

Turinys

AKTUALIJOS

- Pradedamas vykdyti naujas Lietuvos mokslo tarybos finansuojamas Nacionalinės mokslo programos „Lėtinės neinfekcinės ligos“ projektas 2
- Įspūdžiai iš kasmetinio Europos respiratologų draugijos kongreso Vienoje 3
- Lietuvos pulmonologų sutarimo „Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnostika ir gydymas“, išleisto 2007 m., papildymas 12

PULMONOLOGIJA

- Skystis pleuros ertmėje – gydymo problemos 4
- Plaučių arterijos trombinės embolijos gydymas ir profilaktika 6
- Masyvus kraujavimas iš plaučių 14
- Astmos ir lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimų gydymas 19
- Klinikiniai požymiai, dėl kurių sunkia obstrukcine miego apnėja sergantys ligoniai kreipiasi į gydytoją 23

ALERGOLOGIJA IR IMUNOLOGIJA

- Astma ir nėštumas: prenatalinė epigenetinė sąveika 26
- Kraujo neutrofilų aktyvumas po bronchų provokacijos *D. pteronyssinus* alergenu sergant alergine astma ir rinitu 30
- Anafilaksijos diagnostika ir gydymas 32
- Osteopontinas alerginių ir respiracinių ligų patogenezėje 35

FARMAKOTERAPIJA

- Realias gyvenimo sąlygas atspindinčio perspektyviojo tyrimo PRISMA rezultatai 38
- Makrolidų vaidmuo gydant plaučių ligas 42

Vyriausiasis redaktorius
Raimundas Sakalauskas, dr. prof.

Atsakomoji redaktorė
Brigita Šitkauskienė, dr. prof.

Redaktorė
Rūta Nutautienė

Redakcinė kolegija:
Alfredas Bagdonas, dr. doc.
Kristina Biekšienė, dr. doc.
Jolanta Kudzytė, dr. doc.
Violeta Kvedarienė, dr.
Palmira Leišytė, dr. doc.
Kęstutis Malakauskas, dr. prof.
Skaidrius Miliauskas, dr. doc.
Valdonė Misevičienė, dr.
Iveta Skurvydienė, dr.
Ilma Valatkienė
Arvydas Valavičius
Rolandas Zablockis, dr. doc.
Marius Žemaitis, dr. doc.

Kalbos redaktorė
Rita Kliopmanienė
rita@efarmacija.lt
Tel. (8 ~ 37) 428 527

Leidyba, dizainas
Eglė Butkevičienė
egle@efarmacija.lt
Tel. (8 ~ 37) 428 526

Reklamos projektų vadovė
Violeta Kučinskienė
violeta@efarmacija.lt
Tel. 8 ~ 610 31 322

Platinimo tarnyba
redakcija@efarmacija.lt
Tel. (8 ~ 37) 221 049

Redakcijos adresas
Karaliaus Mindaugo pr. 7,
Kaunas, LT-44033
Tel. (8 37) 221 049
Faks. (8 37) 221 157
El. paštas: redakcija@efarmacija.lt
Interneto svetainės adresas:
www.emedicina.lt
Prenumerata:
www.emedicina.lt/prenumerata

Leidėjas
UAB „Medicinos spaudos namai“®

Šiame žurnale pateikta informacija skiriama tik specialistams. Redakcijos nuomonė nebūtinai sutampa su straipsnių autorių teiginiais. Už reklamų turinį redakcija neatsako.

Perspausdinti straipsnius, platinti šio leidinio tekstus ir vaizdo medžiagą galima tik gavus raštišką leidėjo sutikimą.

Pradedamas vykdyti naujas Lietuvos mokslo tarybos finansuojamas Nacionalinės mokslo programos „Lėtinės neinfekcinės ligos“ projektas



LIETUVOS SVEIKATOS
MOKSLŲ UNIVERSITETAS



Lietuvos
mokslo
taryba

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (LSMU) Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje, greta klinikinės ir pedagoginės veiklos, aktyviai vykdomi ir moksliniai tyrimai, ypač astmos, lėtinės obstrukcinės plaučių ligos ir plaučių vėžio srityse. Klinikos mokslininkai ir doktorantai vykdo įvairius mokslinius projektus, kuriais siekiama geriau suprasti minėtų ligų priežastis bei vystymosi mechanizmus. Mokslinę veiklą atspindi tyrimų rezultatai, kurie dažnai skelbiami tarptautiniuose recenzuojamuose žurnaluose bei pristatomi kasmetinėse Amerikos krūtinės sąjungos, Europos respiratologų sąjungos, Europos alergologų ir kliniki- nių imunologų akademijos, taip pat Lietuvos moksliniuose kongresuose ir konferencijose.

2010–2011 m. klinikoje vykdytas Lietuvos moks- lo tarybos finansuotas Nacionalinės mokslo programos „Lėtinės neinfekcinės ligos“ projektas „Uždegimo ląste- lių fenotipo ir funkcijų ypatumai prognozuojant alerginių kvėpavimo ligų eigą“ (vadovas prof. Raimundas Sakalaus- kas, projekto numeris LIG-10045). Šio projekto metu tir- ta T limfocitų pagalbininkų (Th1, Th2 ir Th17) fenotipo raiška bei neutrofilų aktyvumo pokyčiai sergant alerginiu rinitu ir alergine astma. Tyrimu nustatyta, kad alerginis rinitas ir alerginė astma skiriasi ne tik klinikiniais po- žymiais, bet ir uždegimo ląstelių fenotipų raiška bei jų funkcijomis. Šių uždegimo ląstelių fenotipų ypatumai gali lemti lėtinį kvėpavimo takų uždegimo pobūdį bei patofi- ziolines ligų savybes. Gauti rezultatai buvo pristatyti ir sulaukė mokslininkų susidomėjimo ne tik Lietuvos, bet ir užsienio konferencijų žodinių bei stendinių pranešimų sesijose, rezultatai publikuoti Mokslinės informacijos ins- tituto duomenų bazės „ISI Web of Science“ leidiniuose.

Išspausdintas mokslinis straipsnis „Inflammation“ žurnale (2011 m. žurnalo citavimo indeksas siekia 1,747): „*Pe- ripheral blood neutrophil activity during Dermatophagoi- des pteronyssinus-induced late-phase airway inflam- mation in patients with allergic rhinitis and asthma*“ ir „Lung“ žurnale (2011 m. žurnalo citavimo indeksas yra 1,899) „*Response of peripheral blood Th17 cells to inhaled Dermatophagoides pteronyssinus in patients with allergic rhinitis and asthma*“. Dar vienas straipsnis, atspindintis projekto rezultatus, jau priimtas spausdinti į „Medicinos“ žurnalą: „*Peripheral blood Th17 cells and neutrophils in Dermatophagoides pteronyssinus induced early and late phase asthmatic response*“.

Sėkmingai vykdytą projektą lydi kitas – nuo šių metų liepos mėn. pradėtas vykdyti prof. R. Sakalausko vadovauja- mas, o Lietuvos mokslo tarybos finansuojamas Nacionalinės mokslo programos „Lėtinės neinfekcinės ligos“ projektas „Th9 limfocitų raiškos ir eozinofilų aktyvumo reikšmė pro- gnozuojant alerginių kvėpavimo ligų eigą“ (projekto numeris LG-12057). Tai yra jau minėto projekto „Uždegimo ląste- lių fenotipo ir funkcijų ypatumai prognozuojant alerginių kvėpavimo ligų eigą“ tęsinys. Šiam projektui vykdyti yra skirtas 455,6 tūkstančių litų biudžetas, kuris bus panau- dotas tiriant prieš keletą metų mokslininkų atrastą ir iki šiol nepakankamai ištirtą T limfocitų pagalbininkų subpo- puliaciją – Th9 ląstelę bei eozinofilų aktyvumą veikiančių molekulinį žymenų tyrimams. Tikimasi, kad gauti rezulta- tai bus vertingi alerginių kvėpavimo ligų eigai prognozuoti ir profilaktikos strateginiams principams kurti, pritaikant juos alerginių ligų profilaktikai ir ankstyvai diagnostikai. Projektą numatoma baigti 2014 metų gruodžio 31 dieną.

Įspūdžiai iš kasmetinio Europos respiratologų draugijos kongreso Vienoje

Simona Lavinskienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

2012 rugsėjo mėn. 1–5 dienomis Vienoje (Austrija), *Reed Messe Wien* konferencijų centre, įvyko kasmetinis Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*) kongresas. Jame dalyvavo per 10 tūkstančių specialistų, besidominančių lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimo, astmos, kvėpavimo takų infekcijos, pneumonijos, cistinės fibrozės, tuberkuliozės vertinimo bei gydymo klausimais.

APIE VIENĄ

Viena (vok. *Wien*) – didžiausias Austrijos miestas, sostinė ir tuo pačiu viena iš devynių Austrijos žemių. Pagal gyventojų skaičių Viena yra dešimtas pagal dydį miestas Europos Sąjungoje. Šimtmečiais Viena buvo Habsburgų dinastijos rezidencija. Taip miestas tuo metu išsivystė į vieną iš Europos kultūros ir politikos centrų.

Vienos kultūrą suformavo imperatoriaus dvaras ir aristokratija. Dauguma praeities pėdsakų išliko iki mūsų dienų ir kelia nostalgiją pranykusiai didybės erai, kuri ligi šiol atpažįstama. Įspūdingas Vienos senamiestis, kuriame yra Hofburgo rūmai (XVI–XIX a.), Šv. Stepono katedra (XII–XV a.), Wiener Riesenrad, Ispanų jojimo mokykla, Šionbruno rūmai, Valstybiniai operos rūmai, Meno istorijos muziejus, Vienos miškas ir kt. Išlikę daug baroko stiliaus XVII–XVIII a. pastatų. Kahlenbergo rajone, ant kalvos, stovi barokinė Šv. Juozapo koplyčia su ATR bajorų, dalyvavusių 1683 m. mūšyje prieš osmanus, herbais. Lankytojus kviečia L. van Bethoveno, J. Haidno, V. A. Mocarto, F. Šuberto, J. Štrauso namai-muziejai.

Viena garsėjo mokslu, ypač medicinos. Mieste tebeveikia seniausias universitetas (Vienos universitetas) vokiškai kalbančiose šalyse. Jo žymiausias profesorius buvo Zigmundas Froidas. Žymūs yra ir Vienos filosofų ratelis, Austrijos ekonomikos teorijos mokykla.

Tarptautiniu mastu svarbus buvo Vienos muzikinis gyvenimas. Tai įtvirtino kompozitoriai Mocartas, Bethovenas, Štrausas, Maleris ir Šionbergas. Šiais laikais žinomiausi muzikos objektai yra Vienos filharmonija, Vienos simfoninis orkestras, Vienos opera ir ansamblis *Concertus Musicus Wien*. Mieste gausu teatrų, operų, muziejų ir kitų kultūros objektų. Vienos operoje kasmet rengiamas Vienos balius.

LIETUVOS DELEGATAI IR PRISTATYTI PRANEŠIMAI

Kongrese lankėsi nemažas būrys specialistų iš didžiųjų Lietuvos miestų: Kauno, Vilniaus, Klaipėdos, Panevėžio, Alytaus, Marijampolės. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Pulmonologijos ir imunologijos klinikai atstovavo prof. R. Sakalauskas, prof. K. Malakauskas, doc. D. Barkauskienė, doc. S. Miliauskas, doc. M. Žemaitis, gyd. dokt. I. Bajoriūnienė, gyd. dokt. M. Vaitkus ir dokt. S. Lavinskienė.

Docentas Skaidrius Miliauskas pristatė standinį pranešimą „*Neutrophil ROS production in obese and non-obese men with different severity of obstructive sleep apnoea*“.

Docentas Marius Žemaitis pristatė standinį pranešimą „*Epidermal growth factor receptor mutation status in advanced non-small cell lung cancer: A single institution experience*“.

Doktorantai dalyvavo mokslinėse sesijose:

Gydytoja doktorantė Ieva Bajoriūnienė pristatė standinį pranešimą „*Peripheral blood Th17 cells and serum IL-17 levels in patients with D. pteronyssinus-induced late-phase asthmatic response*“.

Gydytojas doktorantas Mindaugas Vaitkus pristatė standinį pranešimą „*Analysis of reactive oxygen species in sputum neutrophils during acute exacerbation of COPD*“.

Doktorantė Simona Lavinskienė standinių pranešimų diskusijų sesijoje pristatė pranešimą „*Level of vitamin D is decreased in asthmatic patients*“ ir „*Peripheral blood neutrophil activity during D. pteronyssinus induced late-phase airway inflammation in asthma and rhinitis patients*“.

Visi LSMU delegatų moksliniai pranešimai puikiai atitiko kongreso kontekstą, todėl susilaukė daug dėmesio. Kongreso dalyviai įdėmiai studijavo rezultatus, autoriams pateikė klausimų.

Skystis pleuros ertmėje – gydymo problemos

Arvydas Valavičius

Klaipėdos universitetinės ligoninės Pulmonologijos skyrius

Reikšminiai žodžiai: skystis pleuros ertmėje, onkologinės ligos, tuberkuliozė, širdies veiklos nepakankamumas, plaučių arterijų trombinė embolija, pleuros punkcija, torakoskopija.

Santrauka. Straipsnyje nagrinėjama skysčio pleuros ertmėje problema, gydymo principai.

Skystis pleuros ertmėje yra kitų ligų padarinys, taigi ir gydymas priklauso nuo pagrindinės priežasties. Kai skysčio kiekis didelis ir sukelia diskomfortą bei kvėpavimo nepakankamumą, jį reikia pašalinti punktuojant ar drenuojant. Vaistų sukulto skysčio kiekis nebūna didelis. Jeigu įtariama, kad skystis medikamentinės kilmės, paprastai efektyvu nutraukti gydymą vaistu (prokainamidu, hidralazinu, chinidinu, nitrofurantoinu, kordaronu, prokarbazinu, metotreksatu ir kt.) ir papildomų intervencijų neprireikia.

PARAPNEUMONINIS SKYSČIO KAUPIMASIS

Dažniausiai pasitaikančio eksudacinio pleurito atvejais turi būti imamasi skubių veiksmų, nes skystis gali greitai supūliuoti arba sukrešėti, organizuotis, virsti fibrotoraksu bei baigtis pleuros pašalinimo operacija. Todėl plaučių uždegimu sergančius ligonius reikia reguliariai tikrinti apsvaistant skysčio atsiradimo tikimybę. Staigus šono skausmas nepaaiškinamas nepaisant gydymo dusulio stiprėjimas arba auskultuojant išnykęs ar susilpnėjęs vezikulinis alsavimas, leidžia įtarti šią galimą komplikaciją. Įtarimus reikėtų patikslinti ultragarsu, o nesant galimybės, ir kontroline krūtinės ląstos rentgenograma. Radus skysčio, reikia atlikti skysčio diagnostinę punkciją ir kartu pašalinti kiek galima didesnę jo kiekį. Jeigu aišku, kad skystis pūlingas, jo pH mažesnis nei 7,2, yra inkapsuliuotas ar randama bakterijų, reikia skubiai drenuoti storu drenu. Tinkamai antibakteriniais vaistais gydomų ligonių, kuriems nėra indikacijų atlikti skubų pleuros ertmės drenažą, būklė dažniausiai pagerėja per savaitę. Jeigu taip neįvyksta, ir po savaitės tiriant ultragarsu ar kitu metodu randamas didokas kiekis skysčio ar jis didėja, reikia apsvaistyti pleuros ertmės drenažo galimybę bei dar kartą įvertinti ir kitas skysčio atsiradimo priežastis. Gali būti, kad ligonis serga ne tik pneumonija, bet ir vėžiu ar tuberkulioze. Rekomenduojama atlikti KT tyrimą, FBS, jeigu nebuvo atlikta anksčiau, tyrimus TBC diagnozuoti.

