

Kakovost v zdravstvu/Quality in health service

SMERNICE ZA OBRAVNAVO OTROK S CISTIČNO FIBROZO*

GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

*Andreja Borinc Beden,¹ Jernej Brečelj,¹ Nina Bratanič,¹ Matjaž Homan,¹
Matjaž Homšak,² Klemen Jenko,³ Anton Kenig,¹ Majda Oštir,¹ Lidija Skočir,¹
Andreja Širca Čampa¹*

¹ Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

² Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

³ Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Izvleček

Izhodišča

Cistična fibroza je najpogostejša avtosomno recesivna dedna bolezen. Bolezen prizadene več organskih sistemov in vodi v napredujočo okvaro pljuč s posledično dihalno nezadostnostjo, moteno je delovanje trebušne slinavke, prizadetost jeter lahko vodi v cirozo, pri moških je zaradi atrezije vas deferens pogosto prisotna sterilnost. Napoved izida bolezni določa okvara pljuč, ki so prizadeta zaradi kroničnega vnetja in kronične okužbe, zato je izrednega pomena zgodnja prepoznavna in zdravljenje prizadetosti pljuč. Cistična fibroza je bolezen, ki zahteva multidisciplinarni pristop k obravnavi in zdravljenju. Obravnava bolnikov v Centru za cistično fibrozo, kjer sodelujejo izkušeni strokovnjaki z različnih področij medicine, je najprimernejši način vodenja in zagotavlja najboljši izid bolezni.

Zaključki

Članek opisuje diagnostična in terapevtska priporočila za obravnavo otrok s cistično fibrozo.

Ključne besede *cistična fibroza; smernice; otrok; zdravljenje*

Abstract

Background

Cystic fibrosis is the most common autosomal recessive hereditary disease. The clinical consequences include multisystem disease characterised by progressive pulmonary disease leading to respiratory failure, pancreatic dysfunction, liver disease that may progress to cirrhosis and men infertility due to atresia of the vas deferens. Early intervention and prevention of lung disease is of paramount importance, since the prognosis of the disease is substantially dependent on chronic respiratory infection and inflammation. Cystic fibrosis is a complex disease requiring a multidisciplinary approach to treatment. Center care by a team of experienced health professionals is essential for optimal patient management and outcome.

Conclusions

The article presents diagnostic and therapeutic recommendations for the management of children with cystic fibrosis.

Key words

cystic fibrosis; guidelines; child; treatment

Avtorica za dopisovanje / Corresponding author:

Asist. mag. Andreja Borinc Beden, dr. med., Pediatrična klinika Ljubljana, Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana, e-mail: andreja.borinc@kclj.si

Diagnoza cistične fibroze (CF)

Postavitev diagnoze cistična fibroza je sorazmerno enostavna. Osnovno vodilo je bolezensko dogajanje pri bolniku, ki narekuje izvedbo določenega kompleta preiskav. Večje težave nastanejo, kadar imamo opravka z neznačilnimi bolezenskimi slikami, ki nastopajo v okviru bolezni, kot je CF.

Danes vemo, da je vzrok cistične fibroze mutacija gena na dolgem kraku 7. kromosoma, ki kodira zapis za kloridni kanal (c-AMP uravnavan) na zunanji površini epitelskih celic, imenovan CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator).¹ S tem je moten prenos kloridnih ionov v epiteliju, kar predstavlja pogoje za izražanje bolezni. Diagnozo CF moramo potrditi ali ovreči čim prej. S tem se izognemo nepotrebnim preiskavam, zgodaj pričnemo ustrezno zdravljenje, genetsko svetovanje, izboljšamo izid bolezni in napotimo bolnika v specializirani center za vodenje bolnikov s CF.² Bolezen je zaradi značilnih bolezenskih znakov (Razpr. 1), vezanih na dihalne poti, prebavila in urogenitalne težave moških relativno enostavno prepoznavna. Potrdimo jo s povišanimi kloridi v znoju, t.i. pilokarpinsko iontoforezo, s koncentracijo kloridov nad 60 mmol/l. Večina teh bolnikov ima znake bolezni dihalnih poti, insuficienco trebušne slinavke (85–90 %)³ in obstruktivno azoospermijo pri mladih moških.⁴

Razpr. 1. Fenotipske lastnosti bolnika s CF.

Table 1. Phenotypic features in CF patients.

1. Kronična bolezen dihalnih poti
 - Okužba s patogenimi klicami, kot so *Staph. aureus*, *H. influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*.
 - Kronični kašelj in gnojav izpljuneček.
 - Nenormalnosti na rentgenskih posnetkih pljuč (bronhiektazije, ateletaze, hiperinflacija).
 - Zapora dihalnih poti s piskanjem.
 - Nosni polipi.
 - Betičasti prsti.
2. Bolezen prebavne cevi in motnje prehranjevanja
 - Mekonijski ileus, prolaps rektuma.
 - Insuficienca pankreasa in kronični pankreatitis.
 - Kronični hepatitis s znaki žariščne biliarne ciroze ali multinodalne ciroze.
 - Upočasnjena rast, hipoproteinemija z edemi, pomanjkanje lipidotopnih vitaminov.
3. Sindrom izgube soli: akutna, kronična metabola alkalozija
4. Pri moških obstruktivna azoospermija

Diagnoza postane težavnejša v primerih, pri katerih ugotovimo le nekatere znake, značilne za CF, in ob tem normalne ali mejne vrednosti kloridov v znoju (pod 40, ali 40 do 60 mmol/l). V približno 2 % bolnikov govorimo o neznačilni (atipični) CF, njihov fenotip izraža npr. le bolezen dihal ob normalni dejavnosti trebušne slinavke.⁵⁻⁷ Bolniki imajo lahko le eno klinično težavo (npr. pankreatitis, jetrno bolezen, motnje koncentracije elektrolitov, sinusitis ali obstruktivna azoospermija).⁸⁻¹² V teh primerih nam je v izdatno pomoč določanje genotipa bolnika, saj s potrditvijo homozigota (mutaciji v obeh genih CFTR) potrdimo bolezen. V pomoč nam je tudi določanje razlike električnega potenciala nosne sluznice (nosni PD).^{13,14} Algoritem za postavitev diagnoze prikazuje Razprednica 2.

Razpr. 2. Merila za postavitve diagnoze CF.

Table 2. Diagnostic criteria for CF.

- Povišani kloridi v znoju vsaj 2-krat **ali**
- Dve bolezenski mutaciji v genu za CFTR **ali**
- Nenormalni NPD **ali**
- Ena ali več kliničnih znakov, značilnih za CF:
 - Kronična bolezen obnosnih votlin in pljuč.
 - Nenormalnosti v delovanju GIT in presnove.
 - Sindrom izgube soli.
 - Moški: obstruktivna azoospermija.
- +/-
 - pojav CF pri bližnjem svojcu
 - pozitivni presejalni test novorojenčka (IRT)

Merjenje kloridov v znoju

Izvajanje te preiskave s pilokarpinsko iontoforezo mora teči v skladu s kliničnimi laboratorijskimi standardi.¹⁵ Merjenje je kvantitativno, minimalni volumen znoja je 15 mikrolitrov (sistem Wescor Macroduct) ali 75 mg (sistem Gibson-Cooke). Znoj zbiramo 30 minut, preiskavo naj izvaja oseba, ki ima ustrezno število izkušenj (150 meritev letno). Sama interpretacija rezultata naj se prepusti izkušnjam zdravnika, ki se ukvarja s CF.

Analiza mutacij v genu za CFTR

Do danes je poznanih preko 1500 mutacij v genu za CFTR.¹⁶ Natančnejša potrditev 2 mutacij v genu za CFTR lahko omogoči v določenih pogojih nadomestitev testa določanja kloridov v znoju za potrditev diagnoze CF. S potrditvijo mutacije z veliko verjetnostjo napovemo, da ima oseba cistično fibrozo. Pri določenih bolnikih prav varianta mutacije (genotip) opredeljuje obliko ali stopnjo bolezni (fenotip), kot je cistična fibroza.¹⁷ Kljub zanesljivosti genetskega testa moramo upoštevati:

1. spremembe v DNK ne potrdijo bolezni zmeraj;
2. dve opredeljeni mutaciji za CF (npr. ΔF508) s sliko bolezni potrdita diagnozo;
3. če ne najdemo dveh mutacij v genu za CFTR, ne moremo ovreči diagnoze;
4. učinek znane mutacije CF je lahko pod vplivom druge mutacije v samem genu.

Vse to govori o prid veliki fenotipski raznolikosti bolnikov s CF.¹⁸

Določitev mutacije je lahko težavna posebej v primerih, ko nastanejo nenavadne napake v genu – npr.: duplikacija, kar lahko potrdimo s sekvencioniranjem celotnega gena v ustreznem laboratoriju.¹⁹

Merjenje električnega potenciala nosne sluznice (nosni PD)

Zaradi aktivnega prenosa nabitih ionov skozi tesne stike epitela dihal nastane na površini električni naboj – električni potencial. Absorpcija Na⁺ v dihalnih poteh ustvari negativni naboj »gledano od zunaj«. Pri CF neprepustnost za ione Cl in povečana resorpcija Na⁺ ustvari močno negativni nosni PD. Ta negativni potencial hitro pade pri oblišanju sluznice z raztopino amilorida (blokira reabsorpcijo Na⁺). Pri zdravih je nosni PD manj negativen in se ta negativnost po oblišanju z raztopino amilorida zmanjša izrazito manj kot pri osebi s CF. Test naj se izvaja v centru z dovolj izkušnjami za merjenje nosnega PD.

Dopolnilni – nespecifični testi za CF

So pomembni za potrditev diagnoze in opredelitev stopnje prizadetosti posameznih organov. Za oceno delovanja trebušne slinavke se najpogosteje uporablja merjenje elastaze v blatu (po zbiranju blata). Podobno dopolnjujejo diagnostiko računalniška tomografija obnosnih votlin (polipi), pljuč (bronhiektazije) in trebuha (makronodularna ciroza). Smiselna je tudi bronhoalveolna lavaža za določitev povzročitelja vnetja v dihalnih poteh. Pri odraslih moških je azospermija značilna za CF in je posledica obojestranske odsotnosti vas deferens. Dopolnilne preiskave imajo pomembno težo pri določanju fenotipa CF in opredelitvi obsega prizadetosti bolnika.

Presejalni testi

Za čim zgodnejše odkrivanje CF je vpeljan v nekaterih državah presejalni test novorojencev, ki pomaga k zgodnji diagnozi CF. Določa se imunoreaktivni tripsinogen (IRT) iz kaplje krvi v prvem tednu življenja.²⁰ Pri vrednosti IRT nad določeno mejo se test ponovi in izpelje nadaljnja diagnostika, navadno analiza gena CFTR.

