams netgi nuo 1 iki 2 mėnesių jau pasireiškia ligos simptomai [18]. Gydytojai turėtų įtarti galimą CF diagnozę, jei vaikams ar suaugusiesiems kartojasi KT infekcijos, ypač kai kartu būna ir malabsorbcinių sutrikimų. Tai patys dažniausi simptomai, ypač tose šalyse, kuriose neatliekamas visuotinis naujagimių tyrimas [12]. CF simptomų sąrašas yra kur kas ilgesnis ir aprėpia druskos netekimo sindromus (dehidrataciją ir elektrolitų pusiausvyros sutrikimus), vyrų nevaisingumą dėl azospermijos ar sėklinio latako nebuvimo, virškinamojo trakto obstrukciją, kepenų ligas, pankreatitą ir kitas [11].

Patikimiausias ir plačiausiai naudojamas CF diagnostikos testas yra chloro koncentracijos prakaitu nustatymas [19]. Dėl sutrikusios chloro reabsorbcijos, žmonių, sergančių CF, chloro koncentracija prakaitu būna gerokai padidėjusi. CF diagnozę patvirtinama, kai Cl koncentracija prakaitu yra ≥ 60 mmol/l, o jei rezultatas ≤ 29 mmol/l – CF mažai tikėtina (1 pav.) [20]. Jeigu tyrimo rezultatai yra tarpiniai, atliekama

papildoma CFTR genetinė analizė. Esant 2 CFTR geno mutacijoms ir ribinei chloro koncentracijai prakaitu, CF diagnozę patvirtinama. Jei yra klinikinių požymių, bet nerandamos CFTR geno mutacijos, CF diagnozės atmeti negalima. Tai rodo, kad chloro koncentracijos prakaitu tyrimas yra jautresnis, nei CFTR geno mutacijos nustatymas [21]. Jeigu genetinė analizė neapibrėžia CFTR genotipo, atliekami kiti biologiniai tyrimai CFTR baltymo funkcijai įvertinti – NPD ir ICM. Abu šie tyrimai standartizuoti ir jų naudingumas nustatant CFTR disfunkciją yra patvirtintas [22]. NPD yra *in vivo* testas, matuojantis transmukozinį įtampos potencialą, kuris sergančiųjų CF yra neigiamesnis, palyginus su sveikųjų. ICM testas yra *ex vivo*, skirtas CFTR funkcijai įvertinti. Šiam testui atlikti būtina rektalinė biopsija. Sergančiųjų CF intestinalinė chloridų sekrecija yra sutrikusi, o absorbcija išlikusi normali arba padidėjusi. Šie skirtumai, nustatomi ICM testu, padeda lengvai atskirti sergančiuosius CF nuo sveikųjų [23]. NPD ir ICM testai ypač naudingi CF diagnozei patvirtinti, kai tiriamųjų prakaitu chloro koncentracija yra tarpinė, identifikuotos mažiau nei 2 CFTR mutacijos ar rastos mutacijos klinikinė reikšmė yra nežinoma [24]. Tokie tyrimai itin naudingi regionuose, kuriuose F508del mutacijos paplitimas yra žemas, pvz., Brazilijoje ar Izraelyje [12].

Ankstyvas kūdikių įgimtos CF diagnozavimas ir tinkama



1 pav. Cistinės fibrozės diagnostikos algoritmas [20]

mas gydymas dabartiniu laikotarpiu prailgina sergančiųjų gyvenimo trukmę iki 40 metų [11].

Cistinės fibrozės gydymas ir ateities perspektyvos.

CF apibrėžiama kaip reta liga, kurios paplitimas JAV yra 1 atvejis iš 200 tūkst. gyventojų. Panašus paplitimas užregistruotas ir kitose šalyse [7]. Nepaisant galimų medicininių intervencijų, sergančiųjų CF gyvenimo kokybei palaikyti specifinių ir tikslinių terapijų kiekis kol kas ribotas. Naujų efektyvesnių vaistų gerinti plaučių funkciją siekiamybė yra geras vaisto toleravimas, rezistentiškumo panaikinimas ir KT infekcijų prevencija [7].