NAVIKINIS SKYSTIS PLEUROS ERTMĖJE

Skystis, atsiradęs sergant onkologine liga, dažniausiai yra proceso progresavimo požymis. Tokie ligoniai vidu-

tiniškai išgyvena apie vienerius metus. Skystis paprastai pirmą kartą diagnozuojamas išryškėjus palengva progresuojančiam dusuliui. Kadangi procesas lėtas, ligoniai savo negalavimus aiškina pagrindine liga ir kreipiasi pagalbos, kai skysčio jau prisikaupę daug – pasitaiko ir 2–3 litrai, net daugiau. Pašalinus skystį, ligonis pasijunta daug geriau, deja, pagerėjimas laikinas: per 2–3 savaites skysčio vėl prisikaupia ir kuo toliau – tuo dažniau. Tenka kartoti pleuros ertmės punkcijas skysčiui pašalinti. Pastebėta, kad skystis geriau pasišalina, jeigu taikomas pleuros drenažas. Dabar jau yra ir nuolatinio drenažo sistemos su vožtuvais (tunelinis drenažas). Juos sudaro dreno vamzdelis, kurį galima ilgai laikyti krūtinės ląstoje (6 mėn. ir daugiau), o vožtuvas neleidžia į krūtinės ląstą patekti orui. Ligonius nereikia nešioti Bobrovo tipo indų. Jis gali toliau dalyvauti visuomeniniame gyvenime ir tik namuose prijungti panašią į šlapimo rinktuvą talpą, kad skystis pasišalintų. Kartais dėl ilgalaikio drenažo pleuros ertmė savaime suauga. Tai yra pleurodezės operacijos alternatyva.

TUBERKULIOZINIS PLEURITAS

Tuberkuliozinis pleuritas paprastai išnyksta savaime skyrus tinkamą antituberkuliozinį gydymą. Drenuojama, jeigu skysčio kiekis didelis ir trukdo kvėpuoti.

CHILOZINIS SKYSTIS

Chilozinis skystis gydomas dieta. Literatūroje rekomenduojami somastatino analogai sumažina chilotorakso progresavimą.

CHIRURGINIS GYDYMAS

Chirurginės intervencijos prireikia, kai būtina patikslinti skysčio priežastis išsėmus kitas galimybes bei gydomaisiais tikslais.

Vaizdo torakoskopijos, atliekamos sukėlus vietinę ar bendrąją nejautrą, metu apžiūrima pleuros ertmė, paimama biopsinės medžiagos, pašalinamas rastas skystis ir, jei reikia, atliekamas pleuros ertmės talkavimas. Procedūra

priskiriama mažai invaziniam metodui. Dažniausiai po operacinis periodas praeina sklandžiai, ilgai gulėti lignoninėje nepririekia. Tačiau po pleurodezės operacijos gan dažni stiprūs krūtinės skausmai, kuriuos tenka malšinti analgetikais, net narkotiniais. Per savaitę jie sumažėja. Dažnai būna febrilus karščiavimas, pykinimas. Pleurodezei dažniausiai naudojamas talkas. Kartais galima bandyti atlikti cheminę pleurodezę suleidžiant pro drenažo vamzdelį bleomicino ar tetraciklino, ypač jei lignonio bendroji būklė sunki ar jis atsisako chirurginės intervencijos.

Kartais atliekamos nuosrūvio (šunto) tarp pleuros ir pilvo ertmių suformavimo operacijos, tikintis, kad skystis iš pleuros ertmės rezorbuosis greičiau arba nesukels komplikacijų, pavyzdžiui, kvėpavimo nepakankamumo. Skystis nubėga į pilvo ertmę, kurios talpa daug didesnė negu krūtinės. Tačiau lignoniai tai blogai toleruoja, dažnai reikia peroperuoti.

Kita vertus, kepenų ligų atveju formuojantis nuosrūviui iš pilvo ertmės bandoma chirurginiu būdu uždaryti diafragminį defektą. Aišku, operacinis gydymas taikomas ir traumų, stemplės pažeidimo ar kitų chirurginių būklių atvejais.

Kai pleuros ertmė dėl kokių nors priežasčių organizuojasi, atliekamos dekortikacijos operacijos: pašalinama sustorėjusi pleura ir atpalaiduojamas plautis. Nepašalinus pažeistos pleuros, sąaugos sugniaužia plautį ir pasireiškia dusulys, nes įkvepiant plautis negali pakankamai išsiplėsti. Tada reikalinga didelės apimties operacija, kurios metu atliekama torakotomija.

MEDIKAMENTINIS GYDYMAS

Medikamentinis gydymas taikomas pagrindinėms ligoms gydyti. Jeigu skysčio kaupimasi lemia širdies nepakankamumas, efektyvūs bus diuretikai, vazodilatatoriai ir kiti širdies bei kraujagyslių sistemą veikiantys vaistai. Tačiau diuretikai nepadės, jei skystis bus sukeltas plaučių uždegimo, naviko ar tuberkuliozės, o tik išsausins visas kitas sistemas. Aišku, esant pleuros empiemai, svarbiausi kartu su pleuros ertmės drenažu yra antibiotikai. Skirtini cefalosporinų ir antianaerobinių preparatų deriniai. Nekomplikuoto parapneumoninio skysčio atveju užtenka ir vieno antibakterinio preparato, veikiančio numanomą ar nustatytą sukėlėją.

PLEUROS ERTMĖS PUNKCIJA (TORAKOCENTEZĖ)

Skystis pleuros ertmėje – sunki patologija, kurios kilmei patikslinti ir gydyti reikia daug pastangų.

Pleuros ertmės punkcija atliekama pašalinti dideliame kiekiui skysčio, kuris sukelia lignonui diskomfortą ir kvėpavimo nepakankamumo kliniką.

Svarbu žinoti:

1. Atliekant pleuros ertmės punkciją galima sukelti pneumotoraksą. Punktuojant reikia stengtis neįkišti adatos giliau, negu reikia, įkištos adatos be reikalo nejudinti, nes galima supjaustyti plautį. Pneumotoraksą reikia įtarti, jeigu lignonio būklė po procedūros smarkiai pa-

blogėjo, sustiprėjo dusulys ar atsirado skausmas krūtinėje. Rekomenduojama po pleuros ertmės punkcijos per valandą atlikti krūtinės rentgenogramą vėlyvajam pneumotoraksui diagnozuoti. Jeigu pneumotoraksas tik pasieninis, lignonis stabimas ir kartojamos rentgenogramos. Jeigu pneumotoraksas yra didesnis, reikia skubiai drenuoti pleuros ertmę. Taigi punktuojant pleuros ertmę reikia žinoti, ar bus galima atlikti skubų drenažą. Jeigu ne, punktuoti reikėtų tik pagal gyvybines indikacijas ir lignonį perkelti ten, kur ši procedūra jam būtų atliekama saugiausiai.

2. Reikia stebėti lignonio oksigenaciją, nes ji gali paradoksiškai sumažėti besiplečiant plaučiui, ypač punktuojant didesnę kiekį skysčio. Procedūros metu lignonui empiriškai reikia skirti deguonies inhaliaciją.
3. Punkcijos metu nereikia pašalinti per daug skysčio. Tai gali paskatinti plaučio edemą bei ritmo sutrikimus dėl galimo tarpuplaučio poslinkio. Dusuliui sumažinti pakanka pašalinti 400–500 ml skysčio. Per vieną procedūrą rekomenduojam pašalinti 1000–1500 ml skysčio.
4. Jeigu lignonio būklė blogėja (stiprėja dusulys, skausmas krūtinėje, bendras silpnumas), procedūra turi būti tuoj pat nutraukta. Kosulys – dažnas reiškinys procedūros metu ir nėra indikacija nutraukti procedūrą, jeigu nėra kitų pavojingų simptomų.

PLEUROS ERTMĖS DRENAŽO STEBĖJIMAS

Drenavus pleuros ertmę, reikia stebėti kaip funkcionuoja drenas. Skystis turi šalintis nuolat. Jeigu atsiranda oro ir jo daugėja (burbuliavimas), gali būti netaisyklinga dreno padėtis, dreno vientisumo pažeidimas, dreno pasislinkimas į poodį arba didelė bronchoplaustinė fistulė. Reikia atlikti kontrolinius radiologinius tyrimus priešasčiai patikslinti.

Jeigu skysčio išsiskiria mažiau nei 100 ml, atliekamos kontrolinės rentgenogramos patikslinti, ar visas skystis pašalintas. Jeigu rentgenogramoje matyti, kad skysčio yra, reikia atlikti krūtinės KT dreno lokalizacijai patikslinti ir pagal rezultatus bandyti patikslinti dreno buvimo vietą arba įstatyti dar vieną dreną.

Dreno nereikia skubėti pašalinti, kol įsitikinama, kad pūlingas turinys visiškai pasišalino. Pašalinti dreną daug lengviau, negu vėl iš naujo įstatyti.

PLEURAL EFFUSION TREATMENT PROBLEM

ARVYDAS VALAVIČIUS

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY, KLAIPĖDA UNIVERSITY HOSPITAL

Keywords: pleural effusion, tuberculosis, cardiovascular decompensation, thoracocentesis, thoracoscopy.

Summary. Management patient with pleural effusio. Diagnosis and treatment.

LITERATŪRA

1. www.medscape.com. Pleural effusion. Update OCT 2011.
2. R. Zablockis. Pleurito diferencinė diagnostika. Pulmonologija, imunologija ir alergologija, 2007 N1.
3. K. Malakauskas. Vėžinio pleurito gydymas. Pulmonologija, imunologija ir alergologija, 2009 N2.

Plaučių arterijos trombinės embolijos gydymas ir profilaktika

Rūta Nutautienė, Skaidrius Miliauskas, Marius Žemaitis

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: venų tromboembolija, plaučių arterijos trombinė embolija, diagnostikos ir gydymo rekomendacijos.

Santrauka. Plaučių arterijos tromboembolija (PATE) lemia didelį sergamumą ir mirštamumą. Nustačius diagnozę, per 1 mėnesį maždaug 12 proc. PATE atvejų baigiasi mirtimi. JAV per metus nuo PATE miršta apie 600 tūkst. žmonių. Diagnostikai palengvinti ir optimaliai gydymo taktikai numatyti, remiantis 2008 m. Europos kardiologų draugijos paskelbtomis ūminės plaučių arterijos embolijos diagnostikos ir gydymo gairėmis, rekomenduojama naudoti Ženevos ir Vello PATE klinikinės tikimybės vertinimo skales, o iki šiol taikyto PATE skirstymo į masyvią, vidutinę ir nemasyvią siūloma atsisakyti. Vietoje to vertinti su PATE susijusios ankstyvos mirties riziką, kuri nustatoma atsižvelgiant į hemodinamikos stabilumą. Gelbstint pacientų gyvybę, svarbiausia atkurti kraujotaką užsikimšusioje plaučių arterijoje bei užtikrinti tinkamas profilaktikos priemones, kurios sumažintų sergamumą ir mirštamumą nuo PATE komplikacijų.

PATE GYDYMAS

Įvykus PATE, atsiranda plaučių hemodinamikos, sisteminės kraujotakos ir širdies funkcijos pokyčių. PATE susijusi su ankstyvos mirties rizika. Pagrindinė mirties priežastis – ūminis kraujotakos nepakankamumas, sąlygotas sumažėjusio bendrojo plaučių arterijų ploto bei gretutinių širdies ir plaučių ligų. Bendrieji gydymo principai PATE atvejais: hemodinamikos, kvėpavimo funkcijos koregavimas, nepavėluota trombolizė ir gydymas antikoagulantais bei chirurginėmis intervencijomis.

Esant didelės rizikos PATE, rekomenduojama kaip galima greičiau pradėti trombolizę ir antikoaguliacinį gydymą, kad būtų apsaugota nuo dešiniojo skilvelio nepakankamumo progresavimo ir ankstyvos mirties, hipotenzijai koreguoti skiriama vazopresorių. Esant mažam širdies tūriui ir normaliam kraujospūdžiui, galima skirti dobutamino ar dopamino. Intraveninės dobutamino injekcijos pagerina širdies išstūmimo frakciją ir užtikrina deguonies pernašą bei audinių oksigenaciją palaikant pastovų PO₂ [1]. Agresyvi infuzijų terapija AKS koreguoti nerekomenduojama.

PATE atvejais dažnai sumažėja deguonies ir anglies dioksido koncentracijos kraujyje. Kraujo dujų rodikliams pagerinti ir normalizuoti skiriama oksigenoterapiją pro nosies kateterį bei retais atvejais taikoma mechaninė ventiliacija. Jeigu vis dėlto pasirenkama mechaninė ventiliacija, rekomenduojami maži įkvėpimo tūriai (apie 6 ml/kg). Teigiamas slėgis iškvėpimo pabaigoje (PEEP) didinamas

itin atsargiai, o galutinis įkvėpimo slėgis neturi viršyti 30 cm H₂O [2].

Didelės rizikos pacientams, kuriems yra kardiogeninis šokas ir (ar) laikosi mažas arterinis kraujospūdis, taikoma trombolizė. Chirurginė embolektomija atliekama pacientams, kuriems trombolizė nepavyko arba yra absoliučiuoju kontraindikacijų ją atlikti. Kateterinė embolektomija arba proksimalinių plaučių arterijų trombo fragmentavimas galimas kaip alternatyva chirurginiam gydymui, kai yra absoliučiuoju kontraindikacijų atlikti trombolizę arba ji nepavyko.

Trombolizė

Trombolizė yra pirmos eilės gydymo metodas įvykus PATE ir esant ankstyvos mirties tikimybei (1 lentelė) bei kardiogeniniam šokui ir/ar nuolatiniai arterinei hipotenzijai. Trombolizė netaikytina esant mažai PATE rizikai. Įvertinus atsitiktinių imčių tyrimų [3–9] duomenis, prieita prie išvados, kad trombolizė greitai ir efektyviai pašalina tromboembolinę obstrukciją bei teigiamai veikia hemodinamikos rodiklius. Palyginus trombolizinius preparatus, paaiškėjo, kad urokinazės ir streptokinazės 12–24 valandų trukmės infuzijų efektyvumas vienodas. Tiesioginė vietinė rekombinantinio audinių plazminogeno aktyvatoriaus (rtPA) injekcija į plaučių arteriją pro kateterį veiksmingumu nepranoksta sisteminės intraveninės trombolizės [10]. Trombolizei patvirtinti preparatai (streptokinazė, urokinazė bei rtPA) ir jų dozės pateikti 2 lentelėje.