Prizadetost dihal

Pri cistični fibrozi so pljuča prizadeta zaradi kroničnega vnetja in kronične bakterijske okužbe, kar vodi v napredujoči upad pljučne funkcije. Najpogostejši bakterijski povzročitelji kronične okužbe spodnjih dihal so *Stafilococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* in *Burkholderia cepacia*. Med 6. in 10. letom starosti ima 60 % otrok kronično okužbo s *S. aureusom*, 40 % s *Pseudomonas aeruginoso* in 25 % s *Hamophilusom influenzae*.²¹ Zdravljenje prizadetosti dihal je usmerjeno v preprečevanje in zdravljenje bakterijskih okužb z antibiotiki, zdravljenje vnetja in izboljšanje mukociliarnega očistka z inhalacijami mukolitikov in respiratorno fizioterapijo. Visok odstotek obolevnosti in smrtnosti je posledica kronične okužbe spodnjih dihal s *Pseudomonas aeruginosa*. Ob prvi okužbi otrokovih spodnjih dihal s *Pseudomonas aeruginosa* je le-ta zelo občutljiv na antibiotično zdravljenje, zato je pomembno zgodnje odkrivanje in odločno antibiotično zdravljenje, ki prepreči hiter upad pljučne funkcije.²² Kronična kolonizacija vodi v razrast bakterijskih kolonij v biofilmu. V treh mesecih se nemukoidni tip *Pseudomonasa aeruginosa* spremeni v mukoidnega, kar preprečuje učinkovito prodiranje antibiotika. Ugodne pogoje za preobrazbo nudijo anaerobni pogoji v spodnjih dihalih in bakterijska minimalna presnovna aktivnost.²³ Zgodnje in odločno antibiotično zdravljenje prve okužbe s *Pseudomonas aeruginosa* prepreči ali pa vsaj podaljša čas do nastanka kronične okužbe, ki vodi v napredujoči upad pljučne funkcije in pomembno vpliva na izid bolezni. Zgodnje antibiotično zdravljenje lahko zagotovimo le, če aktivno iščemo okužbo s *Pseudomonas aeruginosa*, na da bi čakali na klinične znake in simptome bolezni. Zato je potrebno pri otrocih vsake tri mesece ob

ambulantnem pregledu aktivno iskati prisotnost okužbe s *Pseudomonas aeruginoso*, ne glede na to, ali so prisotni simptomi in znaki okužbe dihal.²⁴ Zgodnja diagnostika okužbe spodnjih dihal je težka, saj je pogosto prisotna že pri majhnih otrocih, ki sputuma ne znajo izkašljati, zato si pomagamo z drugimi metodami, kot so aspirat žrela, bris žrela, inducirano sputum, v skrajnem primeru tudi odvzem kužnine s pomočjo bronhoskopije z upogljivim instrumentom.

V zadnjih letih je bilo objavljenih veliko raziskav, ki so dokazale uspešno znižanje prevalece kronične okužbe s *Pseudomonas aeruginosa* zaradi odločnega antibiotičnega zdravljenja. Priporočila se ciprofloksacin, inhalacijski tobramicin ali colistin 3 do 4 tedne.^{22, 25-27, 30} Izkoreninjenje kronične okužbe z mukoidnim tipom *Pseudomonasa* je praktično nemogoče. Z antibiotičnim zdravljenjem dosežemo le znižanje števila kolonij. Povečana količina sputuma pri otrocih, ki so kronično okuženi, se dobro ujema s stopnjo vnetja, številom nevtrofilcev in sproščanjem serinskih proteinaz, kar vodi v napredujočo destrukcijo pljučnega tkiva in obstrukcijo dihalnih poti z upadom pljučne funkcije. Blaga akutna poslabšanja zdravimo s peroralnimi antibiotiki dva do tri tedne, v primeru neuspeha pa je potrebno zdravljenje s parenteralnimi antibiotiki in intenzivno respiratorno fizioterapijo v bolnišnici. Za zmanjšanje razvoja odpornosti in učinkovito sinergistično delovanje je potrebno pri okužbi s *Pseudomonas aeruginosa* dvo-terno antibiotično zdravljenje s kombinacijo antipseudomonasnega penicilina in aminoglikozida³⁰ (Razpr. 3 in 4).

Razpr. 3. Parenteralni antibiotiki za zdravljenje okužb pri otrocih s cistično fibrozo.³⁰

Table 3. Parenteral antibiotics in the management of lung infections in cystic fibrosis children.

Antibiotik	mg/kg/dan	Najvišji dnevni odmerek (g)
Amikacin	30:1	1,5
Aztreonam	150-200:3	8
Cefepime	100-150:3	6
Ceftazidim	150-250:3	12
Ciprofloksacin	30:2	1,2
Imipenem	100:4	4
Meropenem	120:3	6
Oksacilin	100-200:4	12
Tobramycin/garamycin/netromycin	10-12:1	0,6
Piperacilin/tazobaktam	350-600:3-4	24

Razpr. 4. Peroralni antibiotiki za zdravljenje okužb pri otrocih s cistično fibrozo.³⁰

Table 4. Peroral antibiotics in the management of lung infections in cystic fibrosis children.

Antibiotik	mg/kg/dan	Najvišji dnevni odmerek (g)
oksacilin	100:4	12
amoksicilin	50-100:3	2-3
amoksicilin/klavulanska kislina	50-100/12,5-25:2	1,5
cefaklor	40:3	2-3
cefuroksim aksetil	30:2	1,5
azitromicin	10:1	0,6-1,2
trimetoprim/sulfometoksazol	10-20/50-100:2	0,480/2,4
ciprofloksacin	30-40:2	2

Izboljšanje mukociliarnega čiščenja dosežemo z inhalacijami rhDNaze, 7-odstotne NaCl in redne respiratorne fizioterapije. Zdravljenje z rhDNazo (Pulmozyme) enkrat dnevno ali izmenjujoče vsak drugi dan dokazano izboljša pljučno funkcijo in posredno preko učinkovitejšega mukociliarnega čiščenja zniža število nevtrofilcev v spodnjih dihalih.^{29, 31} Inhalacije s 7-odstotnim NaCl 3 ml dvakrat dnevno učinkovito zmanjšajo število poslabšanj, število dni bolnišničnega zdravljenja s parenteralnimi antibiotiki in izboljšajo pljučno funkcijo.^{28, 32, 33}

Pri vseh otrocih s kronično okužbo s *P. aeruginoso* uvedemo dolgotrajno nespecifično protivnetno zdravljenje z makrolidnim antibiotikom azitromicinom. Azitromicin deluje imunomodulacijsko, zmanjšuje število akutnih poslabšanj, izboljša pljučno funkcijo in kakovost življenja.^{34, 35}

Prizadetost trebušne slinavke

Eksokrino delovanje trebušne slinavke je okvarjeno pri 85–90 % bolnikov s CF.³⁶ To vodi pri nezdravljenih v nezadostno vsrkavanje maščob in vitaminov, topnih v maščobah. Ena od posledic je podhranjenost, ki prek slabšega poteka pljučne bolezni vpliva na kakovost in trajanje življenja.³⁷

Ob postavitvi diagnoze CF ugotovimo z določanjem elastaze in/ali himotripsina v blatu, ali ima bolnik slabo delujočo trebušno slinavko.³⁸ Bolnikom z nezadostnim izločanjem pankreasnih encimov te dodajamo.³⁹ Pomembna novost je odmerjanje enot lipaze glede na vnos maščob.⁴⁰ Običajen odmerek je 500–4000 enot lipaze na 1 g maščobe. Zaradi možnosti nastanka fibrozirajoče kolonopatije skupni odmerek praviloma ne sme preseči 10.000 enot lipaze na kg telesne teže na dan. Ustreznost nadomeščanja pankreatičnih encimov ugotavljamo klinično (simptomi in znaki malabsorpcije maščob, telesna teža) ali laboratorijsko z analizo vnosa maščob in izgube maščob z blatom v 72 urah. Pri diagnostiki in zdravljenju je pomembno sodelovanje s kliničnim nutricionistom, ki otroka in starše nauči oceniti količino zaužitih maščob in ustrezno nadomeščanje encimov trebušne slinavke.

Pomembno je tudi dodajanje vitaminov, topnih v maščobah, kot je navedeno v Razpredelnici 5.³⁹ Odmerke vitaminov prilagajamo glede na letne meritve koncentracij posameznih vitaminov, da preprečimo posledice pomanjkanja ali prevelikih koncentracij.^{41, 42}

Pankreatitis se pri bolnikih s CF pojavlja v 1,24 %, predvsem pri mladostnikih in odraslih, ki imajo še ohra-

njeno delovanje trebušne slinavke. Diagnostika in zdravljenje sta enaki kot pri ostalih bolnikih.⁴³

Prizadetost prebavil

Mekonijski ileus ima 10–20 % novorojenčkov s CF. Ta lahko privede do perforacije in mekonijskega peritonitisa že v maternici. Po rojstvu se kaže z znaki zapore črevesa (napet trebuh, bruhanje žolča). Novorojenček ne odvajaja mekonija. Na nativnem rentnogramu abdomna so vidne razširjene vijuge brez plin-sko-tekočinskih ravni. Mekonijski ileus zdravimo s klizmami z Gastrografinom ali N-acetilcisteinom. Pogosto je potrebno operativno zdravljenje.⁴⁴

Sindrom distalne intestinalne obstrukcije je stanje, ki je podobno mekonijskemu ileusu. Pojavlja se pri nekaterih bolnikih s CF po neonatalnem obdobju. Nepopolno zaporo zdravimo z odvajali. V hujših primerih so potrebne klizme, pri neuspehu pa operativno zdravljenje.^{44, 45}

Gastroezofagealna refluksna bolezen je zaradi dodatnih vzrokov (kašelj, fizioterapija) pogostejša kot v zdravi populaciji. Diagnosticiramo jo s 24-urno pH-metrijo in z ezofagogastroduodenoskopijo. Zdravimo jo z zaviralci protonske črpalke, antagonisti receptorjev H2 ali operativno.⁴⁶

Prolaps rektuma ima 10–20 % otrok s CF in se pojavlja do 5. leta. Lahko je posledica malabsorpcije in pogostega odvajanja velikih količin blata pri podhranjenih bolnikih. Zdravljenje je usmerjeno v ustrezno nadomeščanje encimov trebušne slinavke. Če je glavni sprožilec trdo blato, predpišemo odvajala. Redko je potreben kirurški poseg.⁴⁵

Fibrozirajoča kolonopatija je fibroza in posledična zožitev začetnih delov debelega črevesa. Povezujejo jo s pripravki z visokimi odmerki encimov trebušne slinavke (predvsem proteaze) ali kopolimera v nekaterih preparatih. Kaže se z bolečinami in drugimi znaki zapore prebavil. Zdravljenje je operativno. Pomembno je preprečevanje. Največji dnevni odmerek lipaze je 10.000 enot/kg TT dnevno. Kadar je potrebnih več kapsul, jih vzame bolnik na začetku in po prvi tretjini obroka.^{36, 45}

Pri bolnikih s CF, ki ne pridobivajo ustrezno na telesni teži in imajo druge znake bolezni, moramo opraviti dodatne preiskave, saj so nekatere bolezni prebavil pri njih pogostejše (npr. Crohnova bolezen, celiakija, infestacija z giardio).³⁹

Prizadetost jeter

Bolezen jeter se pri bolnikih s CF razvije le v tretjini primerov.⁴⁷ Povprečna življenjska doba bolnikov s CF se podaljšuje, zato postaja pravočasno odkritje in zdravljenje bolezni jeter in njihovih posledic vse pomembnejše. Dejavniki, ki vplivajo na razvoj jetrne bolezni pri otrocih s CF, so: genetski dejavniki (ekspresija gena za CF in vpliv sorodnih genov na holangio-cite, spol otroka) in dejavniki okolja (slaba prehranjenost otroka, popolna parenteralna prehrana, opera-