Sergančiųjų CF gyvenimo trukmė per pastaruosius 40 metų pastebimai pagerėjo, tačiau dauguma pacientų miršta dėl kvėpavimo nepakankamumo, todėl šios plaučių ligos progresavimo stabdymas yra svarbiausias CF terapijos uždavinys [10]. Visapusiškas plaučių ligos valdymas kartu su greitu ir aktyviu paūmėjimų gydymu yra būtinoji sąlyga, siekiant išsaugoti kvėpavimo funkciją [25]. Pagrindinis KT pažeidimo gydymo tikslas yra gerinti mukociliarinį klirensą, taikant aktyvaus kvėpavimo terapiją, bronchų drenažo terapiją ir lėtinės infekcijos gydymą antibiotikais [10]. Gydymui svarbus fizinis aktyvumas, kuris atitolina kvėpavimo funkcijos blogėjimą ir pagerina KT klirensą [11]. Tinkamas pacientų sveikatos būklės stebėjimas (1 lentelė) padeda išvengti ligos paūmėjimų.

Šiuo metu vieno vaisto nuo CF nėra. Sergančiųjų gydymas orientuotas į daugiabinius simptomus, o ne į ligos priežastį (klaidingą baltymų išsilankstymą) [7]. Inhaliuojamieji antibiotikai tobramicinas ir kolistinas turėjo lemiamą reikšmę mirštamumo mažinimui [26]. Sergantieji CF šiuos vaistus turi vartoti ilgą laikotarpį. Inhaliuojamieji antibiotikai mažina sisteminių šalutinių reiškinių riziką. Naujesni bei platesnio veikimo spektro antimikrobiniai vaistai būtini sergantiesiems CF, nes mikrobo rezistentiškumas yra didelė problema, siekiant sėkmingai stabdyti plaučių ligų progresavimą [27]. Esamieji antibiotikai, tokie kaip aztreonamas

ir levofloksacinas buvo performuoti į inhaliuojamuosius preparatus ir vėl taikomi CF plaučių ligoms gydyti [28]. Inhaliuojamieji makrolidai, tokie kaip azitromicinas, taikomi šių ligonių gydymui, pasižymi stipriu priešuždegiminiu ir antimikrobinu veikimu [29].

Plaučių transplantacija tinkama tik labai mažam CF pacientų skaičiui. Donorinių organų trūkumas ir didelės apimties operacijos rizika yra pagrindinės šio gydymo metodo riboto taikymo priežastys [7].

Kitas alternatyvus ir daug žadantis gydymo metodas, kuriam skiriamas didelis tyrėjų dėmesys, yra genų terapija. Teoriškai, ydingo geno pakeitimas sveikuoju visose paveiktose ląstelėse galėtų būti taikomas kaip CF plaučių ligos gydymas [30]. Sėkmingos CF genų terapijos kliūtys aprėpia heterogeninę ligos kilmę, pažeisto plaučių audinio keitimo sunkumus, tinkamo ir toleruojamo genų perkėlimo agento ar vektoriaus, užtikrinančio stabilios sveiko CFTR baltymo ekspresiją, radimą [31]. Tyrimai tęsiami, kuriuose lentivirusinis vektorius įvardijamas kaip ateityje galimas CF topikaliniai vietinių pažeidimų genų terapijos metodas [31]. Genomo taisymas sergančiųjų CF kamieninėse ląstelėse intensyviai tyrinėjamas kaip potencialus gydymo metodas [32]. Daug vilčių teikia naujais genų terapijos klinikinių tyrimų duomenys apie nebulizuotą liposominių plazmidžių DNR perkėlimą į CF paciento plaučius [33]. Tyrimo rezultatai, nors ir apibūdinti kaip vidutiniai, leidžia manyti, kad plaučių funkcija CF pacientams, gaunantiems genų terapiją, stabilizuojasi, o tikėtinas FEV₁ rodiklis pagerėja 3,7 procento [33]. Individualiai pritaikytas bei kombinuotas terapinis gydymas, paremtas ne tik paciento klinika, bet ir genotipu – ateities tyrimų ir vaistų kūrimo tikslas.

Per pastaruosius kelerius metus pasiūlyta nemažai gydymo naujovių, įtraukiant farmakologinę terapiją, vadinaamuosius taisytojus ir suaktyvintokus, kurie gali pataisyti netikslų baltymo išsilankstymą genų terapijos vaistinius preparatus, vartojamus siekiant sureguliuoti, pataisyti, pakeisti, pridėti arba pašalinti genetinę seką, tuo pagerinant CFTR funkciją ir paveikiant CF sukeltos būklės priežastį [7]. Gydomosios intervencijos, orientuotos į CF priežastį, yra proveržis, bet ne ligos išgydymas. Netgi turint naujus ar patobulintus CFTR modifikatorius, tikėtina, ir toliau bus taikomas gydymas, orientuotas į CF pasekmes (KT, virškinamojo trakto bei kitų sistemų sutrikimus) [7].