Trombolizė visada kelia didelę kraujavimo riziką, ypač

1 lentelė. Rizikos skirstymas pagal ankstyvos mirties riziką PATE atvejais

Su PATE susijusi ankstyvos mirties rizika	Rizikos veiksniai			Galima gydymo taktika
	Klinikiniai (šokas ar hipotenzija)	Dešiniojo skilvelio disfunkcija	Miokardo pažeidimo žymenys	
Didelė > 15 proc.	+	(+)	(+)	Trombolizė arba embolektomija
Nedidelė	Vidutinė 3–15 proc.	-	+	Stacionarusis gydymas
			+	
			-	
	Maža < 1 proc.	-	-	Trumpalaikis gydymas arba ambulatorinis gydymas

esant skatinamųjų veiksnių ar gretutinių ligų. Prieš pradedant gydymą, visada reikėtų įvertinti pasirinktos gydymo taktikos naudos ir rizikos santykį. 3 lentelėje pateiktas sąrašas būklių, kurioms esant fibrinolizinio gydymo taikyti negalima.

Pradinis gydymas antikoaguliantais

Antikoaguliantiniai vaistai svarbiausi gydant PATE. Esant nedidelės rizikos PATE, atsižvelgiant į didelį mirtingumą, gydyti antikoaguliantais pradedama tuoj pat, nelaukiant diagnostinių tyrimų rezultatų. Daugumos pacientų pradiniam gydymui rekomenduojami mažos molekulinės masės heparinas (MMM)H ar fondaparinas. Pacientų, kuriems yra didelė kraujavimo rizika arba ryškus inkstų funkcijos nepakankamumas, pradiniam gydymui rekomenduojamas nefrakcionuotas heparinas (NH) (DATL palaikant 1,5–2,5 didesnę už pradinį) arba fondaparinas kartu su vitamino K antagonistu.

Intraveninių NH injekcijų dozės parenkamos pagal kūno masę: 80 VV/ kg – smūginė dozė ir po 18 VV/kg/val. nuolatinei infuzijai [11]. Tolesnis heparino dozavimas turi būti nustatomas pagal dalinio aktyvinto tromboplastino laiko (DATL) rodiklius. Tinkamos dozės parinkimo remiantis DATL rodikliais rekomendacijos pateiktos 4 lentelėje.

NH ar MMM gali skatinti trombocitopenijos vystymąsi, todėl labai svarbu gydant stebėti trombocitų koncentraciją kraujyje.

Parenterinių antikoaguliantų skyrimas turi būti nutrauktas, kai TNS pasiekia 2,0–3,0 reikšmę ir toks išlieka dvi paras. Varfarinu pradedama gydyti 5 mg ar 7,5 mg doze, pirmenybė teikiama didesnei dozei. Tolesnis preparato dozavimas priklauso nuo TNS rodiklių, tikslinė – 2,5 reikšmė (terapinės ribos – nuo 2,0 iki 3,0).

Chirurginiai gydymo metodai

PATE atvejais plaučių embolektomija taikoma pacientams, kuriems reikalinga kardiopulmoninė reanimacija, bei tiems, kuriems trombolizė kontraindikuotina ar buvo neefektyvi, bei esant atvirai ovaliajai angai ar širdies ertmės trombai [12, 13]. Kraujavimas gali sukelti sunkumų ruošiant pacientą trombolizei, tačiau anksčiau atlikta trombolizė nėra kontraindikacija taikyti chirurginę embolektomiją [14]. Ūminės PATE iš-tiktiems pacientams, kuriuos ilgą laiką vargina dusulys

2 lentelė. Patvirtintos plaučių embolijos trombolizinio gydymo schemas

Streptokinazė	Pradinė dozė – 250 000 VV per 30 min., po to – 100 000 VV/val. per 12–24 val. Pagreitintas režimas: 1,5 mln. VV per 2 val.
Urokinazė	Pradinė dozė 4400 VV/kg per 10 min., po to – 4400 VV/kg/val. per 12–24 val. Pagreitintas režimas: 3 mln. VV per 2 val.
rtPA (rekombinantinis audinių plazminogeno aktyvatorius)	100 mg per 2 val. arba 0,6 mg/kg per 15 min. (maksimali dozė – 50 mg)

3 lentelė. Fibrinolizinio gydymo kontraindikacijos

Absoliučiosios kontraindikacijos	Santykinės kontraindikacijos
<ul style="list-style-type: none"> Hemoraginis ar nežinomos kilmės insultas Išeminis insultas per pastaruosius 6 mėnesius CNS pažeidimai ar navikai Neseniai įvykusi didelės apimties trauma, operacija, galvos trauma (per pastaruosius 3 savaites) Kraujavimas iš virškinimo trakto per pastarąjį mėnesį Kraujavimas 	<ul style="list-style-type: none"> Praeinantis smegenų išemijos priepuolis, įvykęs per pastaruosius 6 mėnesius Geriamųjų antikoaguliantų vartojimas Nėštumas ar pirma savaitė po gimdymo Nekompresinė punkcija Trauminis gaivinimas Atspari hipertenzija (sistolinis AKS > 180 mm Hg) Kepenų ligos Infekcinis endokarditas

4 lentelė. Intraveninio nefrakcionuoto heparino dozavimas pagal dalinio aktyvinto tromboplastino laiko rodiklius

DATL reikšmė	Dozės koregavimas
< 35 s (< 1,2 laiko kontrolė)	80 VV/kg smūginė dozė; padidinti infuzijos greitį iki 4 VV/kg/val.
35–45 s (1,2–1,5 laiko kontrolė)	40 VV/kg smūginė dozė; padidinti infuzijos greitį iki 2 VV/kg/val.
46–70 s (1,5–2,3 laiko kontrolė)	Dozės koreguoti nereikia
71–90 s (2,3–3,0 laiko kontrolė)	Sumažinti infuzijos greitį iki 2 VV/kg/val.
> 90 s (> 3,0 laiko kontrolė)	Nutraukti infuziją vienai valandai, paskui sumažinti infuzijos greitį iki 3 VV/kg/val.

ir sunki plaučių hipertenzija, t. y. lėtinė tromboembolinė plaučių hipertenzija, embolektomija kontraindikuotina, todėl pasirenkama specifinė plaučių endarterektomija [15].

5 lentelė. Emboliją skatinantys veiksniai

Skatinamasis veiksnys	Paciento sąlygojamas	Aplinkos sąlygojamas
Didelės rizikos (patikimumo santykis > 10)		
• Lūžis (klubo ar kojos)		✓
• Klubo ar kelio sąnario keitimas		✓
• Didelės apimties operacija		✓
• Sunki ir didelė trauma		✓
• Nugaros smegenų sužalojimas		✓
Vidutinės rizikos (patikimumo santykis – 2–9)		
• Artroskopinė kelio operacija		✓
• Centriniai veniniai kateteriai		✓
• Chemoterapija		✓
• Lėtinis širdies ar kvėpavimo nepakankamumas	✓	
• Pakeičiamoji hormonų terapija	✓	
• Piktybinės ligos	✓	
• Insultas su paralyžiumi	✓	
• Nėštumas/būklė po gimdymo		✓
• Buvusi embolija	✓	
• Trombofilinė būklė	✓	
Mažos rizikos (patikimumo santykis < 2)		
• Lovos režimas > 3 dienas		✓
• Nejudra dėl ilgo sėdėjimo (ilga kelionė automobiliu ar lėktuvu)		✓
• Vyresnis amžius	✓	
• Laparoskopinė operacija (pvz., cholecistektomija)		✓
• Nėštumas/būklė iki gimdymo	✓	
• Varikozinės venos	✓	

6 lentelė. Antrinės profilaktikos trukmė

Antrinės profilaktikos trukmė	Indikacija
3 mėnesiai	Embolija sąlygota laikino (grįžtamojo) rizikos veiksnio (1 A) Pirmas izoliuotos idiopatinės GVT epizodas (2 B)
Ne mažiau kaip 3 mėnesiai	Idiopatinė PATE (1 A) (jei kraujavimo rizika maža ir yra galimybė užtikrinti ir palaikyti stabilią antikoaguliaciją – spręsti dėl ilgalaikio gydymo krešėjimo sistema veikiančiais vaistais (1 C))
Ilgalaikė	Antras idiopatinės PATE epizodas (1 A) PATE sergant vėžiu: MMMH pirmuosius 3–6 mėnesius (1 A); vėliau galima pereiti prie gydymo vitamino K antagonistais arba tęsti MMMH neribotą laiką arba kol bus išgydytas vėžys (1 C)

Taikant perkutaninę embolektomiją, atveriamas iš dalies užsikimšęs plaučių kamienas ar pagrindinė plaučių arterija, ir taip išgelbėjama gyvybė esant kritinei būklei dėl didelės PATE rizikos [16, 17]. Perkutaninė kateterinė embolektomija gali būti taikoma kaip alternatyva trombolizei, kai yra absoliučiąjį kontraindikacijų ją atlikti ar kai ji buvo neefektyvi.

ANTRINĖ PATE PROFILAKTIKA

Populiacijos tyrimų duomenimis, pacientams, kuriems jau kartą pasireiškė trombinė embolija, jos kartojimosi rizika yra didesnė [19]. Pasikartojimo rizika priklauso nuo laiko – dažniausia ji per pirmuosius 6–12 mėnesių po pirmojo epizodo. Taigi kartotinės trombinės embolijos dažnumas – apie 10 proc. per pirmuosius 6 mėnesius, 12 proc. – per pirmuosius metus, 25 proc. – per 5 metus ir 30 proc. – per 10 metų.

Kaip ir ūminė embolija, kartotinė trombinė embolija ženkliai didina sergamumą ir mirštamumą. Pasikartojus PATE, miršta apie 49 proc. pacientų [19]. Kartotinė embolija irgi sąlygoja lėtinę plautinę hipertenziją. Nepaisant padidėjusios trombinės embolijos kartojimosi rizikos, didžiąjai daliai pacientų po pirmojo epizodo ji gali daugiau nepasireikšti. Susumavus tyrimų duomenis, nustatyta, jog apie 70 proc. pacientų per 10 metų po pirmojo epizodo embolija nepasikartojė. Todėl itin svarbu atrinkti didelės rizikos pacientus, kuriems yra skatinamųjų rizikos veiksnių (5 lentelė) ir trombinės embolijos kartojimosi rizika, – tuos, kuriems ilgalaikė antrinė profilaktika antikoaguliaciniais vaistais būtų naudingiausia [19].

Neskyrus profilaktikos antikoagulantais per pirmuosius 3 mėnesius po pirmojo PATE epizodo, embolija pasikartojė 50 proc. pacientų [18].

Onkologiniams ligoniams, net ir gydomiems antikoagulantais, kartotinės embolijos rizika didesnė 2–4 kartus, palyginti su vėžiu nesergančiais pacientais. Toliau rizika auga didėjant piktybiškumui bei pradėjus taikyti chemoterapiją. Tokiems pacientams kartotinės embolijos rizika gali siekti 50–67 proc., ypač per pirmuosius mėnesius po antikoagulantų vartojimo nutraukimo [19].

Kai pacientas antikoagulantais nebegydomas, jo būklei stebėti bei kartotinei embolijai nustatyti siūloma tirti D dimerus, liekamąją venų trombozę ultragarsiniu tyrimu (GVT atveju) bei trombino gamybą (jo tyrimas dar nestandartizuotas, bet manoma, jog jis gali padėti numatyti embolijos kartojimąsi) [20].

Įvertinus anksčiau aptartus rizikos veiksnius bei laboratorinius parametrus, sprendžiama dėl antrinės profilaktikos trukmės (6 lentelė) [19]. Būtina atsizvelgti į kartotinės embolijos riziką neskyrus gydymo bei antikoagulantų sąlygojamo kraujavimo riziką [21]. Persirgusiųjų PATE ilgalaikio gydymo tikslas – apsaugoti nuo mirtinų ir nemirtinų kartotinės embolijos atvejų [18].

Kraujavimo rizika gydant antikoagulantais

Kraujavimo rizika didžiausia pirmaisiais antikoagulantų vartojimo mėnesiais (nes pradėjus antikoaguliacinį gydymą dažniausiai ima kraujuoti esami pažeidimai, pvz., opos). Vėliau kraujavimo rizika ima mažėti (metaanalizės duomenys; dalyvavo pacientai, vartoję antikoagulantų ne trumpiau kaip 3 mėnesius) [19]. Sergant vėžiu, kraujavimo rizika padidėja 4 kartus (dažniausiai dėl paties auglio sukeltų kraujagyslių pažeidimų bei ligoniams pasireiškiančios trombocitopenijos bei kitų koaguliacijos sutrikimų).

Kraujavimo rizikai gydant antikoagulantais įvertinti sukurta įvairių skalių. JAV siūloma vadovautis RIETE kraujavimo įvertinimo skale (angl. *Registry Bleeding Score*), parengta įvertinus didžiojo kraujavimo riziką tiriant beveik 20 tūkst. pacientų, sirgusių ūmine embolija ir vartojusių antikoagulantų 3 mėnesius (7 lentelė) [19].

Kraujo krešėjimą lėtinantys vaistai, vartojami antrinei profilaktikai

Vitamino K antagonistai (VKA) slopina vėlyvąją nuo vitamino K priklausomų koaguliacijos faktorių, protrombino (ar II faktoriaus), VII, IX bei X faktorių sintezės fazę kepenyse. VKA preparatų skilimo pusperiodis gali būti trumpas (acenokumarolis), vidutinis (varfarinas, fluindionas) ar ilgas (fenprokumonas) [21]. Pastaruosius 6 dešimtmečius daugiausiai vartojamas ir daugeliui pacientų veiksmingas (išskyrus sergančius vėžiu) yra varfarinas. Vartojant šį preparatą būtina reguliariai ir nuolat stebėti paciento būklę ir koreguoti vaisto dozę (norint palaikyti tinkamą gydymą poveikį) [19, 21].

MMMH (enoksiparinas, dalteparinas, nadroparinas, tinzaparinas, bemiparinas) sudaro kompleksus su anti-trombinu ir taip netiesiogiai slopina trombiną. MMMH ir antitrombino kompleksai katalizuoja X a faktoriaus inaktyvaciją; mažiau gaminasi II a faktoriaus (trombino). Visi MMMH gaminami iš NFH naudojant įvairius jo molekules depolimerizacijos būdus, todėl jų farmakodinamikos savybės skiriasi. Mažos molekulinės masės heparinai yra panašūs, bet ne identiški. Ši aplinkybė riboja vieno MMMH keitimą kitu, nes, nepaisant keitimo taisyklių, galima sukelti nepageidaujamų komplikacijų (retrombozė, kraujavimas, staigi mirtis) [21].