Razpr. 5. Priporočila za dodajanje vitaminov, topnih v maščobah, za otroke s CF.³⁹

Table 5. Recommendations for fat-soluble vitamin supplementation for children with CF.³⁹

Vitamin	0–12 mes.	1–3 let	4–8 let	> 8 let
A - retinol (IE)	1.500	5.000	5.000–10.000	10.000
D - 25-OH D (IE)	400	400–800	400–800	400–800
E - α -tokoferol (IE)	40–50	80–150	100–200	200–400
K	glede na protrombinski čas ali			PIVKA-II

Legenda: IE - mednarodne enote.

tivni posegi v trebušni votlini, okužba s hepatotropnimi virusi, uživanje hepatotoksičnih zdravil).^{47, 48} Pomembna okvara jeter je posledica zapore žolčnih vodov, ki vodi v napredujočo periportalno fibrozo in cirozo jeter. K zgodnjemu razvoju jetrne bolezni so nagnjeni otroci s CF, pri katerih se je v prvih dneh življenja razvila mekonijska zapora črevesja. Pri ostalih bolnikih se razvije klinična slika okvare jeter večina do desetega leta starosti. Odkrivanje bolezni jeter in žolčnih vodov temelji na rednih kliničnih pregledih, biokemičnih krvnih testih in slikovnih preiskavah. V diagnostični algoritem je v bila v zadnjih letih vključena tudi biopsija jeter, s katero potrdimo bolezen jeter pri otroku s CF, ločimo steatozo od fibroze jeter in opredelimo potrebo po presaditvi jeter.⁴⁹ Bolnike s CF, ki imajo okvaro jeter, zdravimo z ursodeoksiholno kislino (20 mg/kg/dan). Dolgotrajno zdravljenje z ursodeoksiholno kislino, ki pospeši pretok žolča in ščiti jetrne celice, najverjetneje upočasni napredovanje bolezni jeter.⁵⁰ Za presaditev jeter pri otrocih s CF se odločimo, če pride zaradi ciroze jeter bodisi do odpovedi jeter ali do pomembnih zapletov portalne hipertenzije.⁵¹ Vsem bolnikom priporočamo cepljenje proti virusu hepatitisa A in B, ki v primeru okužbe dodatno poškodujejo jetra. Bolnikom s CF svetujemo tudi, naj se izogibajo pitju alkohola in uživanju zdravil, ki so lahko za jetra škodljiva. Pri ohranjanju funkcije jeter je zelo pomembno redno nadomeščanje encimov trebušne slinavke, lipidotopnih vitaminov in kalorično zadosti bogata prehrana z dodatkom srednjeveržnih maščobnih kislin.

Endokrinološke posledice cistične fibroze

Preživetje bolnikov s CF se je v zadnjem času z novejšimi načini zdravljenja podaljšalo daleč v odraslo dobo, zaradi česar pride do dodatnih zapletov, kot sta sladkorna bolezen in osteoporozo.

S cistično fibrozo pogojena sladkorna bolezen (CFSB) je resno bolezensko stanje, saj ga največkrat spremlja tudi poslabšanje pljučne simptomatike in bolnikovega splošnega stanja, kar je lahko tudi vzrok smrti. Pojavlja se pri od 4–11 % bolnikov s CF, največkrat med 20. in 30. letom starosti.⁵² Pogosteje se pojavlja pri osebah ženskega spola, pri bolnikih z motnjo v delovanju eksokrinega dela trebušne slinavke, in tistih, ki imajo homozigotno stanje za mutacijo $\Delta F508$ gena za cistično fibrozo transmembranski regulator.⁵³ Glavna značilnost CFSB je pomanjkanje inzulina, ki je posledica fibroze, in maščobne infiltracije eksokrinega dela pankresa, kar poruši zgradbo Langerhansovih otočkov in uniči večje število celic beta. Posledica tega dolgotrajnega dogajanja s postopnim propadanjem celic beta je tudi počasen nastanek bolezni, ki poteka od normoglikemije preko intolerance za glukozo (faza prediabetesa) do sladkorne bolezni. Zato prevalenca bolezni narašča s starostjo in trajanjem bolezni in je pred 10. letom starosti manj kot 10 %, po 30. letu pa lahko tudi več kot 40 %.⁵⁴ CFSB se lahko kaže z značilnimi kliničnimi znaki, kot sta poliurija in poliipsija, z nenapredovanjem ali izgubo telesne mase kljub primernemu kaloričnemu vnosu ter poslabša-

njem pljučne simptomatike ali pa samo s povečano koncentracijo krvnega sladkorja (KS). Simptomi hiperglikemije, povečana koncentracija KS na tešče in povečana koncentracija HbA1c niso dovolj zanesljivi kazalci za dokaz CFSB, zato je potrebno pri vseh bolnikih s CF narediti OGTT enkrat letno od 10. leta,⁵⁵ oziroma 14. leta dalje.⁵⁶ Z uporabo metode kontinuiranega merjenja glukoze v intersticijski tekočini (CGMS) so pri 30 % bolnikov s CF z normalno glukozno toleranco ugotovili večkrat porast krvnega sladkorja prek 11,1 mmol/l.⁵⁷

Po do sedaj veljavni doktrini je sredstvo izbire za zdravljenje CFSB inzulin. Uporabljajo se različne sheme zdravljenja. V zadnjem času se najpogosteje uporablja shema zdravljenja po načelih funkcionalne inzulinske terapije (FIT) s hitro delujočimi inzulinskimi analogi pred glavnimi obroki in dolgo delujočimi analogi za kritje bazalnih potreb v večernem času. V začetni fazi CFSB, ko je izločanje inzulina za kritje bazalnih potreb še zadovoljivo, je potrebno nadomeščati inzulin le v času obrokov, ponoči pa le, kadar se bolnik dopolnilno hrani po nazogastrični sondi ali gastrostomi. Opisane so tudi že prve izkušnje z zdravljenjem z inzulinsko črpalko.⁵⁸ Z zdravljenjem želimo pri bolnikih doseči normalen prehranski status, pri otrocih pa normalno rast in razvoj, preprečiti nastanek poznih zapletov SB in hipoglikemije.

Podaljšanje preživetja bolnikov s CF spremlja tudi zmanjšanje mineralne kostne gostote (MKG) in s tem povečano tveganje za zlome. Ponavadi se zmanjšana MKG pojavi najprej pri bolnikih v adolescentnem obdobju, število bolnikov se s starostjo povečuje tako, da ima zmanjšano MKG od 50 % do 75 % odraslih bolnikov.^{59–61} Zmanjšana MKG je posledica povečane razgradnje in zmanjšane tvorbe kosti. Pri njenem nastanku sodelujejo številni dejavniki: podhranjenost, malabsorpcija, pomanjkanje vitaminov D in K ter kalcija, zmanjšana telesna dejavnost, zdravljenje s kortikosteroidi, pozna puberteta, primarni hipogonadizem, CFSB in kronično vnetje. Zmanjšano MKG ugotovimo pogosteje pri bolnikih moškega spola,⁶¹ pri homozigotih za mutacijo $\Delta F508$ v genu za CF transmembranski protein^{61, 62} pri bolnikih s težjo obliko osnovne bolezni^{60, 61} in slabšo prehranjenostjo.⁶¹ Zelo pomembno vlogo pri njenem nastanku imajo vnetni citokini (TNF α , IL-1, IL-6), ki spodbujajo nastanek in delovanje osteoklastov ter zavirajo diferenciacijo in delovanje osteoblastov.^{61, 63}

Mineralno kostno gostoto merimo najpogosteje z dvo-fotonsko absorpciometrijo (DXA). Klinična opredelitev svetovne zdravstvene organizacije opredeljuje osteoporozo kot zmanjšanje MKG za več kot 2,5 standardna odklona pod povprečno vrednost za mlade odrasle osebe. Pri bolnikih s CF govorimo o osteoporozu le takrat, kadar imajo zlome kosti. Zmanjšano MKG pri otrocih in odraslih pa definiramo kot znižanje kostne mase za več kot 2 standardna odklona pod povprečno vrednost za starost in spol. Pri bolnikih s CF se pogosto srečujemo z zastojem rasti in zapoznelim pubertetnim razvojem ter zapoznelo kostno starostjo, kar moramo upoštevati pri interpretaciji izvidov.⁶⁰ Pri bolnikih s CF je zaradi zmanjšane MKG povečano tveganje za zlome dolgih kosti, vretenc in re-

ber, zaradi česar lahko nastane kifoza in deformacije prsnega koša. Posledično se zmanjša pljučna funkcija in sposobnost izkašljevanja ter čiščenja dihalnih poti, kar privede do poslabšanja pljučne bolezni.⁶⁴ Presejanje z DXA je potrebno narediti pri odraslih bolnikih s CF in otrocih, starejših od 8 let, pri bolnikih, katerih telesna teža je manjša od 90 % idealne, vrednost FEV1 nižja od 50 % pričakovane vrednosti, kadar je predvideno zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 5 mg pronisona dnevno za obdobje treh mesecev na leto, pri bolnikih z zapoznelo puberteto in/ali podatku o zlomih. DXA ponavljamo na določene intervale od enega do pet let odvisno od izhodiščne vrednosti MKG, od katere so odvisni tudi priporočeni ukrepi.

Bolnikom je potrebno zagotoviti primeren kalorični vnos s pravilnim razmerjem med maščobami (40 %), beljakovinami (20 %) in ogljikovimi hidrati (40 %), dodatek vitaminov D in K ter kalcija. Redna telesna dejavnost naj bo sestavni del vsakodnevnega življenjskega ritma, če je le mogoče. Zdravljenje akutnih poslabšanj mora biti hitro in odločno, tako da je čim bolj učinkovito. Kadar je zdravljenje s kortikosteroidi nujno, se odločimo za zdravljenje z novejšimi pripravki, ki imajo manj stranskih učinkov, v čim manjših odmerkih, čim krajši čas. Potrebno je nadomeščanje spolnih hormonov pri bolnikih s hipogonadizmom in v posameznih primerih za zdravljenje pozne pubertete. Pri bolnikih z zlomi kosti ali tistih, pri katerih je MKG v predelu ledvenega dela hrbtenice ali levega kolka znižana bolj kot dva standardna odklona od povprečja (z score < -2) in pri katerih se MKG zmanjšuje za več kot 3 % do 5 % letno, če je pri njih predvideno dalj časa trajajoče peroralno zdravljenje s kortikosteroidi ali pa presaditev pljuč, je indicirano zdravljenje z bifosfonati.^{59, 65, 66}

Prizadetost zgornjih dihal in ušes

Zaradi izrazitega podaljšanja pričakovanega trajanja življenja se tudi otorinolaringologi vse pogosteje srečujemo s specifičnimi težavami, ki jih imajo bolniki s CF. Prizadetost nosnega organa (nosne in obnosne votline in nosno žrelo) se kaže z oteženim dihanjem skozi nos, poslabšanjem voaha, kroničnim vnetjem obnosnih votlin z gnojnim izcedkom in kašljem ter nosno polipozo. Zaradi ponavljajoče uporabe aminoglikozidnih antibiotikov lahko pride do okvare notranjega ušesa.^{67, 68}