Išvados

Cistinės fibrozės klinika sutrikdo daugelio organų sistemų veiklą, todėl pacientams svarbus specialus kompleksinis gydymas, gerinantis gyvenimo kokybę ir išgyvenamumą. Pacientų terapija trunka visą gyvenimą, todėl svarbus jų ir artimųjų supratimo apie ligą ugdymas. Kryptingas ir progre-

1 lentelė. Sergančiųjų cistine fibroze sveikatos būklės stebėsenos schema [11]

Kartą per 3 mėnesius	1. Matuoti pacientų ūgį ir svorį 2. Atlikti mikrobiologinį tyrimą iš nosiaryklės, jei jis teigiamas – skreplių pasėlis 3. Atlikti plaučių funkcijos spirometriją (>6 metų vaikams)
Kartą per metus	1. Ultragarso pilvo organų tyrimas 2. Gliukozės tolerancijos testas (>10 metų vaikams) 3. Kraujo tyrimai uždegimo rodikliams įvertinti 4. Kepenų transaminazės tyrimas 5. Riebaluose tirpių vitaminų kiekio kraujo serume tyrimas

suojantis gydymas per pastarąjį šimtmetį padidino pacientų išgyvenamumą nuo keleto mėnesių iki 40 metų. Šiandien CF diagnozė nereiškia neišvengiamos mirties, nes gydymo naujovės suteikė galimybių siekti vis ilgesnės gyvenimo trukmės ir tęsti visavertį gyvenimą, tačiau svarbu toliau tobulinti esamas bei ieškoti naujų šios retos ligos gydymo galimybių.

Literatūra

- Harrington N, Barry PJ, Barry SM. Dental treatment for people with cystic fibrosis. *Eur Arch Paediatr Dent* 2016;17(3):195-203.
<https://doi.org/10.1007/s40368-016-0229-9>
- World health organization. Human genomics in global health. <https://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html#CF>
- Brown SD, White R, Tobin P. Keep them breathing: cystic fibrosis pathophysiology, diagnosis and treatment. *J Am Acad Physician Assist* 2017;30(5):23-7.
<https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000515540.36581.92>
- Shirodaria C, Dawkins S. Percutaneous coronary intervention chapter: percutaneous coronary intervention diagnosis and treatment in internal medicine cardiac catheterization. 2018;1-7. <http://www.syntaxscore.com>
<https://doi.org/10.1093/med/9780199568741.003.0097>
- Paranjape SM, Mogayzel PJ. Cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Paediatr Respir Rev* 2018;25:64-72.
<https://doi.org/10.1016/j.prrv.2017.03.001>
- Castellani C, Massie J. Newborn screening and carrier screening for cystic fibrosis: alternative or complementary. *Eur Respir J* 2014;43(1):20-3.
<https://doi.org/10.1183/09031936.00125613>
- Fraser-Pitt D, O'Neil D. Cystic fibrosis - a multiorgan protein misfolding disease. *Futur Sci O A* 2015;1(2).
<https://doi.org/10.4155/fso.15.57>
- Katkin JP. Cystic fibrosis: clinical manifestations and diagnosis. <https://www-uptodate-com.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/contents/cystic-fibrosis-clinical-manifestations-and-diagnosis>
- Sorscher EJ. Cystic fibrosis. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. NY 2018. <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1162605891>
- Nachrig S, Chao CM, Nachrlich L. Cystic fibrosis - diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2017;114(33-34):564-73.
<https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0564>
- Villanueva G, Marceniuk G, Murphy MS, Walshaw M, Cosulich R. Diagnosis and management of cystic fibrosis: summary of NICE guidance. *BMJ* 2017;359(box 1):j4574. <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.j4574>
<https://doi.org/10.1136/bmj.j4574>
- De Boeck K, Vermeulen F, Dupont L. The diagnosis of cystic fibrosis. *Press Medicale* 2017;46(6P2):e97-108.
<https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.04.010>
- Ooi CY, Dupuis A, Ellis L, Jarvi K, Martin S, Gonska T, et al. Comparing the American and European diagnostic guidelines for cystic fibrosis: same disease, different language? *Thorax* 2012;67(7):618-24.
<https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201454>
- Castellani C, Massie J, Sontag M, Southern KW. Newborn screening for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med* 2016;4:653-61.
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00053-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00053-9)
- Sosnay PR, Farrell P. Challenges in cystic fibrosis newborn screening and recommendations for primary care physicians. *Pediatrics* 2015;136:1181-4.
<https://doi.org/10.1542/peds.2015-3490>
- Van Devanter DR, Kahle JS, O'Sullivan AK, Sikirica S, Hodgkins PS. Cystic fibrosis in young children: a review of disease manifestation, progression and response to early treatment. *J Cyst Fibros* 2016;15(2):147-57.
<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.09.008>
- Zolin A, Orenti A, Naehrlich L, van Rens J, et al. ECFSPR annual report 2017. Society 2019.
- Zybert K, Mierzejewska E, Sands D. Clinical status and somatic development of patients with or without meconium ileus diagnosed through neonatal screening for cystic fibrosis. *Dev Period Med* 2015;19:41-9.
- Domingos MT, Magdalena NI, Cat MN, Watanabe AM, RosárioFilho NA. Sweat conductivity and coulometric quantitative test in neonatal cystic fibrosis screening. *J Pediatr (Rio J)* 2015;91(6):590-5.
<https://doi.org/10.1016/j.jped.2015.03.003>
- 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;181:S4-S15.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.064>
- Malakauskas K, Sakalauskas R, Danila E, Zablockis R. Lietuvos suaugusiųjų cistinės fibrozės diagnostikos, gydymo ir pagalbos organizavimo sutarimas. *Pulmonologija, imunologija ir alergologija*, 2011;1(8):2-12.
- Tridello G, Menin L, Pintani E, Bergamini G, Assael BM, Mellotti P. Nasal potential difference outcomes support diagnostic decisions in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2016;15:579-82.
<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.06.009>
- De Boeck K, Kent L, Davies J, Derichs N, Amaral M, Rowe SM, et al. CFTR biomarkers: time for promotion to surrogate end-point. *Eur Respir J* 2013;41:203-16.
<https://doi.org/10.1183/09031936.00057512>
- Cohen-Cymberknoh M, Yaakov Y, Shoseyov D, Shteyer E, Schachar E, Rivlin J, et al. Evaluation of the intestinal current measurement method as a diagnostic test for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:229-35.
<https://doi.org/10.1002/ppul.22586>

25. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European cystic fibrosis society standards of care: Best practice guidelines. *J Cyst Fibros* 2014;13(S1):S23-42.
<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.010>
26. Ryan G, Singh M, Dwan K. Inhaled antibiotics for long term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(3):CD001021.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001021.pub2>
27. Securing new drugs for future generations: the pipeline of antibiotics. *Review Antimicrobial Resistance* 2015;1-42.
28. Stockmann C, Hillyard B, Ampofo K, Spigarelli MG, Sherwin CM. Levofloxacin inhalation solution for the treatment of chronic pseudomonas aeruginosa infection among patients with cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med* 2015;9(1):13-22.
<https://doi.org/10.1586/17476348.2015.986469>
29. Siekmeier R, Hofmann T, Scheuch G. Inhalation of macrolides: a novel approach to treatment of pulmonary infections. *Adv Exp Med Biol* 2015; 839:13-24.
https://doi.org/10.1007/5584_2014_50
30. Lee TW, Southern KW. Topical cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene replacement for cystic fibrosis related lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD005599.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD005599.pub4>
31. Griesenbach U, Alton EW. Moving forward: cystic fibrosis gene therapy. *Hum Mol Genet* 2013; 22(R1):R52-R58.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddt372>
32. Schwank G, Koo BK, Sassalli V, et al. Functional repair of CFTR by CRISPR/Cas9 in intestinal stem cell organoids of cystic fibrosis patients. *Cell Stem Cell* 2013;13(6),653-658.
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2013.11.002>
33. Alton EW, Armstrong DK, Ashby D, et al. Repeated nebulisation of non-viral CFTR gene therapy in patients with cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo controlled, Phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2015;3(9):684-691.
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00245-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00245-3)

CYSTIC FIBROSIS

M. Judickas, E. Jonaitytė, D. Misevičius

Keywords: cystic fibrosis, cystic fibrosis diagnostic criteria, cystic fibrosis treatment.

Summary

Cystic fibrosis (CF) is a life threatening, monogenic disorder that is characterized by a chronic lung and gastrointestinal involvement. Progressive pulmonary disease is the main cause of death in the majority of these patients. Despite a breakthrough achieved in understanding the pathogenesis of the disease in a molecular level, there still remains a large gaps in the knowledge of the origin of CF lung and other systems disease. CF can manifest in infancy, and there is growing evidence that abnormalities begins in utero. Although new advances in the treatment that allows to delay disease progression, the primary prevention should be the key target of cystic fibrosis care. In this systemic review we discuss about current knowledge of CF and its origin, clinical manifestations, diagnostic possibilities with the challenges it faces and present treatment with future perspectives. The goal of our report is to remind about the relevance of the disease, difficulties that patients with CF has and prospects of the future treatments.

Correspondence to: e.joonaityte@gmail.com

Gauta 2020-04-25