Palyginti su varfarinu, MMMH pasižymi stabilium antikoaguliaciniu poveikiu, prognozuojamu atsaku bei nuspėjama vaistų sąveika, greita veikimo pradžia; nereikia nuolat tikrinti poveikio krešėjimui.

Varfarino ir MMMH trūkumai paskatino naujųjų geriamųjų antikoagulantų, veikiančių tik vieną aktyvų krešėjimo faktorių (pvz., trombiną ar Xa faktorių), paieškas. Trečios fazės klinikiniai tyrimai atlikti tik su trimis vaistais: dabigatranu eteksilatą, apiksabanu ir rivaroksabanu (8 lentelė) [22].

2008 metų Europos Komisija patvirtino naująjį geriamąjį antikoagulantą dabigatraną eteksilatą trombinės embolijos profilaktikai po ortopedinių operacijų. Šių metų pradžioje antrinei trombinės embolijos profilaktikai patvirtintas ir rivaroksabanas.

Rivaroksabanas – tai tiesioginis X a faktoriaus inhibitorius, selektyviai ir grįžtamai slopinantis tiek laisvojo, tiek krešulyje esančio X a faktoriaus bei protrombinkinazės aktyvumą. Vaistas pasižymi dideliu bioprieinamumu bei greita veikimo pradžia.

Rivaroksabano efektyvumas ir saugumas antrinei embolijos profilaktikai buvo vertinamas EINSTEIN-EXT tyrime; jo rezultatai pristatyti 2009 m. Šiame placebo kontroliuojamame dvigubai aklame tyrime skirta 20 mg rivaroksabano kasdien dar 6–12 mėnesių pacientams, kurie jau buvo gydyti VKA 6–12 mėnesių nuo ūminės embolijos [19]. Pacientai, kuriems indikacijos tęsti antikoaguliacinį gydymą buvo aiškios, į tyrimą neįtraukti. Pagrindinis efektyvumo kriterijus – simptominės embolijos (GVT, nemirtinos PATE ir mirtinos PATE) pasikartojimas, o pirminis saugumo kriterijus – kraujavimas. Ne didžiojo kraujavimo (pvz., iš nosies, didelės hematomos odoje, makroskopinė hematurija) atvejų dažnumas buvo antrinis saugumo kriterijus. Po gydymo vidutiniškai 190 dienų simptominė kartotinė embolija ištiko 1,3 proc. rivaroksabanu gydytų paci-

7 lentelė. RIETE kraujavimo įvertinimo skalė

Rizikos veiksniai	Balai
Neseniai buvęs masyvus kraujavimas	2
Kreatinino kiekis >110 μmol/l	1,5
Anemija:	
• Hb moterims 120 g/l	1,5
• Hb vyrams 130 g/l	
Vėžys	1
Kliniškai pasireiškianti PATE	1
Amžius > 75 metų	1

0 balų – maža kraujavimo rizika; 0–4 balai – vidutinė kraujavimo rizika; > 4 balų – didelė kraujavimo per pirmuosius 3 mėnesius pradėjus gydymą antikoagulantais rizika

8 lentelė. Antrinės profilaktikos trečios fazės klinikiniai tyrimai (tęstiniai)

Tyrimas (tebevyksta)	Tiriamas geriamasis preparatas	Lyginamasis preparatas	Tiriamųjų skaičius	Gydymo trukmė
RE-MEDY	Dabigatranu eteksilatą 150 mg 2 kartus	Varfarinas (TNS – 2,0–3,0); prieš atsitiktinę atranką visi pacientai 3–6 mėn. gydyti antikoagulantais nuo ūminės embolijos	2 700	18 mėn.
RE-SONATE	Dabigatranu eteksilatą 150 mg 2 kartus	Placebas; prieš atsitiktinę atranką visi pacientai 6–18 mėn. gydyti antikoagulantais nuo ūminės embolijos	1 462	6 mėn.
AMPLIFY-EXT	Apiksabanas 2,5 mg 2 kartus, 5,0 mg 2 kartus	Placebas; prieš atsitiktinę atranką visiems pacientams buvo baigtas planuotas gydymas nuo ūminės embolijos	2 430	12 mėn.
EINSTEIN-EXT (baigtas)	Rivaroksabanas 20 mg kasdien	Placebas; prieš atsitiktinę atranką visi pacientai 6–12 mėn. gydyti antikoagulantais nuo ūminės simptominės embolijos	1 197	6–12 mėn.

entų, palyginti su 7,1 proc. vartojusių placebo, o tai rodo ženklų santykinės rizikos sumažėjimą rivaroksabano grupėje [19]. Kraujavimo dažnumas buvo kur kas didesnis rivaroksabano grupėje; didžiojo kraujavimo atvejų – 0,7 proc. rivaroksabano grupėje, palyginti su 0 proc. placebo grupėje; tiesa, nebuvo nė vieno mirtino ar kritinio kraujavimo atvejo. Kliniškai reikšmingo ne didžiojo kraujavimo dažnumas rivaroksabano grupėje buvo 5,4 proc., placebo – 1,2 proc. [19].

APIBENDRINIMAS

PATE atvejais rekomenduojama gydymą pradėti nuo parenterinių antikoagulantų (MMMH, fondaparinas, intraveniniai arba poodiniai nefrakcionuoto heparino preparatai). Pacientams, priklausantiems didelės PATE rizikos grupei, gydymą antikoagulantais rekomenduojama pradėti, kol laukiama diagnostinių tyrimų rezultatų, o vidutinės rizikos pacientams – jeigu diagnostinių tyrimų rezultatai paaiškės vėliau nei po 4 valandų. Mažos rizikos asmenims gydymas antikoagulantais nerekomenduojamas. Ūminės plaučių embolijos atveju rekomenduojama kuo anksčiau skirti VKA ir tęsti gydymą parenteriniais antikoagulantais ne mažiau kaip 5 paras palaikant TNS 2,0. Esant ūminei plaučių embolijai skiriama parenterinių antikoagulantų (MMMH (vieną kartą per parą), fondaparinas, intraveniniai arba poodiniai nefrakcionuoto heparino preparatai). Jei plaučių emboliją lydi hipotenzija ir kraujavimo rizika didelė, pasirenkamas

sisteminis trombolizinis gydymas.

Kaip ir ūminė embolija, kartotinė trombinė embolija irgi ženkliai didina sergamumą ir mirštamumą. Taigi itin svarbu atrinkti didelės rizikos pacientus, kuriems yra skatinamųjų rizikos veiksnių ir trombinės embolijos kartojimosi rizika, – tuos, kuriems ilgalaikė antrinė profilaktika antikoaguliaciniais vaistais būtų naudingiausia.

TREATMENT AND PREVENTION OF PULMONARY EMBOLISM

RŪTA NUTAUTIENĖ, SKAIDRIUS MILIAUSKAS, MARIUS ŽEMAITIS

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: venous thromboembolism, pulmonary thromboembolism, guidelines for diagnosis and treatment.

Summary. Of pulmonary embolism associated with high morbidity and mortality. Diagnosis within one month of around 12 percent. cases of pulmonary embolism resulting in death. U.S. during the years of the pulmonary die about 600 thousand people. For easier diagnostic issues and choosing the most effective treatment strategies, guidelines for diagnosis and management of acute pulmonary embolism published in 2008 by European Society of Cardiology, were presented to use Geneva and Wells scores for assessment of clinical probability of PE. Current guidelines suggest replacing terms such as „massive, sub-massive, non-massive“ with the estimated levels of risk of PE-related early death, which is determined according to patients haemodynamic stability. The primary aim in haemodynamically unstable patients is urgent restoration of the low through occluded pulmonary arteries, with potentially life-saving effects.

LITERATŪRA

- Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 130–136.
- Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341: 507–511.
- Ly B, Arnesen H, Eie H, Hol R. A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. *Acta Med Scand* 1978; 203: 465–470.
- Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997; 80: 184–188.
- Yalamanchili K, Fleisher AG, Lehrman SG, Axelrod HI, Lafaro RJ, Sarabu MR et al. Open pulmonary embolectomy for treatment of major pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 819–823.
- Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, Rawn JD, Aranki SF, Couper GS et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1018–1023.
- Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation* 2002; 105: 1416–1419.
- Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011–2020.
- Brady AJ, Crake T, Oakley CM. Percutaneous catheter fragmentation and distal dispersion of proximal pulmonary embolus. *Lancet* 1991; 338: 1186–1189.
- Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 1661–1665.
- Raschke RA, Gollihare B, Peirce JC. The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1645–1649.
- Yalamanchili K, Fleisher AG, Lehrman SG, Axelrod HI, Lafaro RJ, Sarabu MR et al. Open pulmonary embolectomy for treatment of major pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 819–823.
- Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, Rawn JD, Aranki SF, Couper GS et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1018–1023.
- Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation* 2002; 105: 1416–1419.
- Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011–2020.
- Brady AJ, Crake T, Oakley CM. Percutaneous catheter fragmentation and distal dispersion of proximal pulmonary embolus. *Lancet* 1991; 338: 1186–1189.
- Timsit JF, Reynaud P, Meyer G, Sors H. Pulmonary embolectomy by catheter device in massive pulmonary embolism. *Chest* 1991; 100: 655–658.
- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P et al. Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29: 2276–2315 - doi:10.1093/eurheartj/ehn310
- Alexander G, Turpie G. Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Current Controversies and Emerging Therapies; 03/10/2010 http://cme.medscape.com/viewarticle/716053?src=0_mp_cmenl_0&uac=89126CX
- Hron G, Kollars M, Binder BR, Eichinger S, Kyrle PA. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA*. 2006; 296: 397–402.
- Schulman S. Current strategies in prophylaxis and treatment of venous thromboembolism. *Ann Med*. 2008; 40: 352–359.
- Nishio H, Ieko M, Nakabayashi T. New therapeutic option for thromboembolism—dabigatran etexilate. *Expert Opin Pharmacother*. 2008; 9: 2509–2517.

Lietuvos pulmonologų sutarimo „Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnostika ir gydymas“, išleisto 2007 m., papildymas

25 psl. 15 lentelėje po formoterolio įterpti naują eilutę:

Indakaterolis	150-300 DPI		-		24
---------------	-------------	--	---	--	----

27 psl. skirsnyje „β2 agonistai“ 23 eilutėje įterpti sakinį: „Indakaterolis yra naujas ilgai veikiantis β2 agonistas, kuris pasižymi 24 val. trukmės poveikiu, sergantiesiems LOPL statistiškai reikšmingai pagerina FEV₁ rodmenis, palengvina dusulį, suretina LOPL paūmėjimus, sumažina trumpai veikiančių bronchus plečiančių vaistų poreikį ir pagerina su sveikata susijusią gyvenimo kokybę.“

49 psl. papildyti literatūros sąrašą:

56. Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A, et ai. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182:155-162.

57. Kommann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J.* 2011; 37: 273-279.

58. Donohue JF, Singh D., Kommann O., Lawrence D., Lassen C, Kramer B. Safety of indacaterol in the treatment of patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011; 6: 477-492.

59. Ribeiro M., Chapman K.R. Comparative efficacy of indacaterol in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD.* 2012; 7: 145-152.

Sutarimo autoriai:

R. V. Nargėla

A. Bagdonas

E. Danila

K. Malakauskas

R. Sakalauskas

R. Zablockis

Masyvus kraujavimas iš plaučių

Virginija Kalinauskaitė, Marius Žemaitis, Skaidrius Miliauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: masyvus kraujavimas, kvėpavimo takai, diagnostika, bronchoskopija, gydymas.

Santrauka. Masyvus kraujavimas iš plaučių – neatsiejama invazinės pulmonologijos sritis. Ši būklė nėra dažna, tačiau jos atveju reikalinga neatidėliotina pagalba. Straipsnyje aptariama pati masyvaus kraujavimo iš plaučių samprata, mirties rizikos veiksniai, diagnostikos būdai bei gydymas.

Kraujavimas iš plaučių (*haemoptysis*), ypač masyvus, – urgentinė situacija invazinės pulmonologijos srityje. Masyviu kraujavimu iš plaučių (*haemoptoe*) apibrėžiama gyvybei grėsminga būklė, kai, įvairių autorių duomenimis, pacientas netenka daugiau nei 100–600 mililitrų kraujo iš apatinių kvėpavimo takų per 24 valandas [1, 2, 3, 4]. Atkosėjamo kraujo kiekis – ne vienintelis kriterijus masyviam kraujavimui iš plaučių diagnozuoti bei būklės baigtims prognozuoti: svarbią reikšmę turi laiko tarpas, per kurį tai įvyksta, taip pat daug gretutinių ligų paciento anamnezėje.

Paciento išgyvenamumas po šio įvykio priklauso nuo rizikos veiksnių, nepavėluotos diagnostikos ir laiku suteikto tinkamo gydymo.

ETIOLOGIJA

Žinoma daug priežasčių, galinčių sukelti masyvų kraujavimą iš plaučių (lentelė), tačiau dažniausios yra bronchektazės, tuberkuliozė, plaučių vėžys, aspergilioma, plaučių abscesas, pneumonija [5, 7]. Kraujuoti iš plaučių gali ir esant kitai patologijai, pvz.: įgimtoms širdies ydoms, koagulopatijoms, įvairiems vaskulitams, perdozavus antikoagulantų, įtroginės kilmės ir kt. *Haemoptoe* būna apie 5 proc. pacientų iki tol atkosėjusių tik nedidelį kiekį kraujo [6].

KLINIKA IR DIAGNOSTIKA

Nors nėra aiškaus apibrėžimo, ką laikyti masyviu kraujavimu iš plaučių, praktikoje gana dažnai vadovaujamosi šiais rodikliais: ne mažiau kaip 500 mililitrų kraujo per 24 valandas ir kraujuojama ne mažesniu nei 100 ml per valandą greičiu [7].

Pacientas gali skųstis dusuliu, krūtinės skausmu, baimės jausmu, kai kurie prieš *haemoptoe* pradžia jaučia šilumos pliūpsnį krūtinėje. Priklausomai nuo etiologinio veiksnio, galima pastebėti išbėrimų, kraujosrūvų odoje (jei kraujavimas susijęs su vaskulitais, hematologinėmis ligomis, esant krešėjimo sutrikimams).

Įtarus kraujavimą iš apatinių kvėpavimo takų, visų pirma reikia jį atskirti nuo galimo kraujavimo iš viršutinių

kvėpavimo takų bei virškinimo trakto, – nuo to priklauso tolesnis veiksmų planas bei efektyvi pagalba. Jei pacientas atkosti šviesiai raudono, putoto kraujo su pūlių priemaisa (pvz., sergant plaučių abscesu) ar, esant galimybėms, nustatoma atkosimo kraujo šarminė reakcija, galima pagrįstai įtarti kraujavimą iš plaučių [8].