Prizadetost nosnega organa

Simptomi nastanejo zaradi posledic genetske okvare ali pa spremljajočih bolezni, predvsem kroničnih infekcij.⁶⁷ Posledica genetske okvare je suha sluznica nosnega organa, povečana viskoznost sluzi in zaradi tega okvarjen mukociliarni prenos.⁶⁹ Nealergijski-neinfekcijski rinitis (rinosinusoepifaringitis) z nosno polipozo ima 11 % do 94 % otrok s CF.⁷⁰ Prevalenca nosnih polipov je ocenjena na 45 %.^{68, 70} Mukopiosinuzitis maksilarnega sinusa je prisoten pri večini otrok med tretjim mesecem in osmim letom in lahko povzroči izbočenje medialne stene maksilarnega sinusa

proti nosnemu pretinu, kar opisujejo pri 12 % bolnikov v povprečni starosti 5 let.⁶⁸ Začetno stopnjo nosne polipoze zdravimo lokalno s spiranjem s fiziološko raztopino in z nosnimi kortikoidi.⁶⁹ Kirurško zdravimo mukopiosinuzitis z medializacijo lateralne nosne stene in napredovalo nosno polipozo, ki povzročata nosno obstrukcijo.⁶⁸ Pri otrocih z nosnimi polipi druge stopnje in naprej se odločimo za endoskopski kirurški poseg. Z radikalnejšim posegom, pri katerem naredimo srednjo meatotomijo in aspiriramo piomukus iz maksilarnega sinusa ter naredimo popolno etmoidektomijo in sfenoidotomijo podaljšamo povprečni čas do naslednje operacije z 18 mesecev na 4 leta.⁶⁹ Zapleti so redki.⁷¹ Otroke mora na operacijo pripraviti pediater pulmolog. Če otrok še ne prejema antibiotika zaradi stanja pljuč, ga pred in po operaciji zdravimo s širokospektralnim antibiotikom. Po operaciji nos redno spiramo s fiziološko raztopino in predpišemo dolgoročno zdravljenje z nosnimi kortikoidi.⁶⁹

Okvara sluha

Podatki iz študij kažejo, da odstotek vnetij ušes pri otrocih s CF ni večji. Prav tako med bolniki s CF ni korelacije med stopnjo prizadetosti obnosnih votlin in incidenco vnetij srednjega ušesa.^{72, 73} V prospektivnih raziskavah ugotavljajo 17- do 28-odstotno incidenco ototoksičnosti pri bolnikih s CF, ki dobivajo aminoglikozidne antibiotike v ponavljajočih se visokih odmerkih.^{74, 75} Začetno okvaro sluha odkrijemo z visokofrekvenčno avdiometrijo 1-2 dni po začetku zdravljenja. Klinično so bolniki večinoma brez simptomov tudi ob napredovali izgubi sluha z okvaro za srednje frekvence manj kot 6 kHz.⁷⁴ Bolniki s CF, ki prejemajo aminoglikozide dalj kot 14 dni ali imajo že ugotovljeno okvaro sluha ali prejemajo več vrst ototoksičnih zdravil hkrati ali imajo vestibularne ali avdiološke simptome potrebujejo avdiološko obravnavo. Pri bolnikih, pri katerih med zdravljenjem z aminoglikozidnimi antibiotiki nastopi simptomatsko poslabšanje sluha, je potrebno tako zdravljenje ukiniti.⁷⁵ Otroka z diagnosticirano CF morata redno enkrat letno spremljati tudi avdiolog in rinokirurg. Ob težavah je potreben predhodni pregled. Na rednih letnih pregledih poleg osnovnega ORL pregleda naredimo endoskopijo nosnega organa pri otrocih, pri katerih je preiskava izvedljiva, in starosti ustrezne avdiološke preiskave (pražni tonski avdiogram, avdiometrijo v prostem polju, timpanometrijo, prehodno zvočno sevanje ušesa - TOAE).^{67, 75} Za CT obnosnih votlin se odločimo pri simptomatskih bolnikih in pri tistih, pri katerih z endoskopijo ugotovimo anatomske nepravilnosti in znake kroničnega vnetja. Nosna polipozo je lahko tudi prvi znak CF. Otroka z novo odkritimi nosnimi polipi mora vedno pregledati tudi pediater, ki s testiranjem potrdi ali ovrže sum na CF.⁶⁹

Slikovna diagnostika pri otrocih s cistično fibrozo

Rentgensko slikanje pljuč v diagnostiki CF na začetku nima večjega pomena. V veliko pomoč pa je pri

spremljanju bolnikov z dokazano CF, predvsem pri odkrivanju hudih zapletov, kot so pnevmotoraks ali pljučna aspergiloza. Zavedati se moramo, da so najdbe pri klasičnem slikanju pljuč nespecifične. V začetnih stadijih bolezni pa je rentgenogram pljuč praviloma normalen.

Rentgensko slikanje skeleta je pri bolnikih s CF v veliko pomoč. Odkrijemo lahko osteoporozo in predvsem hipertrofično osteoartropatijo.

RTG obnosnih votlin in predvsem CT-pregled glave oz. obnosnih votlin sta odlični metodi za dokaz mukokele ali piokele. Mukokele so najpogostejše v frontalnem sinusu, kjer povzročijo nastanek resnih nevroloških motenj.

Pomembno vlogo v diagnostiki in spremljanju bolnikov s CF ima tudi **high resolution computerized tomography (HRCT)**. CT uporabljamo takrat, kadar nas zanimajo anatomske detajle. Z uporabo CT-preiskave nedvomno najdemo več bolnikov z bronhiektazijami in ali mukoznimi čepi.

Preiskava s pomočjo **magnetno resonančne tomografije (MR)** se redko uporablja v diagnostiki in spremljanju bolnikov s CF in daje zadovoljive podatke o patologiji pljuč, ki se skladajo s kliničnimi podatki in s CT-preiskavi pljuč.

Ultrazvočni pregled abdomna se uporablja za dokaz zapletov CF v abdomnu. Je nepogrešljiva metoda za prikaz prizadetosti pankreasa in jeter.

Scintigrafske metode preiskave pljuč imajo v diagnostiki in spremljanju bolnikov s CF manjšo vlogo. Preiskava ima preveč lažno pozitivnih rezultatov. Scintigrafska preiskava jeter je koristna pri bolnikih s CF in dolgotrajnim ikterusom in pri tistih, kjer pri UZ-preiskavi dokažemo razširitev žolčnih vodov. Slikovna diagnostika je v diagnostiki CF sekundarnega pomena, je pa nepogrešljiva pri spremljanju in vodenju bolnikov, ter je v veliko pomoč pri odkrivanju življenje ogrožajočih zapletov.⁷⁶⁻⁸⁵

Inhalacijsko zdravljenje

Inhalacijsko zdravljenje je pomemben del zdravljenja obolelih dihal pri bolnikih s CF. Večina bolnikov vdihuje več vrst zdravil, večkrat dnevno in porabi veliko časa za te vrste terapijo. Prednost pri zdravljenju pljučnih bolezni z zdravili v obliki inhalacij je, da pride zdravilo naravnost na mesto, kjer mora delovati. Potreben je manjši odmerek zdravila, hitreje se vsrka v tkivo in prične hitro delovati. Zaradi manjšega odmerka je manj stranskih učinkov. Vendar bo inhalirano zdravilo učinkovito le, če ga bo v pljuča prišlo dovolj in na pravo mesto. Velikost aerosolnih delcev lahko variira od 0,01 do 100 mikronov. Za delce v velikosti od 2–5 mikronov obstaja velika verjetnost, da bodo prišli do bronhov. V primeru hude obstrukcije dihal, npr. kot pri cistični fibrozi, je vzorec depozicije nehomogen in se v veliki meri prestavi iz perifernih v centralne dihalne poti.⁸⁶

Dejavniki, ki vplivajo na učinkovitost inalacij, so slednji: tip inhalatorja, moč potisnega plina ter

hitrost pretoka, tip rezervoarja za zdravilo, velikost polnilne prostornine in preostala prostornina, čas razprševanja inhalacij, lastnosti zdravila (npr. viskoznost), časovna razporeditev inhalacij, tehnika vdihovanja zdravila ter uporaba ustnika oz. maske, način vzdrževanja, čiščenja in dezinfekcije pripomočkov ter počenost otrok in staršev o dejavnostih, ki zagotavljajo kakovost inhalacije. Pri **izbiri inhalatorja** oz. potisnega vira, je potrebno upoštevati navodila proizvajalca zdravila, ki skupaj z zdravilom priporoča tudi tip inhalatorja, za uporabo katerega je zdravilo registrirano ter zagotavlja največjo učinkovitost same učinkovine. Druge tipe inhalatorjev lahko uporabljamo le, kadar je narejeno zadostno število kliničnih raziskav.⁸⁷

Jet – nebulizer je pogosto v uporabi. Sestavljen je iz kompresorja, ki srka zrak iz okolja skozi zračni filter. Če izhodni tlak ni zadosten, inhalacija ni učinkovita, ker so delci aerosola preveliki. Največ izkušenj imamo z inhalatorji Pari, ki so tudi registrirani za uporabo zdravil za inhalacije, pri zdravljenju otrok s CF. MMAD je od 2,9 do 3,5 μm , količina delcev, ki so veliki pod 5 μm , pa je od 69–89 %, odvisno od rezervoarja za zdravilo. **Ultrazvočni inhalator** deluje s pomočjo vibracij piezo kristala in spreminja električno energijo v mehanske vibracije. Velikost delcev je odvisna od frekvence vibracije. Ultrazvočni inhalatorji niso primerni za razprševanje dornase alfa (Pulmozyme), ker uničijo strukturo molekule.⁹⁰ **Nebulizerji mesh** so na trgu novejši, posebnost je luknjičasta membrana, ki v stiku z piezo električnim kristalom vibrira z zelo visoko frekvenco in ustvarja aerosol. V rezervoarju za zdravilo vedno ostane nekaj zdravila, ki ga ni možno razpršiti in ga je potrebno odstraniti. Ti inhalatorji imajo kar nekaj prednosti pred jet nebulizerji. V Sloveniji je na trgu eFlow rapid. Registriran je za uporabo vseh inhalacijskih antibiotikov, dornase alfa, bronhodilatatorjev ter hipertoničnih raztopin NaCl. MMAD je od 3,9 do 4,3 μm . Zdravilno raztopino lahko razpršimo tudi s pomočjo **kisika ali stisnjenega zraka**, pri katerem dosežemo maksimalno učinkovitost in izkoristek zdravila ob pretoku 6 do 8 l/min. Kisik ni primeren potisni plin pri respiratorni odpovedi tipa 2, saj je možnost retence ogljikovega dioksida velika.⁹⁰ Aparati imajo omejeno življenjsko dobo. Potrebno jih je redno servisirati, vsaj enkrat na leto oz. po priporočilu proizvajalca. S servisnim poročilom zagotavljamo kvalitetno inhalacijo. Rezervoar uporabljamo z **maske** pri dojenčkih in malih otrocih, ter pri otrocih, ki niso sposobni sodelovanja. Pri inhalacijah preko maske je bistvenega pomena oblika in model maske, ki omogoča dobro tesnitev, saj se s tem poveča vnos zdravila, obenem pa zmanjša odlaganje zdravila na obraz in oči, kar posledično pomeni tudi manj lokalnih stranskih učinkov.^{91,92} Za večje otroke uporabimo **ustnik**, saj na ta način prejmejo več zdravila.⁸⁷ Vnos zdravila bo dvakrat večji kot pri inhalacijah preko maske. Učinkovitost inhalacije bo večja tudi, kadar bo razprševanje raztopine potekalo samo med vdihom, kar je možno le z uporabo posebnega prekinjevalca. Izgube zdravila v času izdihavanja ne bo več. Najbolj pogost stranski učinek ob inhaliranju je bronhokonstrikcija, ki pa jo lahko preprečimo s predhodno inhalacijo olajševalnih zdravil. Pomembno je tudi časovno za-

poredje inhaliranih raztopin, saj je od tega odvisna stopnja depozicije in absorpcije aerosola. Raztopina 7-odstotni NaCl v dihalnih poteh zadržuje Na in s tem tudi vodo. Tako dosežemo večjo vlažnost v gostem in vlecljivem izločku dihal. Raztopino NaCl je priporočljivo inhalirati pred fizioterapijo, saj postane izloček bolj redek, kar omogoča lažje čiščenje dihalnih poti.