Kraujavimo atveju svarbu kiek įmanoma greičiau išsiaiškinti, kuriame plautyje yra pažeidimas ir, remiantis tuo, suteikti optimalią kūno padėtį. Medicininė anamnezė, detalus paciento ištyrimas gali padėti įtarti priežastį, sukėlusią *haemoptoe*, tikėtiną plaučių funkciją ir plaučių ligos sunkumą, tačiau retai ši informacija naudinga norint lokalizuoti kraujavimo šaltinį. Jei anamnezė nėra žinoma, įtarti „kaltąją“ pusę galima iš specifinės auskultacijos (girdimas susilpnėjęs vezikulinis alsavimas, drėgni karkalai, gurgėjimo garsai plaučiuose). Tačiau kai kurie simptomai gali klaidinti, nes jų vieta neatitinka plaučių pažeidimo vietos (pvz.: kraujuojant iš viršutinės skilties, šioje projekcijoje girdimas švokštimas, nes susidaro oro tarpas dėl į apatinę skiltį pagal gravitacijos dėsnį subėgančio kraujo) [21].

Kraujo atkosėjimo intensyvumas, paciento būklė, pradinė pagalbos priemonių efektyvumas (tinkama kūno padėtis, kvėpavimo takų praeinamumas, dujų apykaitos bei stabilios kardiovaskulinės sistemos palaikymas) lemia tolesnę tyrimų eigą.

Krūtinės ląstos rentgenografija gali būti diagnostikos sudedamoji dalis (dažniausiai esant minimaliam kraujavimui), tačiau ūminio kraujavimo atvejais nėra tikslo eikvoti laiko šiam tyrimui dėl mažos diagnostinės vertės ir didelių laiko sąnaudų. Pagrindinis ir pirmiausiai atliekamas tyrimas, turintis didelę diagnostinę ir gydomąją vertę, esant gausiam kraujo atkosėjimui, yra bronchoskopija [9]. Šio tyrimo trys pagrindiniai tikslai – atskirti kraujuojančią plaučių pusę, surasti kraujavimo šaltinį, identifikuoti jį sukėlusią priežastį [19]. Procedūra atliekama kraujavimo metu arba jam aprimus, priklausomai nuo susidariusios klinikinės situacijos. Jei po pradinių pagalbos veiksmų *haemoptoe* sustoja, diagnostinę bronchoskopiją patariama atlikti per pirmąsias 12–18 valandų po paciento

Lentelė. Masyvaus kraujavimo iš plaučių priežastys

Kardialinės kilmės

Dviburio vožtuvo stenozė
Triburio vožtuvo endokarditas
Įgimtos širdies ydos

Onkologinės kilmės

Bronchų adenoma
Plaučių vėžys
Metastazės

Plautinės kilmės

Bronchektazės
Plaučių arterijos embolija
Cistinė fibrozė
Buliozinė emfizema

Hematologinės kilmės

Koaguliopatijos
Diseminuota intravaskulinė koaguliacija
Trombocitopenija
Trombocitų funkcijos sutrikimas
Von Willbrando liga

Traumos

Bukas ar kiaurinis krūtinės ląstos sužeidimas
Bronchų trūkis
Riebalų embolija
Trachėjos-bevardės arterijos fistulė

Jatrogeninės kilmės

Bronchoskopijos procedūra
Swan Ganz kateterio sukeltas infarktas
Plaučių arterijos nutraukimas
Endotrachėjinė aspiracija
Limfangiografija

Infekcinės kilmės

Plaučių abscesas
Micotoma
Nekrozinė pneumonija
Parazitai
Grybinės kilmės infekcijos
Tuberkuliozė
Virusinės kilmės infekcijos

Sisteminės ligos

Goodpasture sindromas
Granulomatozė su polianguitu
(Wegenerio granulomatozė)
Sisteminė raudonoji vilkligė
Vaskulitai

Vaistai, toksinai

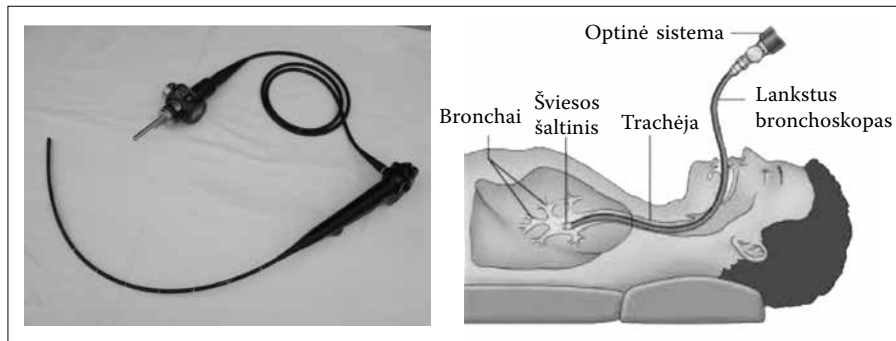
Antikoagulantai
Penicilaminas
Tricikliai anhidridai
Tirpikliai
Kokainas
Aspirinas
Trombolizės preparatai

Kraujagyslinės kilmės

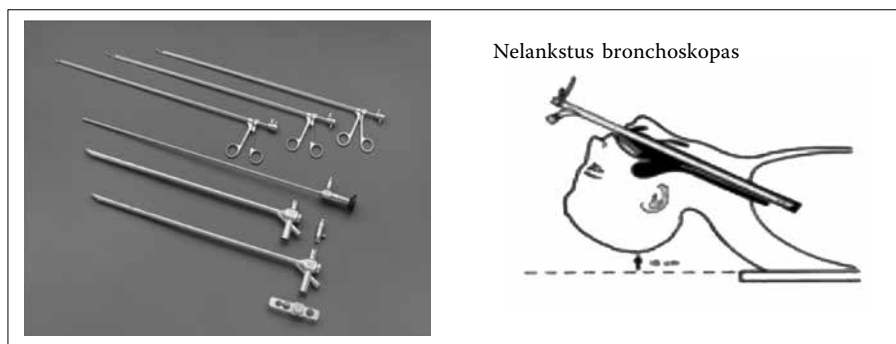
Plautinė hipertenzija
Arterioveninė malformacija
Aortos aneurizma

Kita

Amiloidozė
Broncholitiazė
Endometriozė
Svetimkūniai
Kriptogeninės kilmės
Sepsinė plaučių embolija
Limfangiolejomatozė



1 pav. Lankstus fibrobronchoskopas



2 pav. Nelankstus bronchoskopas

būklės stabilizavimo, nes išlieka didesnė kartotinio kraujavimo rizika [7]. Jei *haemoptoe* tęsiasi, paciento būklė nestabili, bronchoskopuojama nedelsiant [11]. Kvėpavimo takuose matant tik susidariusį krešulį ar trombą, negali būti laikoma, kad jis yra kraujavimo šaltinis, ypač kai, plaunant fiziologiniu tirpalu, nėra akivaizdžių kraujavimo požymių.

Esant ūminiam kraujavimui, bronchoskopu galima ne tik greitai diagnozuoti kraujavimo šaltinį, bet ir iškart atlikti gydomuosius veiksmus [9].

Bronchoskopija gali būti atliekama tiek lanksčiu (1 pav.), tiek nelanksčiu (2 pav.) bronchoskopu.

Lanksčiu bronchoskopu atliekama procedūra yra lengvai prieinama, tiriamojo nereikia slopinti, maža komplikacijų tikimybė, procedūrą galima atlikti tiesiog paciento lovoje. Tuo tarpu procedūrai nelanksčiu bronchoskopu reikalinga operacinis reikalavimus atitinkanti patalpa, intaveninė nejautra, o tai didina komplikacijų dažnumą. Vis dėlto, kadangi nelankstus bronchoskopas yra platesnis, masyvaus kraujavimo atveju jis pranašesnis, nes procedūrą atliekantis gydytojas gali panaudoti daugiau įvairioms manipuliacijoms

reikalingų priemonių, didesnė ir siurbiamoji galia [6]. Diagnostikai geriau naudoti lankstų bronchoskopą, nes juo apžiūrimi ne tik proksimaliniai, bet ir distaliniai bronchai, ko negalima padaryti nelanksčiuoju. Lankstus bronchoskopas gali būti naudojamas tiek vienas, tiek per nelankstų bronchoskopą. Pacientams, kuriems atliekant šį tyrimą nepavyksta surasti kraujavimo šaltinio ir *haemoptoe* tęsiasi, atliekama skubi angiografija [12]. Tai nemažą klinikinę vertę turintis tyrimas, kurio metu, suleidus kontrastinės medžiagos į veną ir vertinant jos pasiskirstymą, galima nustatyti kraujavimo šaltinį bei tos pačios procedūros metu atlikti gydomuosius veiksmus – kraujavimą sukėlusios arterijos embolizavimą. Jei kraujavimo šaltinis yra kraujagyslė, labiausiai tikėtina „kaltininkė“ – bronchų arterija (90 proc.), daug rečiau – plaučių arterija [14]. Esant sisteminės kilmės kraujavimui, angiografija mažai informatyvi.

Tais atvejais, kai kraujavimą pavyksta sustabdyti bronchoskopuojant, tolesnis tyrimas yra ne angiografija, o krūtinės ląstos aukštos skiriamosios gebos kompiuterinė tomografija (KT) [11, 15]. Diagnostinis jautrumas

nustatant *hemoptoe* šaltinį padidėja derinant kelis tyrimus, pvz., atliekant bronchoskopiją ir krūtinės ląstos KT, jis išauga iki 93 proc. [16, 17]. Kai aptartieji tyrimai nesuteikia pakankamai informacijos, papildomai galima atlikti dvimatę ar stemplinę širdies echokardiografiją, įtariant dviburio vožtuvo stenozę, arterioveninę malformaciją ar endokarditą.

Gausiai iš plaučių kraujujančio paciento tyrimas neapsiriboja kraujavimo šaltinio paieška. Turi būti vertinamas bendrasis kraujo vaizdas, kraujo biocheminiai (elektrolitų, ureminių rodiklių, kepenų fermentų) ir krešėjimo rodikliai, įtariant VII krešėjimo faktoriaus stoką – jo koncentracija. Pagal gautus kraujo tyrimų rezultatus koreguojamas gydymas, galintis būti esminis, pavyzdžiui, esant koagulopatijai ar antikoagulantų perdozavimui, VII krešėjimo faktoriaus stokai.

Visų tyrimų tikslingumas turi būti pamatuotas, jie atliekami tam tikra tvarka.

MIRTIES RIZIKOS VEIKSNIAI

Kiekvienas kraujavimas, nesvarbu iš kur, ypač masyvus, susijęs su didesne mirties rizika. Klinikinėje praktikoje įvertinti kraujavimo iš plaučių sunkumą padeda laiku nustatyti rizikos veiksniai. Retrospektyviosios kohortos studijos, kurioje vertinti 1087 pacientai, patyrę masyvų kraujavimą iš plaučių, duomenimis, nepriklausomi mirties rizikos veiksniai yra mechaninė plaučių ventilacija, krūtinės ląstos rentgenogramoje matomi dviejų ir daugiau skilčių infiltracijos požymiai, kraujavimas iš plaučių arterijos, plaučių vėžys, aspergiliozė, alkoholizmas [18].

GYDYMAS

Pacientui staiga pradėjus atkosėti daug kraujo, gydytojo veiksmai turi būti tikslūs, pamatuoti ir neatidėliotini. Visų pirma pacientui suteikiama tinkama kūno padėtis (pusiau sėdimoje padėtyje guldoma ant tos pusės, kuriame plautyje yra patologija; nežinant – pusiau sėdimoje padėtyje arba ant pilvo nulenkus galvą žemyn) [19]. Tinkama kūno padėtis padeda apsaugoti nuo kraujo pritekėjimo į sveikojo plaučio kvėpavimo takus, kas gali ženkliai pabloginti paciento kvėpavimą ar sąlygoti asfiksiją. Pirminiai gydymo tikslai: nedelsiant užtikrinti kvėpavimo takų praeinamumą, tinkamą kraujo dujų apykaitą, išlaikyti buvusią kardiovaskulinės sistemos būklę, nes gausiai kraujuojant atsiranda didelė hemoraginio šoko rizika [19, 8]. Jei kraujavimo šaltinį pavyksta nustatyti atliekant bronchoskopiją, tos pačios procedūros metu stabdomas ir kraujavimas. Gydymu tikslu naudingiau naudoti nelankstų bronchoskopą. Esant ūminiam kraujavimui iš plaučių, bronchoskopu galima atlikti broncho tamponadą, kraujavimą stabdyti šalto fiziologinio tirpalo lavažu ar tiesiogiai suleisti vazokonstriktinių, koaguliacinių savybių turinčių vaistų, taikyti gydymą lazeriu, atlikti argono plazmos koaguliaciją ar elektrinį prideginimą [6]. Balioninė tamponada atliekama Fogarty kateteriu ar kitu alternatyviu prietaisu. Balionas įleidžiamas į segmentinę ar subsegmentinę bronchą (iš ku-

rio kraujuoja), išpučiamas ir paliekamas iki 24 (daugiausia iki 48) valandų [8]. Išleidus orą iš baliono, pacientas turi būti aktyviai stebimas dar keletą valandų dėl kartotinio kraujavimo rizikos. Jei kraujo atkosėjimas nesikartoja – balioninis kateteris pašalinamas.

Šalto fiziologinio tirpalo lavažas taip pat padeda stabdyti kraujavimą. Kraujuojanti vieta plaunama maždaug 50 ml šalto fiziologinio tirpalo porcijomis (iki 500 ml kiekio) ir iškart išsiurbiamą [10]. Manoma, kad šaltas tirpalas veikia vazokonstriktiškai, mažina kraujavimo srovę ir skatina hemostazę [19].

Lokaliai į kraujavimo šaltinį gali būti leidžiama vazokonstriktinių vaistų (klinikinėje praktikoje dažniausiai vartojamas vazokonstriktorius epinefrinas 1 : 10 000–20 000) ar koagulantų (trombino tirpalas, fibrinogeno ir trombino mišinys), naudojami biologiškai suderinami klijai [8].

Angiografiškai kraujavimas nustatomas ir stabdomas tuo atveju, jei *haemoptoe* tęsiasi, o bronchoskopuojant nepavyksta rasti kraujavimo šaltinio. Šios procedūros metu sustabdyti kraujavimą pavyksta daugiau nei 85 proc. atvejų [21, 24]. Apie 5 proc. asmenų po embolizacijos gali išsivystyti paraplegija dėl nutrūkusios *a. spinalis anterior* kraujotakos (tiems, kuriems anatomicai ši kraujagyslė išeina iš bronchų arterijos) [12, 13]. Retais atvejais pakartotinis kraujavimas per pirmuosius 6–12 mėn. po embolizacijos įvyksta dėl netikslios pirminės embolizacijos, revaskularizacijos ar rekanalizacijos [20].