Dornasa alfa (Pulmozyme) je encim, ki razgrajuje snov razpadlih celičnih jeder-DNK. Raztopino je potrebno inhalirati vsaj pol ure pred fizioterapijo in ne hkrati z raztopino NaCl.⁸⁸ **Antibiotike v inhalacijah** je potrebno inhalirati po opravljeni inhalaciji s hipertonično raztopino NaCl in fizioterapiji, vendar ne po inhalaciji alfa dornase, ker se sicer izniči željeno delovanje inhaliranega antibiotika tobramicina. Ob uporabi antibiotikov v inhalacijah ob izdihu kontaminiramo okoljski zrak, kar pa lahko povzroči razvoj multirezistentnih bakterij v okolici bolnika. Zato ob inhalacijah z antibiotiki vedno uporabljamo filtre, ki jih namestimo na mestu izdiha.⁹⁰

Izločki dihal bolnikov s CF so potencialno nevarni ter klinično in epidemiološko pomembni mikroorganizmi, tudi če v sputumu še niso bili izolirani. **Prenos mikroorganizmov** je možen preko samega inhalatorja (umazan filter, površina naprave) ali pa preko kontaminiranega rezervoarja za zdravila.⁹³ Druga možnost prenosa mikroorganizmov nastane ob uporabi zdravil iz stekleničk za večkratno uporabo preko rok in brizgalk. Saiman in Siegel⁸⁹ s tem povezuje ta bolnišnične pljučnice. Priporočila American Association for Respiratory care (AARC) za uporabo rezervoarjev za inhalacije so: uporaba rezervoarja za enkratno uporabo za 24 ur za enega bolnika brez vmesnega razkuževanja in čiščenja.⁹⁴ **Poučenost otrok in staršev** o dejavnikih, ki vplivajo na učinkovitost zdravljenja, je bistveni del samega zdravljenja z inhalacijami. Poučevanje poteka individualno in kontinuirano, vključevati pa mora tudi pisna navodila. Zelo pomembna so tudi navodila o čiščenju in dezinfekciji pripomočkov, saj so domači nebulizerji velikokrat kontaminirani in so lahko vir novih okužb. Ob sami edukaciji nudimo otroku in staršem tudi podporo ter jim omogočimo, da izrazijo svoja pozitivna in negativna mnenja o inhalacijskem zdravljenju, saj lahko na ta način preprečimo nesodelovanje ter posledično poslabšanje stanja.⁹⁵⁻⁹⁷

Fizioterapija pri otrocih s cistično fibrozo

Je sestavni del obravnave otroka s CF in jo uvedemo takoj po postavitvi diagnoze, kajti dokazano je, da lahko z redno vadbo pomembno vplivamo na izboljšanje kakovosti življenja teh bolnikov. S fizioterapijo lahko pomagamo pri odstranjevanju bronhialne sluzi, vplivamo na bolj ozaveščeno in koordinirano dihanje, vplivamo na boljše mobilnost prsnega koša in drugih sklepov ter izboljšujemo toleranco za vadbo.

Izbor tehnik za čiščenje dihalnih poti je odvisen od starosti otroka in njegovega razvoja oz patofizioloških posebnosti, ki jih opazamo pri njem. Lahko izbiramo med več tehnikami, ki jih lahko še dodatno prilagodimo vsakemu posamezniku: posturalna drena-

ža in perkusija, aktivni ciklus dihalnih vaj, modificirana avtogeno drenaža, avtogeno drenaža, vaje s pripomočkom, ki ohranja pozitivni pritisk med izdihom, oscilacijska terapija (flutter, accapela), asistiran forsiran izdih in huffing. Tudi dinamična in ritmična vadba na trampolinu, terapevtski žogi in vadba s kolebnico sodijo, ob upoštevanju posebnosti otroka, v to skupino. Osnovni princip teh tehnik je v delovanju zraka, ki pride za bronhialni čepek in ga z izbiro primerne položaja, vibriranja in pretoka izdiha postopno mobiliziramo iz bronhijev.

Učinki fizioterapije:

- Kratkotrajni (zmanjšana obstrukcija v dihalnih poteh, boljša koordinacija dihanja in boljša toleranca za vadbo tako s strani dihalnih mišic kot splošne fizične kondicije).
- Dolgotrajni (zavirajo napredovanja bolezni dihal in ohranjajo optimalne pljučne funkcije, izboljšajo izid same bolezni).

Vloga fizioterapevta v okviru centra za CF je, da dejavno ocenjuje in svetuje razvoj zdravljenja pri posameznem bolniku, nadzoruje kakovost izvedbe vadbe in upoštevanje danih navodil ter skrbi za svoj strokovni razvoj. Ob vsakem rednem pregledu bolnika oceni, opozori na napake oz. posebnosti in skozi analizo stanja skuša motivirati otroka in starše za nadaljnjo redno samoobravnavo. Fizioterapevt ocenjuje izbrano metodo čiščenja dihalnih poti, pljučno funkcijo, kašelj in njegovo učinkovitost le-tega, sputum, pojav utrujenosti, mobilnost prsnega koša, toleranco za vztrajnostni trening in odnos do same vadbe in različnih fizioterapevtskih tehnik.

CF je kronična sistemska bolezen, pri kateri je potrebno upoštevati zelo kompleksen terapevtski režim. Ocenjuje se, da 50 % pediatrične populacije ne izvaja priporočenih terapevtskih postopkov redno. Na to deluje predvsem neustrezno poznavanje same bolezni, stopnja psiho-socialne prilagojenosti in način kognitivnega funkcioniranja posameznika in njegove družine. Boljše sodelovanje je povezano z boljšim poznavanjem bolezni. Želimo motivirati otroke in njihove starše za boljše poznavanje postopkov, s katerimi lahko vplivamo na izboljšanje stanja dihalnih poti.⁹⁸⁻¹⁰⁰

Prehranski ukrepi pri otrocih s cistično fibrozo

Pravilna prehrana otroka s CF je temeljni kamen za uspeh zdravljenja. Pomembnost usmerjenih prehranskih ukrepov in tako izboljšane prehranskega statusa je za dobro počutje in daljše preživetje bolnikov s CF dobro poznana.^{101,102} Kljub vsemu pa je nedohranjenost bolnikov s CF še vedno eden glavnih problemov.^{101,103} Podatki iz Anglije kažejo na podobne težave z nizko telesno težo in višino predvsem pri dojenčkih, ki so mlajši od 12 mesecev, in pri desetletnih otrocih.¹⁰¹ Staab s sodelavci v svoji obširni raziskavi energijskega vnosa in prehranjevalnih navad dojenčkov ter otrok s CF ugotavlja, da le 11 % dojenčkov in otrok s CF dosega priporočen energijski vnos za otroke s CF, to pomeni 120 % do 150 % priporočil za zdrave vrstnike. Hkrati pa le 34 % energijskih potreb pokrije-

jo z maščobo.¹⁰⁵ Pred meseci je Steinkamp s sod. objavil rezultate petletnega spremljanja več kot 5000 bolnikov s CF v starosti od 1 meseca do 58 let. S pomočjo kliničnih in laboratorijskih podatkov o bolnikih, ki jih enkrat letno zapisujejo v nemški register, so iskali korelacije med prehranskim statusom in pljučno funkcijo. Ugotavljajo, da ima 19 % otrok, mlajših od 6 let, prenizko telesno maso glede na višino. Pri odraslih je ta odstotek še enkrat višji (38 %). Nedohranjeni vseh starostnih skupin so imeli tudi značilno slabšo pljučno funkcijo kot njihovi primerno prehranjeni vrstniki. Omenjena raziskava kaže na tesno povezanost prehranskega statusa bolnika, njegovo pljučno funkcijo in nadaljnjim kliničnim potekom bolezni.¹⁰⁵

Namen usmerjenih prehranskih ukrepov pri bolnikih s CF je dvojen:

- doseči optimalni prehranski status bolnika,
- doseči normalno rast in razvoj.¹⁰⁶

Zgoraj omenjene cilje dosežemo z usmerjenim prehranskim svetovanjem bolniku s CF in njegovi družini. Prehransko svetovanje vključuje poučevanje o:^{101, 103}

- sestavi posameznih živil;
- kombiniranju živil, ki prinašajo visoko energijsko vrednost in so bogata z maščobami;
- sestavi primernih jedilnikov;
- pomembnosti rednega prejemanja encimov trebušne slinavke in njihovem pravilnem jemanju;
- spodbujanju dobrih prehranjevalnih navad;
- pravilni uporabi visoko energijskih prehranskih dodatkov, ko so ti nujno potrebni;
- možnosti začasni ali stalni invazivni prehranski ukrepi z enteralno prehrano pri hudi podhranjenosti (bodisi preko noči ali nepretrgano 24 ur).

Tovrstno usmerjeno prehransko svetovanje zagotavljamo ob potrditvi diagnoze in ga kontinuirano nadaljujemo kot del rutinskih terapevtskih ukrepov. Takšen program lahko prepreči nedohranjenost, omogoči primerno rast in napredovanje na telesni teži, odloži invazivne metode prehranskih ukrepov (enteralna in parenteralna prehrana)^{101, 107} in nenazadnje lahko upočasni napredovanje pljučne bolezni in podaljšuje življenjsko dobo.^{104, 108}

Energijske potrebe otroka s cistično fibrozo

Opredeliti, kolikšne so energijske potrebe otroka s CF, je izredno težko. Zaradi heterogenosti teh bolnikov je izredno težko izdelati univerzalna priporočila.^{101, 106, 107} Okvirno jih lahko določimo na osnovi spremljanja rasti in napredovanja telesne teže ter primerjanja z energijskimi potrebami zdravih vrstnikov. V Razpredelnici 6 navajamo srednje evropska priporočila DACH za osnovne energijske potrebe za zdrave vrstnike pri določeni starosti,¹⁰⁹ preračun energijskih deležev posameznih makrohranil glede na priporočila ESPGHAN za bolnike s CF in kalorične dodatke (250 kcal ali 500 kcal), ki jih potrebujejo bolniki s CF.