Esant masyviam kraujavimui iš plaučių ir kliniškai pasireiškiant kvėpavimo nepakankamumo požymiams, dujų apykaitos sutrikimams, hemodinamikos nestabilumui, patartina pacientą intubuoti didelio skersmens endotrachėjiniu vamzdeliu (jei įmanoma, ne mažesnio kaip aštunto dydžio, kad būtų galima pro jį atlikti bronchoskopinį tyrimą bei kitas reikalingas procedūras) [19]. Intubacija ir mechaninė plaučių ventilacija gali efektyviai apsaugoti sveiką plautį nuo kraujo pritekėjimo, bronchų užsikimšimo trombu, alveolių prisipildymo krauju bei koreguoti dujų apykaitos sutrikimus (hipoksemiją ir/ar hiperkapniją). Intubuoti galima keliais būdais: naudojant vieno arba dviejų spindžių endotrachėjinius vamzdelius [19].

Kartu su aptartais kraujavimo iš plaučių stabdymo būdais tuo pačiu metu teikiamas pagal klinikinę situaciją pacientui reikalingas papildomas gydymas. Kardiovaskulinei sistemai stabilizuoti, kai yra tachikardijos, hipotenzijos požymių, būtina grąžinti netektą skysčių kiekį. Dažniausiai skiriama intraveninių kristaloidinių tirpalų, tačiau esant koagulopatijai, anemijai ir/ar greitam kraujavimui, neapsieinama be kraujo produktų transfuzijų. Esant gausiam kraujo atkosėjimui, koagulopatijai, padidėjusiam protrombino laikui, daliniam tromboplastino laikui ar tarptautiniam normalizuotam santykiui, įtariant antikoagulantų perdozavimą, tikslinga šviežiai šaldytos plazmos transfuzija; esant trombocitopenijai, ureminei būklei ar vartojantiems antiagregantus – trombocitų masės transfuzija; stokojant VII faktoriaus – rekombinantinio aktyvinto VII krešėjimo faktoriaus injekcijos.

Jei nustatoma, kad kraujo atkosėjancio paciento kraujospūdis padidėjęs, pirmiausias tikslas – vaistais pasiekti valdomą hipotoniją.

Jei nustatoma aritmija, pirmiausia reikia koreguoti dujų apykaitą, elektrolitų pusiausvyrą, nes šią būklę dažniausiai išprovokuoja respiracinis distresas, hipoksemija, hipo-/hiperkalemija ir tik retais atvejais prireikia tiesioginių ritmo atkūrimo priemonių.

Pacientai, kuriems tęsiasi nekontroliuojamas kraujavimas iš plaučių, turėtų būti kuo anksčiau konsultuojami krūtinės chirurgų. Nors dažno paciento būklė per sunki net atlikti reikiamus priešoperacinius tyrimus, vis dėlto surinkti kiek įmanoma daugiau duomenų apie pacientą gali būti itin vertinga, jei staiga prireikia pagal gyvybines indikacijas atlikti plaučio rezekciją. Kartais apsiribojama skilties, segmentine ar pleištinė rezekcija [8]. Skubiai atliekamos operacijos dėl masyvaus kraujavimo susijusios su didesniu mirtingumu ir mirštamumu nei iš anksto suplanuotos.

APIBENDRINIMAS

Haemoptoe – tai išbandymas tiek gydytojui, tiek pacientui. Gausiai iš plaučių kraujuojančių asmenų mirš-

tamumas siekia 80 proc. [22, 23]. Tiksliai diagnostika, neuždelstas gydymas gerokai sumažina mirties riziką, tačiau pats kraujavimo faktas yra blogas esamos ligos prognozės ženklas. Bronchoskopinis ir angiografinis tyrimai yra greičiausiai prieinami ir gana paprasti gydymo metodai, ženkliu nesutrikdantys plaučių funkcijos. Chirurginis gydymas visada lemia didesnę komplikacijų riziką ir liekamuosius reiškinius, tačiau kartais gali būti vienintelis efektyvus pagalbos būdas. Todėl prasidėjęs masyvus kraujavimas turi būti stabdomas nedelsiant, pasirenkant tam tinkamiausią būdą.

MASSIVE HEMOPTYSIS

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ, MARIUS ŽEMAITIS, SKAIDRIUS MILIAUSKAS

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY

LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: massive hemoptysis, airway, diagnosis, bronchoscopy, treatment.

Summary. Massive hemoptysis – an integral part of invasive Pulmonology. This condition is not common, but requiring urgent care. This article discusses the massive hemoptysis conception, mortality rates, diagnostic methods and treatment.

LITERATŪRA

1. Managing life-threatening hemoptysis: has anything really changed? Haponik EF, Fein A, Chin R. *Chest*. 2000 Nov; 118(5): 1431-5.
2. Massive hemoptysis. Crocco JA, Rooney JJ, Fankushen DS, DiBenedetto RJ, Lyons HA. *Arch Intern Med*. 1968; 121(6): 495.
3. An aggressive surgical approach to significant hemoptysis in patients with pulmonary tuberculosis. Amirana M, Frater R, Tirschwell P, Janis M, Bloomberg A, State D. *Am Rev Respir Dis*. 1968; 97(2): 187.
4. Management and prognosis of massive hemoptysis. Recent experience with 120 patients. Knott-Craig CJ, Oostuizen JG, Rossouw G, Joubert JR, Barnard PM. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993; 105(3): 394.
5. http://www.uptodate.com/contents/massive-hemoptysis-causes?source=search_result&search=massive+hemoptysis&selectedTitle=3~37
6. Role of bronchoscopy in massive hemoptysis. Karmy-Jones R, Cuschieri J, Vallières E. *Chest Surg Clin N Am*. 2001 Nov; 11(4): 873-906.
7. Overview of massive hemoptysis. Ingbar DH. Literature review current through: Aug 2012. This topic last updated: Lie 9, 2012. http://www.uptodate.com/contents/overview-of-massive-hemoptysis?source=search_result&search=massive+hemoptysis&selectedTitle=1~37
8. Intensyvus kraujavimas iš plaučių. Reingardienė D, Puodžiūnienė L, Lazauskas R. *Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas* 2009, tomas XIII, Nr. 6–8: 418-21
9. Manifestations of hemoptysis. How to manage minor, moderate, and massive bleeding. Johnson JL. *Postgrad Med*. 2002 Oct; 112(4): 101-6, 108-9, 113.
10. Massive hemoptysis. Review of 123 cases. Conlan AA, Hurwitz SS, Krige L, Nicolaou N, Pool R. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983; 85(1): 120.
11. Clinical assessment and management of massive hemoptysis. Jean-Baptiste E. *Crit Care Med*. 2000; 28(5): 1642
12. Bronchial artery embolization therapy. Roberts AC. *J Thorac Imaging*. 1990; 5(4): 60.
13. Control of massive hemoptysis by embolization of intercostal arteries. Vujic I, Pyle R, Parker E, Mithoefer J. *Radiology*. 1980; 137(3): 617.
14. Bronchial and nonbronchial systemic artery embolization for life-threatening hemoptysis: a comprehensive review. Yoon W, Kim JK, Kim YH, Chung TW, Kang HK. *Radiographics*. 2002 Nov-Dec; 22(6): 1395-409.
15. Hemoptysis: prospective high-resolution CT/bronchoscopic correlation. McGuinness G, Beacher JR, Harkin TJ, Garay SM, Rom WN, Naidich DP. *Chest*. 1994; 105(4): 1155.
16. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. Hirshberg B, Biran I, Glazer M, Kramer MR. *Chest*. 1997; 112(2): 440.
17. Computed chest tomography in the evaluation of hemoptysis. Impact on diagnosis and treatment. Haponik EF, Britt EJ, Smith PL, Blecker ER. *Chest*. 1987; 91(1): 80.
18. Early prediction of in-hospital mortality of patients with hemoptysis: an approach to defining severe hemoptysis. Fartoukh M, Khoshnood B, Parrot A, Khalil A, Carrette MF, Stoclin A, Mayaud C, Cadranet J, Ancel PY. *Respiration*. 2012; 83(2): 106.
19. Massive hemoptysis. Assessment and management. Cahill BC, Ingbar DH. *Clin Chest Med*. 1994; 15(1): 147. Early bronchoscopy, preferably during active bleeding, should be performed with three goals in mind: to lateralize the bleeding side, localize the specific site, and identify the cause of the bleeding.
20. Prognosis of bronchial artery embolization in the management of hemoptysis. Osaki S, Nakanishi Y, Wataya H, Takayama K, Inoue K, Takaki Y, Murayama S, Hara N. *Respiration*. 2000; 67(4): 412.
21. Massive hemoptysis: Initial management. Ingbar DH. Literature review current through: Aug 2012. This topic last updated: Bir 27, 2012. http://www.uptodate.com/contents/massive-hemoptysis-initial-management?source=search_result&search=massive+hemoptysis&selectedTitle=2~37
22. Massive hemoptysis. Noseworthy T W and Anderson B J. *CMAJ*. 1986 November 15; 135(10): 1097-1099.
23. Massive hemoptysis: Causes. Ingbar DH. Literature review current through: Aug 2012. | This topic last updated: Lie 9, 2012. http://www.uptodate.com/contents/massive-hemoptysis-causes?source=search_result&search=massive+hemoptysis&selectedTitle=3~37
24. Bronchial and nonbronchial systemic arteries at multi-detector row CT angiography: comparison with conventional angiography. Remy-Jardin M, Bouaziz N, Dumont P, Brillet PY, Bruzzi J, Remy J. *Radiology*. 2004; 233(3): 741.
25. <http://www.vitalitera.lt/ojs/index.php/bedrosios-praktikos-gydytojas/article/viewFile/504/472>

Astmos ir lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimų gydymas

Kęstutis Malakauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: astma, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, paūmėjimas, gydymas.

Santrauka. Straipsnyje pristatomi astmos ir lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimo apibrėžimai, pagrindiniai diagnostikos kriterijai, medikamentinio ir nemedikamentinio gydymo principai.

Astmos ir lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) paūmėjimai reikšmingai sutrikdo ligonių sveikatos būklę. Itin grėsmingai paūmėjimai paveikia pacientų gyvenimo kokybę ir tolesnę ligos prognozę. Sergančiųjų LOPL, hospitalizuotų dėl hiperkapnijos, hospitalinis mirštamumas siekia 10 proc., o mirštamumas metų laikotarpiu – 40 proc. Dalis sergančiųjų astma priskiriami didelės rizikos grupės pacientams, kuriuos gali ištikti gyvybei pavojingas priepuolis: JAV kasmet miršta 0,5 proc. stacionarizuotų dėl astmos paūmėjimo ligonių. Todėl kiekvienam pacientui, kuriam diagnozuota astma ar LOPL, gydytojas turi paaiškinti, kaip atpažinti ir įvertinti savo būklės pablogėjimą, kaip elgtis paūmėjus ligai, kada kreiptis skubios gydytojo pagalbos ar vykti į ligoninę.

ASTMOS PAŪMĖJIMŲ GYDYMAS

Astmos paūmėjimu vadinama būklė, kai valandomis ar dienomis (kartais minutėmis) progresuoja dusulys, kosulys, švilpimas krūtinėje ar krūtinės veržimas (sunkumas) arba šių simptomų derinys, mažėja iškvėpiamo oro srovė bei didėja bronchus plečiančių vaistų poreikis. Plaučių funkcijos rodikliai (PEF ar FEV₁) bei jų kitimas tiksliau negu klinikiniai simptomai rodo bronchų obstrukcijos bei astmos paūmėjimo sunkumą. Sprendžiant paciento hospitalizavimo, pradinio gydymo intensyvumo bei veiksmingumo klausimus, labai svarbu nustatyti astmos paūmėjimo sunkumą (1 lentelė).

1 lentelė. Astmos paūmėjimo sunkumas

Požymis	Lengvas	Vidutinio sunkumo	Sunkus	Labai sunkus
Dusulys	Vaikstant	Kalbant	Ramybėje	Ramybėje
Ligonio padėtis	Gali gulėti	Nori sėdėti	Palinkęs į priekį	
Kalba	Sakiniais	Frazėmis	Žodžiais	Nekalba
Budrumas	Gali būti sujaudintas	Sujaudintas	Sujaudintas	Mieguistas arba sąmonė pritemusi
Kvėpavimas	Padažnėjęs	Padažnėjęs	> 30 k./min.	
Pagalbinių raumenų ir suprasterninė kontrakcija	Paprastai nėra	Dažnai	Dažnai	Paradoksali krūtinės ir pilvo judesiai
Švilpimas krūtinėje	Vidutinio garsumo, dažnai tik iškvėpimo pabaigoje	Garsus	Dažniausiai garsus	Nėra
Pulsas	< 100 k./min.	100–120 k./min.	> 120 k./min.	Bradikardija
PEF po pradinio gydymo bronchus plečiančiais vaistais (proc. normos arba individualaus geriausio)	> 80 proc.	60–80 proc.	< 60 proc. (< 100 l/min.) ar PEF pagerėjimas po pradinio gydymo trunka mažiau kaip 2 val.	Nematuojamas dėl sunkios paciento būklės
PaO ₂ ir(ar) PaCO ₂ , kvėpuojant aplinkos ore	Norma, paprastai tirti nereikia < 45 mm Hg	> 60 mm Hg < 45 mm Hg	< 60 mm Hg > 45 mm Hg galima cianozė, galimas kvėpavimo nepakankamumas	
SpO ₂ (kvėpuojant aplinkos ore)	> 95 proc.	91–95 proc.	≤ 90 proc.	

Pastaba. Kelių (nebūtinai visų) požymių pakanka paūmėjimą priskirti sunkesnio laipsnio.

2 lentelė. Pacientai, kuriems gresia didelė rizika patirti gyvybei pavojingą astmos paūmėjimą

- Dėl sunkaus astmos paūmėjimo buvo gydyti dirbtine plaučių ventilacija
- Pastarųjų metų laikotarpiu hospitalizuoti dėl astmos paūmėjimo
- Vartoja geriamuosius gliukokortikoidus arba neseniai nustojo juos vartoti
- Nevartoja inhaliuojamųjų gliukokortikoidų
- Vartoja daug greitai veikiančių β_2 agonistų (pvz., daugiau kaip vieną salbutamolio inhaliatorių per mėnesį)
- Serga psichikos liga ar turi sunkių psichosocialinių problemų bei vartoja raminamuosius vaistus
- Netinkamai ir (ar) nepakankamomis dozėmis vartoja vaistus nuo astmos

Skiriant gydymą, būtina įvertinti astmos paūmėjimo sunkumo laipsnį, nes sunkus paūmėjimas kelia grėsmę paciento gyvybei. Dalis sergančiųjų astma priklauso didelės rizikos grupės pacientams, kuriuos gali ištikti gyvybei pavojingas priepuolis (2 lentelė).

Lengvi, kartais ir vidutinio sunkumo astmos paūmėjimai gali būti gydomi namie. Jau per pirmąją valandą pagal greitai veikiančių β_2 agonistų klinikinį poveikį vertinamas pradinio gydymo veiksmingumas ir numatoma tolesnio gydymo taktika. Jei gydymas bronchus plečiančiu vaistu, vartojamu iki 2–4 inhaliacijų kas 20 min. pirmąją valandą, yra efektyvus, tolesnis ambulatorinis gydymas priklauso nuo paūmėjimo sunkumo. Esant lengvam paūmėjimui, galima tęsti greitai veikiančio β_2 agonisto inhaliacijas po 2–4 dozes kas 3–4 val., esant vidutinio sunkumo paūmėjimui – po 6–10 inhaliacijų kas 1–2 val. Gydymo efektas laikomas geru, jei palengvėja simptomai bei pagerėja plaučių funkcija (PEF > 80 proc. normos ar geriausios individualaus dydžio), o efektas tęsiasi bent 3–4 val. Jei bronchus plečiančių vaistų poveikis nepakankamas, skiriama geriamųjų gliukokortikoidų (0,5–1 mg/kg per dieną) bei sprendžiama dėl paciento gydymo vietos.

Pacientai, ištikti sunkaus astmos paūmėjimo ar turintys minėtų rizikos veiksnių, gydytini stacionare ar skubiosios pagalbos skyriuje. Astmos paūmėjimo sunkumo objektyvūs rodmenys – PEF, pulsas, kvėpavimo dažnumas, netiesioginės pulsoksimetrijos duomenys – turi būti stebimi visą paūmėjimo gydymo laikotarpį, nes pakitus bet kuriam iš šių rodmenų, gali tekti skubiai keisti gydymą.

Pagrindinis astmos paūmėjimo gydymo stacionare tikslas – kuo įmanoma greičiau pašalinti bronchų obstrukciją ir hipoksemiją. Tuo tikslu vartojami greitai veikiantys bronchus plečiantys vaistai, sisteminiai gliukokortikoidai bei papildomai deguonis. Astmos paūmėjimo pradinis gydymas (pirmąją valandą) ligoninėje – tai nuolatinis greitai veikiančių β_2 agonistų tiekimas per purkštuvą, po to pereinama prie dozuotų vaisto formų. Per pirmąsias dvi valandas vertinamas gydymo veiksmingumas ir priimami sprendimai dėl tolesnės gydymo taktikos. β_2 agonisto derinys su anticholinerginiu vaistu (ipratropio bromidu), vartojamu per purkštuvą, gali geriau išplėsti bronchus.

Teofilinas į veną skirtinas tik esant nepakankamam β_2 agonisto ir anticholinerginio vaisto derinio bronchodilaciniam poveikiui.

Sisteminiai gliukokortikoidai skiriami vidutinio sunkumo ir sunkaus astmos paūmėjimo metu, ypač jei pradinis gydymas bronchus plečiančiais vaistais buvo neefektyvus, paūmėjimas pasireiškė pacientui vartojant geriamuosius gliukokortikoidus, ankstesni paūmėjimai buvo nutraukti vartojant geriamuosius gliukokortikoidus.

Dėl intraveninio $MgSO_4$ skyrimo galima spręsti, kai pradinis astmos paūmėjimo gydymas yra neefektyvus ir išlieka ryški bronchų obstrukcija.

Adrenalino po oda ar į raumenis skiriama tik esant anafilaksijai ar angioedemai, bet ne kaip įprastinis vaistas paūmėjus astmai.

Antileukotrieniniai, antihistamininiai vaistai, nesant klinikinio veiksmingumo įrodymų, astmos paūmėjimui gydyti neskiriami.

Antibiotikų gali būti skiriama tik esant akivaizdžių infekcijos požymių, pvz., pneumonija.

Dėl kvėpavimo centrą slopinančio poveikio raminamieji vaistai astmos paūmėjimo metu yra kontraindikuotini.

LOPL PAŪMĖJIMŲ GYDYMAS

LOPL paūmėjimu vadinamas ūminis lignonio būklės pablogėjimas, pasireiškiantis suintensyvėjusiu dusuliu, kosuliu ir (ar) skrepliu, dėl kurio tenka keisti reguliarių paciento gydymą. Diagnozuojant LOPL paūmėjimą, be pagrindinių požymių (dusulio, kosulio ir skrepliu), galimi ir kiti, nespecifiniai požymiai: tachikardija, padažnėjęs alsavimas, nemiga ar mieguistumas, nuovargis, depresija, dezorientacija, pablogėjęs krūvio toleravimas, karščiavimas, todėl visada būtina įvertinti ir kitas galimas būklės pablogėjimo priežastis: pneumoniją, pneumotoraksą, eksudacinę pleuritą, plaučių arterijos emboliją, širdies aritmiją, širdies nepakankamumą.

Konstatavus LOPL paūmėjimą, būtina įvertinti paciento būklę ir priimti sprendimą, ar pacientas turi būti gydomas ligoninėje ar galima gydyti ambulatoriškai. Paprastai paūmėjimo sunkumas priklauso nuo LOPL sunkumo: lengvai LOPL būdingi lengvesni, sunkiai LOPL – sunkesni paūmėjimai.

Pacientai, kuriuos gydyti ligoninėje dėl LOPL paūmėjimo nebūtina (3 ir 4 lentelės), gali būti gydomi namuose. Tokiu atveju, be tinkamo ar koreguoto gydymo, papildomai galima skirti (pageidautina pro tarpinę) trumpai veikiančią inhaliuojamąją β_2 agonistą ar didinti jau iki paūmėjimo vartoto šio vaisto dozę ir (ar) vartojimo dažnumą. Jei trumpai veikiantis anticholinerginis vaistas dar nebuvo vartotas iki ligai paūmėjant, jo gali būti skiriama papildomai, kol palengvės LOPL simptomai.

Sisteminiai gliukokortikoidai greitina sveikimą, gerina plaučių funkciją bei mažina hipoksemiją LOPL paūmėjimo metu, todėl skiriami pacientams, kurių FEV₁ < 50 proc. normos. Rekomenduojama 30–40 mg dozę vartoti 7–10 dienų.

Priimant sprendimą dėl pacientų, sergančių paūmėjusia LOPL, gydymo vietos, negalima pamiršti, kad jų mirties riziką didina respiracinė acidozė, gretutinės ligos ir dirbtinės plaučių ventilacijos poreikis. Didžiausios rizikos pacientus reikia guldyti tiesiai į intensyviosios terapijos skyrių (4 lentelė).

LOPL paūmėjimo gydymas pulmonologijos ar vidaus ligų skyriuje pradedamas skiriant (ar tęsiant) kontroliuojamąją oksigenoterapiją. Trumpai veikiantys inhaliuojamieji vaistai yra pirmiausia vartojami bronchus plečiantys vaistai. Todėl didinama bronchus plečiančių vaistų dozė ar dažninamas jų vartojimas. Jei gydymas β_2 agonistu nesukelia greito pagerėjimo, rekomenduojama papildomai skirti anticholinerginį vaistą.

Aminofilino poveikis LOPL paūmėjimams gydyti tebėra prieštaringas, todėl šių vaistų reikėtų švirkšti į veną, jei reakcija į trumpai veikiančius inhaliuojamuosius bronchus plečiančius vaistus yra nepakankama. Galimas teigiamas metilksantinų poveikis nedidelis, tuo tarpu nepageidaujamas jų poveikis reikšmingas. Todėl rekomenduojama kontroliuoti teofilino koncentraciją kraujo serume.

Gydant LOPL paūmėjimą lignoninėje, geriamųjų ar į veną leidžiamų gliukokortikoidų rekomenduojama vartoti papildomai. Paprastai rekomenduojama 30–40 mg geriamojo prednizolono dienos dozė, vartojama 10–14 dienų, yra gana veiksminga ir saugi. Ilgesnis gydymas negerina veiksmingumo, bet didina šalutinio poveikio riziką.

Dažniausios, iki 2/3 visų atvejų, LOPL paūmėjimo priežastys yra kvėpavimo takų bakterinė ar virusinė infekcija. Todėl antibakterinis gydymas, jei LOPL paūmėjusi, tinka ne visais atvejais, o tik atsiradus bakterinės infekcijos požymių. Antibiotikų rekomenduojama skirti, jei yra bent du iš pateiktų požymių: sustiprėjęs dusulys; padidėjęs skreplių kiekis; padidėjęs skreplių pūlingumas. Be to, antibiotikų rekomenduojama skirti paūmėjus sunkiai LOPL ir pacientams, kuriems dėl sunkaus paūmėjimo atliekama invazinė ar neinvazinė mechaninė ventilacija.

Atsižvelgiant į dažniausiai LOPL paūmėjimo metu išskiriamų mikroorganizmų ypatumus, kurių įvairovė labai priklauso nuo ligos sunkumo, ir siekiant raciona-

liau pasirinkti empirinį antibakterinį gydymą, pacientus rekomenduojama skirstyti į tris grupes (5 lentelė). Pradinis antibakterinis LOPL paūmėjimo gydymas priklauso nuo ligos sunkumo, pseudomoninės infekcijos rizikos ir dažniausių sukėlėjų atsparumo antibiotikams atsiradimo. Prioritetas teiktinas geriamiesiems antibiotikams, tačiau jei negalima jų gerti arba paciento būklė sunki, antibiotikų dažniausiai leidžiama į veną. Itin svarbu nustatyti *P. aeruginosa* infekcijos rizikos veiksnius. Šios infekcijos rizika yra tada, jei nustatomi bent du iš šių požymių: 1) neseniai gydyta lignoninėje; 2) dažnas (daugiau kaip keturi kursai per metus) ar nesenas (per pastaruosius 3 mėn.) antibiotikų vartojimas; 3) labai sunki LOPL ($FEV_1 < 30$ proc. normos); 4) ankstesnio paūmėjimo metu buvo išskirta *P. aeruginosa* arba ji persistuoja kvėpavimo takuose.

3 lentelė. Indikacijos guldyti į lignoninę paūmėjus LOPL

- Akivaizdžiai pasunkėję ar atsiradę nauji reikšmingi ligos simptomai (pvz., dusulys ramybės metu, cianozė ar periferinė edema)
- Sunki LOPL
- Sunkios gretutinės ligos (pvz., cukrinis diabetas, išeminė širdies liga, ūminiai ar pasikartojantys širdies ritmo sutrikimai)
- Dažni LOPL paūmėjimai
- Neveiksmingas ambulatorinis LOPL paūmėjimo gydymas
- Vyresnis paciento amžius
- Nepakankama lignonio priežiūra namuose

4 lentelė. Indikacijos gydyti intensyviosios terapijos skyriuje paūmėjus LOPL

- Stiprus dusulys, nemažėjantis pradėjus neatidėliotiną gydymą
- Protinės veiklos pokyčiai (kontūzija, mieguistumas, koma)
- Sunkėjanti hipoksemija ($PaO_2 < 40$ mm Hg) ir (ar) sunkėjanti respiracinė acidozė ($pH < 7,25$), nors buvo gydyta deguonimi ar taikyta neinvazinė plaučių ventilacija
- Invazinės dirbtinės plaučių ventilacijos poreikis
- Nestabili hemodinamika (vazopresorių poreikis)

5 lentelė. Empirinis antibakterinis LOPL paūmėjimo gydymas

Pacientų grupė	Pirmos eilės vaistai	Alternatyvūs vaistai
A) lengva LOPL	Geriamasis amoksicilinas	Geriamasis makrolidas arba geriamasis respiracinis fluorochinolonas*, arba geriamasis tetraciklinas
B) vidutinio sunkumo ar sunki LOPL, nėra <i>P. aeruginosa</i> rizikos veiksnių	Geriamasis amoksicilinas su klavulano rūgštimi arba aminopenicilinas su β laktamazės inhibitoriumi į veną, arba cefalosporinas (II ar III kartos) į veną	Geriamasis respiracinis fluorochinolonas* ar į veną
C) vidutinio sunkumo ar sunki LOPL, yra <i>P. aeruginosa</i> rizikos veiksnių	Geriamasis ciprofloksacinas ar į veną arba antipseudomoninis penicilinas (cefalosporinas) su (be) aminoglikozidu į veną	Antipseudomoninis karbapenemas su (be) aminoglikozidu į veną

* Levofloksacinas ar moksifloksacinas

Antibakterinio gydymo trukmė esant LOPL paūmėjimui priklauso nuo ligos sunkumo, sukėlėjo ir komplikacijų, bet dažniausiai pakanka 7–10 dienų.

Jei oksigenoterapija nepakankama ar laikosi hiperkapnija, dėl kurios atsiranda centrinės nervų sistemos slopinimas, sunki acidozė ar širdies ritmo sutrikimų, reikia pradėti neinvazinę plaučių ventiliaciją (6 lentelė). Tačiau jei yra kontraindikacijų ir neinvazinė ventiliacija nesukelia pakankamo poveikio ar nėra galimybių ją taikyti, tenka intubuoti pacientą ir atlikti invazinę dirbtinę plaučių ventiliaciją (7 lentelė).

Gydant liginėje sunkų LOPL paūmėjimą, visais atvejais būtina kontroliuoti ir koreguoti skysčių pusiausvyrą, užtikrinti pakankamą mitybą, ypač vengti hipoproteinemijos. Nejudriems, dehidratuotiems pacientams, kuriems yra policitemija, tromboembolinių, komplikacijų profilaktikai skirtina nefrakcionuoto ar mažos molekulinės masės heparino. Skreplių atkosėjimą gali pagerinti kosulio skatinimas, mažo tūrio forsuotas iškvėpimas. Jeigu skreplių per parą atkosima daugiau kaip 25 ml ar yra plaučių skilties atelektazė, taikytina manualinė ar mechaninė krūtinės ląstos perkusija, pozicinis drenažas, tačiau mukolitikinių ar sekretolitikinių vaistų, įskaitant ir acetilcisteiną, veiksmingumas paūmėjus LOPL neįrodytas.

6 lentelė. Indikacijos taikyti neinvazinę plaučių ventiliaciją

- Respiracinė acidozė: pH \leq 7,35 ir (ar) PaCO₂ \geq 45 mm Hg
- Sunkus dusulys su klinikiniais kvėpavimo raumenų nuovargio požymiais, padidėjusiu kvėpavimo darbu bei pagalbinių kvėpuojamųjų raumenų dalyvavimu, paradoksiniais pilvo judesiais ar tarpšonkaulinių tarpų retrakcija

7 lentelė. Indikacijos taikyti invazinę plaučių ventiliaciją

- Netoleruojama ar neveiksminga neinvazinė plaučių ventiliacija
- Kvėpavimo ar širdies sustojimas
- Kvėpavimo pauzės su sąmonės praradimu
- Sąmonės sutrikimas, psichomotorinis sujaudinimas, nekontroliuojamas slopinamaisiais vaistais
- Sunki aspiracija
- Nuolatinis negebėjimas pašalinti bronchų sekretą
- Bradikardija (pulsas < 50 k./min.) ir būdravimo praradimas
- Sunkus hemodinamikos nestabilumas, kai nėra reakcijos į skiriamą skysčių ir vazoaktyvių vaistų poveikį
- Sunkios skilvelinės aritmijos
- Gyvybei pavojinga hipoksemija pacientams, netoleruojantiems neinvazinės plaučių ventiliacijos

MANAGEMENT OF ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE EXACERBATIONS

KĘSTUTIS MALAKAUSKAS

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: asthma, chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, management.