Prehrana otroka s CF v večini primerov temelji na povečanem energijskem vnosu. Nekateri otroci s CF določen čas lahko normalno napredujejo na telesni teži in v rasti ter se temu primerno razvijajo pri priporočljivem vnosu energije za zdravega vrstnika. Tisti z napredovanimi pulmološkimi težavami pa potrebujejo 50–60 % več energijskih potreb kot njegovi zdravi vrstniki.^{101, 106} Povečane energijske potrebe organizma pozkušamo doseči najprej s pravilno izbiro in primerne količino običajnih živil. V prehrano vnesemo več energijsko bogatih živil, kot je polnomastno mleko, sir, meso, polnomastni mlečni izdelki, mlečni pudingi, piškoti in biskvitno pecivo. Dodatno z maslom ali margarino obogatimo kruh, krompir in zelenjavne priloge. Dober vir energije prispeva tudi ocvrta hrana ali dodajanje olja določenim jedem. Polnomastno mleko in smetano dodamo kremnim juham, pire krompirju, smetanovim omakam za testenine, sadnim solatam in sladolednim napitkom.¹⁰⁶

Kar 60 % otrok s CF ima težave zaradi neješčnosti in pomanjkanja teka. Pomembno pri otroku s CF je, da vzpostavimo dobro vsakodnevno prehranjevalno rutino. Otroku naj ima redne dnevne obroke, ki so enakomerno razporejeni čez dan. Zadnji obrok otroku ponudimo tik pred spanjem. Po obroku naj otrok počiva vsaj 20–30 minut. Tako se naj prehranjuje tudi ob prostih dneh in na počitnicah. Obrokov naj ne izpušča, vmesne malice so enako pomembne kot glavni obroki. Hrano, ki jo otrok ob obroku ne poje, odnesi-

Razpr. 6. *Energijske potrebe za zdrave otroke (D-A-CH 2000), energijski deleži posameznih makrohranil in dodatne energijske potrebe pri otroku s cistično fibrozo.*¹⁰⁹

Table 6. *Caloric requirements for healthy children (D-A-CH 2000), individual macronutrient energy percentages and additional energy requirements in children with CF.*¹⁰⁹

Starost - meseci	Spol	Energijski vnos - dnevni	45-50 % OH	7-13 % B	45-50 % M
Do 6. meseca	dečki/dekllice	500 kcal	60 g	9 g	26 g
Po 6. mesecu	dečki/dekllice	700 kcal	80 g	23 g	35 g
Starost - leta	Spol	Energijski vnos - dnevni	45-50 % OH	15 % B	35-40 % M
1-3	dečki/dekllice	1100-1300 kcal	140g-160 g	40-50 g	40-50 g
4-6	dečki/dekllice	1400-1700 kcal	175g-210 g	55-60 g	55-65 g
7-10	dečki/dekllice	1800-2200 kcal	225-275 g	70-80 g	70-85 g
11-15	dečki	2300-2800 kcal	290-350 g	85-105 g	90-110 g
	dekllice	2200-2400 kcal	274-300 g	80-90 g	85-95 g
16-18	dečki	2800-3000 kcal	350-275 g	105-110 g	110-115 g
	dekllice	2200 kcal	275 g	80 g	85 g
Kalorični dodatki za otroka s cistično fibrozo					
Dodatne energijske potrebe	250 kcal	30 g	10 g	20 g	
Dodatne energijske potrebe	500 kcal	60 g	20 g	20 g	

OH - ogljikovi hidrati, B - beljakovine, M - maščobe

mo brez komentarja in je ne nadomeščajmo z drugo, počakajmo do naslednjega obroka. Izogibajmo se hrani zunaj obrokov. Ne dovolimo, da otrok zamenjuje uravnotežen in energijsko bogat obrok s hrano, ki jo obožuje, s čokolado ali priljubljenimi sladlicami. Če otroku ponujamo samo hrano, ki jo obožuje, pri njem razvijamo nezadovoljive prehranjevalne navade, ki jih je kasneje težko popraviti. Sladice ponudimo vedno po obroku, nikoli naj ne pomenijo nagrade.¹⁰⁶

Ogljikovi hidrati

Dnevno v prehrani otroka s cistično fibrozo 45–50 % energijskih potreb pokrijemo pretežno s škrobnimi živili in ne s povečanim vnosom enostavnih ogljikovih hidratov, t.j. sladkorjev – slaščicami, čokolado, bonboni.^{106, 108} V obroke lahko vključujemo tudi polnovredna škrobna živila, ki so bogat vir dietnih vlaknin in blažijo abdominalne simptome, predvsem bolečine.¹¹⁰ Vendar moramo vedeti, da imajo dietne vlaknine veliko nasitno vrednost, ki lahko pri otrocih s slabšim tekom povzroča dodatne težave.¹⁰⁶ Pri sestavljanju jedilnika naj velja pravilo, da mora otrokova prehrana vsebovati količinsko dvakrat toliko krompirja, polnovrednih testenin, riža, sadja in zelenjave kot sladkorja in slaščic.

Beljakovine

V dnevni prehrani dojenčka s CF najmanj 8 % energijskih potreb pokrijemo z beljakovinami. Kasneje pri otroku z beljakovinami pokrivamo najmanj 15 % celodnevni energijskih potreb.^{106, 110} Navadno je pri otroku s CF beljakovinski vnos v normalnih vsakodnevni pogojih zadovoljiv. Povečan vnos beljakovin v dnevni prehrani otroka s CF je potreben pri nenadnem poslabšanju zdravstvenega stanja (okužbe in vročinska stanja).¹⁰⁶

Beljakovine se nahajajo predvsem v mesu in mesnih izdelkih, mleku in mlečnih izdelkih, ribah, jajcih, pa tudi v stročnicah, krompirju, kruhu in ovsenih kosmičih. Z uravnoteženo kombinacijo beljakovinskih živil živalskega in rastlinskega izvora lahko dosežemo izjemno dopolnjevanje in s tem povečano hranilno vrednost. Ker so v beljakovinskih živilih navadno prisotne tudi maščobe, lahko s pravilno kombinacijo zagotovimo organizmu tudi dovolj nasičenih maščob.

Maščobe

Pri otroku s CF 35–40 % energijskih potreb pokrijemo z maščobo. Pri dojenčku priporočila navajajo, da 45–50 % energijskih potreb lahko pokrijemo z maščobo. Kar je razumljivo, saj dojenčki v prvih mesecih življenja na vsak način potrebujejo visoko energijsko gostoto, ki jo je mogoče doseči le z maščobo, saj lahko uživajo le omejene količine hrane.¹⁰⁹ Pred letom 1980 so otrokom s CF kar široko priporočali celo zmanjševanje vnosa maščob kot pomoč pri zmanjševanju pogostega odvajanja, formiranju trdnejše konsistence blata in povečevanju beljakovinske absorpcije.¹⁰⁸

V prehrani otroka s CF so bolj priporočljiva olja in margarine rastlinskega izvora kot maščobe živalskega izvora. Razlog je v sestavi maščob. Zato priporočamo olje koruznih kalčkov, repično olje, oljčno olje in sončnično olje, ki imajo v svoji sestavi enkrat in večkrat nenasičene maščobne kisline. Zaradi velikega števila margarín na tržišču priporočamo uporabo »rastlinske margarine«, ki vsebuje najmanj 98 % maščob rastlinskega izvora in najmanj 15 % linolenske kisline. Rastlinska margarina, bogata z linolensko kislino, je tista, pri kateri je v deklaraciji navedeno, da vsebuje 30 % maščobnih kislin (takšne margarine so vitaquell ali becel). Priporočene so tudi mastne morske ribe zaradi vsebnosti linolenske kisline.

MCT maščoba – olje

Olje MCT je sestavljeno iz srednje verzičnih maščobnih kislin, za razliko od običajnih maščob, ki imajo v svoji sestavi pretežno dolgoverižne maščobne kisline. MCT zato pri prebavi in vsrkavanju v tanko črevo drugače reagirajo. Tako jih lahko organizem sprejme in izkoristi hitreje s pomočjo encimov trebušne slinavke. To pa pomeni prednost, ki jo lahko izkoristimo pri motnjah prebave in resorpcije. MCT maščobo pri otrocih s CF uporabljamo v primeru nenadnega poslabšanja zdravstvenega stanja, ob okužbi ali vročini, ki povzročata izgubo apetita in hkrati povečano potrebo po energiji, in pri otrocih, ki slabše napredujejo na telesni teži.¹⁰⁶

Energijski dodatki

Velikokrat se žal zgodi, da zgoraj opisan način prehranjevanja pri otroku ne zadostuje. V takšnih primerih v dogovoru z gastroenterologom in/ali pulmologom in dietetikom lahko uporabljamo energijske dodatke. Običajno priporočamo enega do tri energijske dodatke na dan, po obroku in pred spanjem. Zavedati se moramo, da ti dodatki ne nadomestijo obrokov. Priporočene energijske vrednosti dodatkov glede na otrokovo starost so prikazane v Razpredelnic 7.

Razpr. 7. *Priporočene energijske vrednosti prehranskih dodatkov glede na otrokovo starost.*^{107, 108}

Table 7. *Recommended caloric requirements of nutritional supplements for children by age.*^{107, 108}

Starost (leta)	Dnevna energijska vrednost prehranskega dodatka
1–2 leti	200 kcal
3–5 let	400 kcal
6–11 let	600 kcal
12 let*	800 kcal

Energijski dodatki so na voljo v obliki različnih pripravkov, ki jih proizvajajo farmacevtske tovarne v obliki juh, pudingov, krem in napitkov. Navadno so lažje prebavljivi, dodani so jim vitamini in minerali. Otroku lahko izbira med različnimi okusi, zdravnik pa svetuje uporabo glede na sestavo samega pripravka. V Razpredelnic 8 navajamo nekatere slovenskemu tržišču dostopne prehranske pripravke.

Razpr. 8. *Energijsko obogateni prehranski pripravki, ki so trenutno na voljo na slovenskem trgu.*^{107, 108}

Table 8. *Nutrition drinks, shakes and energy supplements available on Slovenian market.*^{107, 108}

Obogateni mlečni napitki
Ensure plus (Ross) ni primeren za otroke, mlajše od 5 let
Pediasure (Ross)
Fresubin (Fresenius)
Obogateni sadni napitki
Provide Xtra (Fresenius)
Glukočni polimeri v prahu
Polycal (Nutricia)
Maltodex (Matic)
Mlečni napitki v prahu, namenjeni pripravi s svežim polnomastnim mlekom
Scandishake (SHS International)

Center za cistično fibrozo

V Sloveniji so otroci s cistično fibrozo do dopolnjene- ga 19. leta vodeni v Centru za cistično fibrozo na Pediatrični kliniki, ki ga je leta 1985 ustanovil prof. Milan Štrukelj, kasneje pa ga je več let vodil dr. Silvo Kopriva.

Glede na priporočila Evropskega združenja za cistično fibrozo naj se otroci vodijo v centru za CF, kjer so poleg pediatra pulmologa in pediatra gastroenterologa v tim aktivno vključeni še pediater endokrinolog, pediater radiolog, dietetik, specialist otorinolaringolog, medicinska sestra, specializirana za delo z otroki s CF, respiratorni fizioterapevt, psiholog in mikrobiolog. Bolniki, starejši od 18 let, naj bodo vodeni v centru za odrasle, v prehodnem obdobju med 16. in 18. letom naj bo v zdravljenje vključen tudi internist pulmolog, ki bo vodil bolnika v centru za odrasle.

Otrok s CF naj bo redno pregledan v specialistični ambulanti vsake 3 mesece, dojenčki in bolniki z novoodkriti boleznijo v začetnem obdobju tudi pogosteje, otroci z atipično obliko in blagimi težavami pa vsakih 6 mesecev. Ob vsakem ambulantnem pregledu otroka klinično pregledamo, izmerimo telesno maso, višino, zasičenost hemoglobina s kisikom, spirometrijo in opravimo mikrobiološki pregled sputuma ali **aspirata** žrela.⁸

Priporočene preiskave, ki jih pri otroku s cistično fibrozo opravimo enkrat letno:

1. hemogram, ionogram;
2. testi jetrne funkcije (AST, ALT, AF, γ GT, bilirubin, žolčne kisline, albumini);
3. testi ledvične funkcije, urin;
4. IgG, IgE;
5. vitamini A,E, 25(OH)D₃, cink, selen;
6. testi koagulacije;
7. sputum na patogene bakterije, glive;
8. spirometrija;
9. rentgenogram prsnih organov;
10. UZ abdomna, UZ Doppler portalnega sistema;
11. pri bolnikih, ki imajo cirozo jeter α -fetoprotein;
12. pri sumu na GERB ali slabšem pridobivanju na telesni teži 24h pH metrijo in ev. gastrokopijo;
13. 3-dnevni prehranski dnevnik za oceno ustreznosti nadomeščanja pankreatičnih encimov;
14. elastaza v blatu (pri tistih, ki še nimajo insuficien- ce pankreasa);

15. OGTT > 10 let;
16. DXA > 8 let, < 8 let pri visoko rizičnih otrocih (FEV1 < 50 % ali nepojasnen upad pljučne funkcije, diabetes, osteoporoza v družini);
17. Osteocalcin, crosslaps, 1,25 (OH)2D₃, iPTH;
18. sIgE in IgG na alergen *Aspergillus fumigatus*;
19. EKG, UZ srca (FEV1 < 60 %);
20. ORL (sinusi, polipi, avdiogram pri zdravljenju z aminoglikozidi);
21. šola respiratorne fizioterapije;
22. šola inhalatorne fizioterapije;
23. psiholog.

Zaradi možnega prenosa patogenih bakterij med bolniki je zelo pomembno ločevanje otrok s cistično fibrozo v ambulanti, bolnišnici in zunaj nje: otroci, ki imajo kronično okužbo s *P. aeruginosa*, morajo biti ločeni od otrok brez okužbe, otroci okuženi z *B. cepacia* in MRSA pa morajo biti ločeni drug od drugega. Otroci s CF morajo biti hospitalizirani v enoposteljnih sobah, po možnosti z lastnimi toaletnimi prostori, da čimbolj zmanjšamo možnost prenosa okužbe.¹¹¹

Zaključki

Cistična fibroza je kronična bolezen, ki pomembno skrajša pričakovano trajanje življenja. Bolezen prizadane več organskih sistemov, s podaljševanjem življenjske dobe bolnikov s cistično fibrozo pa narašča tudi število pričakovanih zapletov. Prognozo bolezni določa okvara pljuč, ki so prizadeta zaradi kronične- ga vnetja in kronične okužbe, ki je najpogosteje povzročena s *Pseudomonas aeruginosa*. Z vodenjem otrok v centru za cistično fibrozo, ki omogoča multidisciplinarni način obravnave, je zagotovljen najbolj optimalen način zdravljenja, ki pomembno vpliva na izhod bolezni.

Pričakovano trajanje življenja bolnikov s CF se je v zadnjih letih bistveno podaljšalo na 36,8 let. Še vedno pa gre za bolezen, ki kljub izboljššanemu zdravljenju vodi v progresiven upad pljučne funkcije in smrt zaradi kardiorespiratorne odpovedi.

Literatura

1. Frizzell RA. Functions of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: S54-8.
2. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. Cystic fibrosis foundation consensus panel. *J Pediatr* 1998; 132: 589-95.
3. Welsh MJ, Utsui LC, Boat TF, Beaudet AL. Cystic fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 7th ed. Vol. 3. New York: McGraw-Hill; 1995.p. 3799-876.
4. Cystic Fibrosis Foundation. Report of the 1995 Patient Registry. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 1995.
5. Pilewski JM, Frizzell RA. Role of CFTR in airway disease. *Physiol Rev* 1999; 79 Suppl. 1: S215-55.
6. Schwachman H, Dooley RR, Guilmette F, Patterson PR, Weil C, Leubner H. Cystic fibrosis of the pancreas with varying degrees of pancreatic insufficiency. *Am J Dis Child* 1956; 92: 347-68.
7. Zielenski J, Tsui LC. Cystic fibrosis: genotypic and phenotypic variations. *Annu Rev Genet* 1995; 29: 237-41.
8. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339: 653-8.

9. Wang X, Moylan B, Leopold DA, Rubenstein RC, Toqias A, Proud D, et al. Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population. *JAMA* 2000; 284: 1814-9.
10. Wu CC, Alper OM, Lu JF, Wang SP, Gno L, Chiang HS, Wong LJ. Mutation spectrum of the CFTR gene in the Taiwanese patients with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Hum Reprod* 2005; 20: 2470-5.
11. Leoni GB, Pitzalis S, Podda R, Zanada M, Silvetti M, Caocci L, et al. A specific cystic fibrosis mutation (T3381) associated with the phenotype of isolated hypohydrotic dehydration. *J Pediatr* 1995; 127: 281-3.
12. Stern RC, Boat TF, Doershuk CF, Tucken AS, Miller RB, Mathews LW. Cystic fibrosis diagnosed after age 13: twenty five teenage and adult patients including three asymptomatic men. *Ann Intern Med* 1997; 87: 188-91.
13. Knowles MR, Stutts MJ, Spock A, Fischer N, Gatzky JT, Boucher RC. Abnormal ion permeation through cystic fibrosis respiratory epithelium. *Science* 1983; 221: 1067-70.
14. Middleton PG, Geddes DM, Alton EW. Protocols for in vivo measurement of the ion transport defects in cystic fibrosis nasal epithelium. *Eur Respir J* 1994; 7: 2050-6.
15. The Association for Clinical Biochemistry. National guidelines for the performance of the Sweat test for the investigation of CF, 2003. Dosegljivo na: www.acb.org.uk/site/guidelines.asp
16. Cystic fibrosis mutation database. Dosegljivo na: www.genet.sickkids.on.ca/cftr/
17. Mickle JE, Cutting GR. Genotype - phenotype relationships in cystic fibrosis. *Med Clin North Am* 2000; 84: 597-607.
18. Boucher RC. New concepts of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Eur Resp J* 2004; 23: 146-58.
19. Mountford RC, Jones N, Howard E, Wallace A, Southern KW. Characterisation of a multi-exon CFTR gene duplication. *Pediatr Pulmonol* 2004; Suppl 27: 225-6.
20. Southern KW. Newborn screening for cystic fibrosis: the practical implications. *J R Soc Med* 2004; 97 Suppl 44: 57-9.
21. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation patient Registry. Annual Data Report 2002. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 2003.
22. Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 330-5.
23. Govan JRW, Nelson JW. Microbiology of cystic fibrosis lung infections: themes and issues. *J R Soc Med* 1993; 86: 11-8.
24. Emerson J, Rosenfeld M, McNamra S, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 91-100.
25. Taccetti G, Campana S, Festini F, Mascherini M, Doring G. Early eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2005; 26: 458-61.
26. Ratjen F, Doring G, Nikolaizik WH. Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Lancet* 2001; 358: 983-4.
27. Doring G, Hoiby N. For the consensus study group. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *Journal of Cystic Fibrosis* 2004; 3: 67-91.
28. Elkins MR, Robinson M, et al. A controlled trial of long term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *New Engl J Med* 2006; 354: 29-40.
29. Suri R, Metcalfe C, Wallis C, Bush A. Predicting response to rhDNase and hypertonic saline in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37: 305-10.
30. Doring G, Conway SP, Heijerman HGM. For the consensus committee. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000; 16: 749-67.
31. Jones AP, Wallis CE. Recombinant human deoxyribonuclease for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD001127.
32. Wark PA, McDonald V, Jones AP. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD001506.
33. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, Knowles MR, Tarran R, Boucher RC. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med* 2006; 354: 241-5.
34. Ronne Hansen C, Pressler T, Koch C, Hoiby N. Long term azetyromycin treatment of cystic fibrosis patients with chronic *P. aeruginosa* infection: an observational cohort study. *Journal of Cystic Fibrosis* 2005; 4: 35-40.
35. Clement A, Tamalet A, Leroux E, Ravilly S, Fauroux B, Jais JP. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: a double blind, placebo controlled trial. *Thorax* 2006; 61: 895-902.
36. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 35-49.
37. Milla CE. Nutrition and lung disease in cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2007; 30: 544-55.
38. Naruse S, Ishiguro H, Ko SB, Yoshikawa T, Yamamoto T, Yamamoto A, et al. Fecal pancreatic elastase: a reproducible marker for severe exocrine pancreatic insufficiency. *J Gastroenterol* 2006; 41: 901-8.
39. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 246-59.
40. Širca Čampa A, Kopriva S, Breclj J, Sedmak M. Novosti v prehrani otrok s cistično fibrozo. In: Kržišnik C, Battelino T, eds. *Izbrana poglavja iz pediatrije*. Ljubljana: Katedra za pediatrijo; 2005. p. 43-61.
41. Graham-Maar RC, Schall JI, Stettler N, Zemel BS, Stallings VA. Elevated vitamin A intake and serum retinol in preadolescent children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 174-82.
42. Huang SH, Schall JI, Zemel BS, Stallings VA. Vitamin E status in children with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *J Pediatr* 2006; 148: 556-9.
43. De Boeck K, Weren M, Proesmans M, Kerem E. Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. *Pediatrics* 2005; 115: e463-9.
44. Escobar MA, Grosfeld JL, Burdick JJ, Powell RL, Jay CL, Wait AD, et al. Surgical considerations in cystic fibrosis: a 32-year evaluation of outcomes. *Surgery* 2005; 138: 560-72.
45. Agrons GA, Corse WR, Markowitz RI, Suarez ES, Perry DR. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1996; 16: 871-93.
46. Button BM, Roberts S, Kotsimbos TC, Levvey BJ, Williams TJ, Bailey M, et al. Gastroesophageal reflux (symptomatic and silent): a potentially significant problem in patients with cystic fibrosis before and after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1522-9.
47. Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, Morabito A, Costantini D, Padoan R et al. Liver disease in cystic fibrosis: A prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology* 2002; 36: 1374-82.
48. Lamireau T, Monnereau S, Martin S, Marcotte JE, Winnock M, Alvarez F. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *J Hepatol* 2004; 41: 920-5.
49. Colombo C, Russo MC, Zazzeron L, Romano G. Liver disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; Suppl 1: 49-55.
50. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000222.
51. Milkiewicz P, Skiba G, Kelly D, Weller P, Bonser R, Gur U, et al. Transplantation for cystic fibrosis: outcome following early liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 208-13.
52. Rosenecker J, Eichler L, Kuhn L, Harms HK, von der Hardt J. Genetic determination of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1995; 127: 441-3.
53. Cucinotta D, De Luca F, Scoglio R, Lombardo F, Sferlazzas C, Di Benedetto A, et al. Factors affecting diabetes mellitus onset in cystic fibrosis: evidence from a 10-year follow-up study. *Acta Paediatr* 1999; 88: 389-93.
54. Moran A, Doherty L, Wang X, Thomas W. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1998; 133: 10-7.
55. Lannig S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: a five-year prospective study. *Br Med J* 1995; 311: 655-8.
56. Moran A, Hardin D, Rodman D, Allen HF, Beall RJ, Borowitz C, et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus. A consensus conference report. *Diab Res Clin Pract* 1999; 45: 61-73.

57. Dobsin L, Sheldon CD, Hattersley AT. Conventional measures underestimate glycemia in cystic fibrosis patients. *Diabet Med* 2004; 21: 691-6.
58. Sulli N, Bertasi S, Zullo S, Shasaj B. Use of continuous subcutaneous insulin infusion in patients with cystic fibrosis related diabetes: Three case reports. *J Cyst Fibros* 2006 (Epub ahead of print).
59. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, et al. Consensus statement: Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1888-96.
60. Conway SP, Morton AM, Oldroyd B, Truscott JG, White H, Smith AH, Haigh I. Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: prevalence and associated factors. *Thorax* 2000; 55: 798-804.
61. Haworth CS, Selby PL, Webb AK, Dodd ME, Musson H, Niven R McL, et al. Low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 1999; 54: 961-7.
62. King SJ, Topliss DJ, Kotsimbos T, Nyulasi IB, Bailey M, Ebeling PR, Wilson JW. Reduced bone density in cystic fibrosis: DF508 mutation is an independent risk factor. *Eur Respir J* 2005; 25: 54-61.
63. Aris RM, Stephens AR, Ontjes DA, Blackwood AD, Lark RK, Hensler MB, et al. Adverse Alterations in Bone Metabolism Are Associated with Lung Infection in Adults with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1674-8.
64. Aris RM, Renner JB, Winders AD, Buell HE, Riggs DB, Lester GE, Ontjes DA. Increased Rate of Fractures and Severe Kyphosis: Sequelae of Living into Adulthood with Cystic Fibrosis. *Ann Intern Med* 1998; 128: 186-93.
65. Haworth CS, Selby PL, Adams JE, Mawer EB, Horrocks AW, Webb AK. Effect of intravenous pamidronate on bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2001; 56: 314-6.
66. Aris RM, Lester GE, Caminiti M, Blackwood AD, Hensler M, Lark RK, et al. Efficacy of alendronate in adults with cystic fibrosis with low bone density. *Am J Resp Critical Care Med* 2004; 169: 77-82.
67. Koitschev A, Wolff A, Koitschev C, Preyer S, Ziebach R, Stern M. Standardisierte HNO-untersuchung bei patienten mit mukoviszidose. *HNO* 2005; 54: 361-8.
68. Clement P. Management of sinusitis in infants and young children In: Schaefer SD, eds. *Rhinology and sinus disease: a problem oriented approach*. Mosby, Inc. 1998. p. 115-8.
69. Yung MW, Gould J, Upton GJ. Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111: 1081-6.
70. Kostuch M, Klatka J, Semczuk A, Wojcierowski J, Kulczycki L, Oleszczuk J. Analysis of most common CFTR mutations in patients affected by nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262: 982-6.
71. Albritton FD, Kingdom TT. Endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis: an analysis of complications. *Am J Rhinol* 2000; 14: 379-85.
72. Bak-Pedersen K, Larsen PK. Inflammatory middle ear diseases in patients with cystic fibrosis. *Acta Otolaryngol* 1979; Suppl 360: 138-40.
73. Haddad J Jr, Gonzalez C, Kurland G, Orenstein DM, Casselbrant ML. Ear disease in children with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 491-3.
74. Mulheran M, Degg C, Morgan DW, Stableforth DE. Occurrence and risk of cochleotoxicity in cystic fibrosis patients receiving repeated high-dose aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2502-9.
75. Piltcher OB, Teixeira VN, de Oliveira MW, Scattolin I, Piltcher SL. The prevalence of neurosensory hearing loss among cystic fibrosis patients from hospital de clinicas de porto alegre. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67: 939-41.
76. Fitzsimmons SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1993; 122: 1-9.
77. Vicky A, LeGrys DR. Sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis: Practical considerations. *J Pediatrics* 1996; 129: 892-7.
78. Terheggen-Lagro S, Truijens N, van Poppel N, Gulmans V, van der Laag J, van der Ent C. Correlation of six different cystic fibrosis chest radiograph scoring systems with clinical parameters. *Pediatric Pulmonology* 2003; 35: 441-5.
79. Meerman GJ, Dankert-Roelse J, Martijn A, van Woerden FH. A comparison of the Schwachman, Chrispin-Norman and Brasfield method for scoring of chest radiographs of the patients with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol* 1985; 15: 98-101.
80. Helbich TH, Heinz-Peer G, Eichler I, Wunderbaldinger P, Götz M, Wojnarowski C, Brasch RC, Herold CJ. Cystic fibrosis. CT assessment of lung involvement in children and adults. *Radiology* 1999; 213: 537-44.
81. Tathanson I, Conboy K, Muphy S, Afshani E, Jerad P, Kuhn JP. Ultrafast computerized tomography of the chest in cystic fibrosis: A new scoring system. *Pediatric Pulmonology* 1991; 11: 81-6.
82. Carr DH, Oades P, Totman-Dickenson P, Homiaddon R, Wells AU, Bush A. Magnetic resonance scanning in cystic fibrosis: Comparison with computed tomography. *Clinical Radiology* 1995; 50: 84-9.
83. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley, Naidich DP. Cystic fibrosis. Scoring system with thin section CT. *Radiology* 1991; 179: 783-8.
84. Sharma GD, Doershuk CF, Stern RC. Erosion of the wall of the frontal sinus caused by mucopyelocele in cystic fibrosis. *J Pediatrics* 1994; 124: 745-7.
85. Brasfield D, Hicks G, Soong S, Peters J, Tiller R. Evaluation of scoring system of the chest radiograph in cystic fibrosis. *AJR* 1980; 134: 1195-8.
86. Dalby R, Suman J. Inhalation therapy: Technological milestones in asthma treatment. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2003; 55: 779-91.
87. Tiddens H. Inhalation therapy in CF. In: *Interactive course on CF - ERS School course on cystic fibrosis*; 2006 Nov 16-18; Prague. Czech Republic.
88. van der Giessen LJ, de Jongste JC, Gosselink R, Hop WC, Tiddens HA. RhDNase before airway clearance therapy improves airway patency in children with CF. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 624-30.
89. Saiman L, Siegel J. Infection control in cystic fibrosis. *Clin Microbiological Rev* 2004; 17: 57-71.
90. Murphy S. Respiratory medication. In: Esmond G, eds. *Respiratory nursing*. 2nd ed. Bailliere Tindall; 2001. p. 81-103.
91. Smaldone GC, Sangwan S, Shah A. Facemask design, facial deposition, and delivered dose of nebulized aerosols. *J Aerosol Med* 2007; 20 Suppl 1: 66-77.
92. Erzinger S, Schuepp KG et al. Facemask and aerosol delivery in vivo. *J Aerosol Med* 2007; 20 Suppl 1: 78-84.
93. Blau H, Mussaffi H, Zahav M, Prais D, Livne M, Czitron BM, Cohen HA. Microbial contamination of nebulizers in the home treatment of cystic fibrosis. *Child: Care, Health & Development* 2007; 33: 491-495.
94. UK Cystic fibrosis Nurse Specialist Group. National consensus standards for the nursing management of cystic fibrosis. Cystic fibrosis trust 2001. Dosegljivo na: www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/counsensusdoc
95. Dovjak K. Pravilni načini vnosa vdihanih zdravil. In: Oštir M, Maček V, eds. *Astma pri otroku. Zbornik predavanj za medicinske sestre*; 2007 Jun 8-9; Debeli rtič, Slovenija. Ljubljana: Pediatrična klinika, Služba za pljučne bolezni, 2007.
96. Oštir M. Inhalacijska terapija - zagotavljanje kakovosti. In: Oštir M, Maček V, eds. *Astma pri otroku. Zbornik predavanj za medicinske sestre*; 2007 Jun 8-9; Debeli rtič, Slovenija. Ljubljana: Pediatrična klinika, Služba za pljučne bolezni, 2007.
97. Kopriva S, Oštir M. Inhalacijska terapija pri otrocih s cistično fibrozo. Društvo pljučnih in alergijskih bolnikov Slovenije 2004.
98. Pryor JA, Main E, Agent P, Brodley JM. *Physiotherapy*. In: Bush A, Alton EFWF, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A. *Cystic fibrosis in the 21st Century*. London; 2006. p. 301-8.
99. Pryor JA, Chevaillier J, Kieselmann R, Falk M, Oberwaldner B, Althaus P, McIlwaine M, Launefors L. *Physiotherapy in the treatment of cystic fibrosis*. International Physiotherapy Group for Cystic Fibrosis. 2002. Dosegljivo na: www.ipg-cf.fw.hu
100. Smolikova L, Giessen LJ. *Physiotherapy in the treatment of cystic fibrosis*. In: *Interactive course on CF - ERS School Courses*; 2006 Nov 16-18; Prague. Czech Republic.
101. Adde FV, Rodrigues JC, Cardoso AL. Nutritional follow-up of cystic fibrosis patients: the role of nutrition education. *J Pediatr* 2004; 80: 475-82.

102. Abrams SA. Chronic pulmonary insufficiency in children and its effects on growth and development. *J Nutr.* 2001; 131: S938-41.
103. Staab D. Cystic fibrosis – therapeutic challenge in cystic fibrosis children. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 77-80.
104. Powers SW, Patton SR, Byars KC, Mitchell MJ, Jelalian E, Mulvihill MM, et al. Caloric intake and eating behavior in infants and toddlers with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2002; 109: 75-85.
105. Steinkamp G, Wiedemann B. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax* 2002; 57: 596-601.
106. MacDonald A. Cystic fibrosis. In: Shaw V, Lawson M, eds. *Clinical paediatric dietetics*. London: Blackwell Science Ltd 2000. p. 110-24.
107. Sharma M, Singh M. Nutritional management of children with cystic fibrosis. *Indian Pediatr* 2003; 40: 1056-62.
108. Peterson ML, Jacobs DR Jr, Milla CE. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2003; 112: 588-92.
109. Delovna skupina za pripravo »Referenčnih vrednosti za vnos hranil«. Referenčne vrednosti za vnos hranil (prevod iz nemškega jezika). Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, 2004.
110. Patchell C, Johnson T. Cystic Fibrosis. In: Holden C, MacDonald A, eds. *Nutrition and child health*. London: Bailliere Tindall; 2000. p. 228-33.
111. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: European consensus. *Journal of Cystic Fibrosis* 2005; 4: 7-26.

Prispelo 2008-06-30, sprejeto 2008-09-25