Summary. This paper presents definitions of asthma and chronic obstructive pulmonary disease exacerbations, basic diagnostic criteria, pharmacological and non-pharmacological aspects of management.

LITERATŪRA

1. Bagdonas A., Danila E., Nargėla R.V., ir kt. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnostika ir gydymas. Vilnius, 2007.
2. Sakalauskas R., Bagdonas A., Blažienė A. ir kt. Lietuvos vaikų ir suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo sutarimas. Kaunas, 2007.
3. British guideline on the management of asthma. <http://www.brit-thoracic.org.uk>. 2012.
4. Global strategy for asthma management and prevention. <http://www.ginasthma.com>. 2011.
5. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. <http://www.goldcopd.com>. 2011.
6. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. <http://www.nice.org.uk>. 2010.

Klinikiniai požymiai, dėl kurių sunkia obstrukcine miego apnėja sergantys ligoniai kreipiasi į gydytoją

Greta Musteikienė, Skaidrius Miliauskas, Marius Žemaitis

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: obstrukcinė miego apnėja, knarkimas, mieguistumas dieną, Epworth mieguistumo skalė.

Santrauka. Obstrukcinės miego apnėjos sindromas – objektyviai nustatyti kvėpavimo sutrikimai miegant (ne mažiau kaip penki per valandą), kurie sąlygoja klinikinius požymius (dažniausiai mieguistumą) dieną ir nulemia darbingumo bei sveikatos pakitimus. Tyrimo tikslas – nustatyti ir įvertinti klinikinius požymius, dėl kurių sergantys sunkia obstrukcine miego apnėja pacientai, kreipiasi į gydytoją. Tyrimo metu atlikta visų 2004–2006 m. Kauno medicinos universiteto Pulmonologijos ir imunologijos klinikos Miego laboratorijoje tirtų pacientų, kuriems nustatyta sunki miego apnėja ir rekomenduotas gydymas nenutrūkstamo oro srauto aparatais, klinikinių ir anamnezės duomenų analizė. Išanalizuota 85 pacientų duomenys, 72 vyrų (amžius – $53,2 \pm 11,6$ metų) ir 13 moterų ($58,6 \pm 9,4$ metų). Nustatyta, kad sunkia obstrukcine miego apnėja sergančių vyrų mieguistumas (pagal Epworth mieguistumo skalę) – $12,43 \pm 5,9$ balų buvo didesnis nei moterų ($8,0 \pm 4,7$ balų), esant vienodam kūno masės indeksui (KMI). Pagrindiniai nusiskundimai, dėl kurių pacientai kreipėsi į gydytojus, buvo knarkimas (74,4 proc.), mieguistumas dieną (22 proc.) ir dusulys (15,9 proc.). Moterys į gydytojus kreipėsi vidutiniškai praėjus $7,0 \pm 4,2$ metų, o vyrai – $12,8 \pm 11,04$ ($p < 0,05$) nuo nusiskundimų pradžios. 12,2 proc. tiriamųjų teigė, kad miegant jiems visada sustoja kvėpavimas, o 4,9 proc. nežinojo, kad jiems miego metu būna kvėpavimo pauzių. 9,8 proc. pacientų manė, kad kvėpavimas miegant jiems sustoja retai, 31,7 proc. – retkarčiais, 41,5 proc. – dažnokai. *Išvados.* Vyrai dėl kvėpavimo sutrikimų miego metu į gydytojus kreipėsi vėliau nei moterys, nors esant vienodam KMI vyrų mieguistumas buvo didesnis. Knarkimas – dažniausias klinikinis požymis, dėl kurio sergantieji sunkia obstrukcine miego apnėja kreipėsi į gydytojus.

Iš dirbančių vidutinio amžiaus žmonių 2 proc. moterų ir 4 proc. vyrų serga obstrukcine miego apnėja (OMA) [1]. Bixler ir bendr. tyrimo duomenimis, vyrų sergamumas OMA yra 3,9 proc., moterų – 1,2 proc.; kitų tyrimų duomenimis – vyrų 3–7 proc., moterų – 2–5 proc. [2, 3]. Daug didesnis negu bendrojoje populiacijoje sergamumas OMA yra pacientų, kurie turi širdies ir metabolinių sutrikimų – gali siekti ≥ 50 proc. [3]. Vyrai OMA serga dažniau nei moterys [1, 2, 4]. Sergamumas OMA didėja didėjant amžiui [5]. Knarkimas – dažniausias nakties OMA simptomas, o mieguistumas – dienos [6, 7].

Pacientai, sergantys OMA, patiria kartotinę hipoksemiją, CO₂ susilaikymą, jiems miego metu nuolat keičiasi kraujo spaudimas. Apie 50 proc. žmonių, sergančių OMA, kartu serga ir arterine hipertenzija, o 83 proc. atsparia arterine hipertenzija sergančių pacientų serga OMA [8]. OMA diagnozuojama 11–37 proc. širdies nepakankamumu sergančių asmenų [9, 10]. Negydoma OMA gali skatinti širdies ir kraujagyslių sistemos ligos (ŠKL) progresavimą

[11], didinti širdies nepakankamumo, insulto, 2 tipo cukrinio diabeto riziką [9, 10, 12, 13]. Sergant OMA, padidėja ŠKL komplikacijų (miokardo infarkto, insulto), staigios mirties miegant tikimybė bei bendrasis mirtingumas [12, 14, 15, 16]. Dėl sergančių OMA pažinimo funkcijų sutrikimo ir susilpnėjusių refleksų, padidėja eismo įvykių ir kitų nelaimingų atsitikimų tikimybė [17]. Taigi, kad būtų užkirstas kelias šioms komplikacijoms, OMA būtina laiku diagnozuoti ir gydyti.

Esant OMA, mieguistumas vertinamas subjektyviais (Epworth mieguistumo skalė (1 pav.)) ir objektyviais metodais (angl. *Multiple sleep latency test, MSLT*) [18, 19]. Auksinio standarto tyrimas, patvirtinantis OMA diagnozę, yra polisomnografija [20, 21]. Sunki OMA nustatoma, kai apnėjų/hipopnėjų indeksas (t. y. kvėpavimo sutrikimų skaičius per valandą) viršija 30 [22]. Pagrindinis gydymo metodas šiuo atveju – gydymas nenutrūkstamo oro srauto ventiliacijos aparatu (angl. *continuous positive airway pressure, CPAP*) [23].

EPWORTH MIEGUISTUMO SKALĖ

Pavardė, vardas _____
 Amžius (metais) _____
 Tyrimo data _____

Kokia užsnūdimo ar užmigimo galimybė, esant žemiau išvardintoms situacijoms, neskaitant tik nuovargio pojūčio? Tai turi atspindėti Jūsų gyvenimo būdą šiomis dienomis. Jeigu Jūs paskutiniu laiku nebuvote tokiose situacijose, pabandykite įsivaizduoti, kaip jose jaustumėtės. Kiekvienai situacijai parinkite Jums labiausiai tinkančio atsakymo numerį:

- 0 – niekada nesnaudžiu
- 1 – nedidelė galimybė užsnūsti
- 2 – vidutinė galimybė užsnūsti
- 3 – didelė galimybė užsnūsti

Situacija	Balai
Sėdint ir skaitant	
Žiūrint televizorių	
Ramiai sėdint viešoje vietoje (pvz., teatre ar susirinkime)	
Valandą be pertraukos keliaujant automobiliu keleivio vietoje	
Atsigulus pailsėti pietų metu, kai leidžia aplinkybės	
Sėdint ir kalbant su kuo nors	
Ramiai sėdint, papietavus, negėrus alkoholinių gėrimų	
Vairuojant automobilį, stabtelėjus kelioms minutėms spūsties metu	

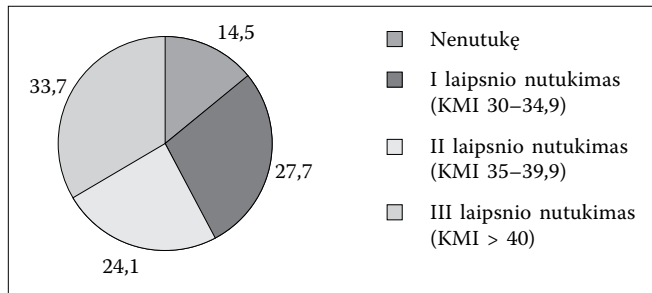
1 pav. Epworth mieguistumo skalė

Manoma, kad dėl įvairių priežasčių pacientai delsia kreiptis į gydytojus [24]. Mūsų atlikto tyrimo tikslas – nustatyti ir įvertinti klinikinius požymius, dėl kurių sunkia OMA sergantys asmenys kreipėsi į gydytoją.

TIRTŲJŲ KONTINGENTAS IR TYRIMO METODAI

2004–2006 m. KMUK Pulmonologijos ir imunologijos klinikos Miego laboratorijoje tirti 85 ligoniai, kuriems nustatyta sunki OMA ir rekomenduotas gydymas CPAP. Iš viso buvo 72 vyrai (53,2 ± 11,6 metų) ir 13 moterų (58,6 ± 9,4 metų). Vyrų ir moterų amžius statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Tiriamųjų kūno masės indeksas (KMI) – 37,86 ± 8,6 kg/m², 85,5 proc. tirtųjų buvo nutukę (2 pav.). Visiems tiriamiesiems Miego laboratorijoje prieš atliekant polisomnografijos tyrimą buvo pateiktas miego sutrikimų klausimynas (1 lentelė).

Mieguistumas vertintas Epworth mieguistumo skale (EMS). Statistinė duomenų analizė atlikta statistinės programos SPSS 15.0 versija (angl. *Statistical Package for the Social Sciences*). Duomenys pateikti kaip vidurkis ± standartinis nuokrypis. Dviejų nepriklausomų imčių vidurkių palyginimui taikytas Stjudento t kriterijus, o dviejų priklausomų imčių vidurkių – porinis t kriterijus. Skirtumai laikyti statistiškai reikšmingais, esant paklaidos tikimybės reikšmei p < 0,05.



2 pav. Procentinis nutukusių tiriamųjų pasiskirstymas pagal nutukimo laipsnį

1 lentelė. Klausimai, pateikti tyrimo metu

- Dėl kokio miego sutrikimo kreipėtės į gydytoją (knarkimas, kvėpavimo sustojimai, mieguistumas ir kt.)?
- Kiek laiko sergate šia liga?
- Išvardykite, kokios ligos Jums yra diagnozuotos: arterinė hipertenzija, širdies ligos, insultas, plaučių ligos ir kt.
- Ar Jums sakė, kad miegodami nustojate kvėpuoti?
- Ar laikotės reguliaraus miego ir kėlimosi režimo?

2 lentelė. Ligos, kuriomis sirgo tiriamieji

Liga	Procentinis pasiskirstymas	Pacientų skaičius
Arterinė hipertenzija	68,3 proc.	56
Išeminė širdies liga	22,9 proc.	19
Cukrinis diabetas	16,9 proc.	14
Bronchitas	13,3 proc.	11
Tulžies pūslės akmenligė	3,5 proc.	3
Kitos ligos	32,5 proc.	27

REZULTATAI

Iš 85 tirtų pacientų 68,3 proc. sirgo arterine hipertenzija, 22,9 proc. – išemine širdies liga, 16,9 proc. – cukriniu diabetu, pasitaikė ir kitų ligų (reumatas, stuburo išvarža, onkologinės ligos, artritas, astma ir įvairios kitos) (2 lentelė).

Nustatyta, kad vyrų mieguistumas buvo didesnis nei moterų, t. y. pagal Epworth mieguistumo skalę moterys vidutiniškai surinko 8 balus, o vyrai – 12,43 balo (p < 0,05). Sunkia OMA sergančių vyrų mieguistumas buvo didesnis nei moterų, net esant vienodam KMI.

Pagrindinės problemos, dėl kurių pacientai kreipėsi į gydytojus, buvo knarkimas (74,4 proc.), mieguistumas dieną (22 proc.) ir dusulys (15,9 proc.). Tačiau tiek vyrai, tiek moterys į gydytojus kreipėsi ne iš karto: moterys vidutiniškai praėjus 7,0 ± 4,2 m., o vyrai – 12,8 ± 11,04 m. (p < 0,05).

Iš visų tiriamųjų 12,2 proc. apklaustųjų teigė, kad miego metu jiems visada sustoja kvėpavimas, o 4,9 proc. nežinojo, kad jiems miegant būna kvėpavimo pauzių. 9,8 proc. pacientų manė, kad kvėpavimas miegant jiems sustoja retai, 31,7 proc. – retkarčiais, 41,5 proc. – dažnokai.

Daugiau nei pusė tiriamųjų (53 proc.) teigė, kad nesilaiko reguliaraus miego ir kėlimosi režimo.

REZULTATŲ APTARIMAS

Kaip ir kitų tyrimų duomenimis, mūsų tyrime OMA dažniau pasitaikė vyrams nei moterims, dažniau nutukusiems nei nenukusiems [1, 2]. Esant didesniam KMI, nustatoma sunkesnė OMA, o mažesnis KMI, nepriklausomai nuo to, kokiais būdais svoris metamas, mažina OMA sunkumą [25, 26, 27, 28].

Mūsų tyrime paaiškėjo, kad dauguma (68,3 proc.) OMA pacientų sirgo arterine hipertenzija. J. Feng ir bendr. tyrimo duomenimis, arterinės hipertenzijos dažnumas naujai nustatytų OMA atvejų grupėje buvo panašus – 67 proc. [29].

Daugelis tyrimų įrodė, kad OMA gali būti nepriklausomas rizikos veiksnys sisteminei arterinei hipertenzijai išsivystyti [30, 31]. OMA sergantiems pacientams naktį kartojasi hemodinamikos svyravimai [32]. Arterinio kraujo spaudimo, plaučių arterijų spaudimo, širdies susitraukimų dažnio ir širdies funkcijos pokyčiai įvyksta kintant kvėpavimui ir miego fazei [8]. Jie gali būti labai dideli – po apnėjos sistolinis arterinis spaudimas gali viršyti 300 mm Hg, net ir tiems pacientams, kuriems dieną jis būna normalus [8]. Dėl hipoksemijos, hiperkapnijos, neįkvėpimo į plaučius, mikroprabudimų apnėjos epizodų pabaigoje padidėja simpatinis aktyvumas ir vazoktyvių faktorių atsipalaidavimas, dėl to naktį kraujo spaudimas nukrenta mažiau ir pasireiškia arterinė hipertenzija dieną [29]. OMA susijusi ir su tokiais būklėmis kaip nutukimas ir metabolinis sindromas, kurios yra ŠKL rizikos veiksniai [33]. Pati OMA kai kurių autorių taip pat priskiriama prie ŠKL rizikos veiksnių [34]. Įrodyta, kad gydant OMA gali sumažėti arterinis kraujospūdis [35].

Įvairių autorių tyrinėjamas OMA ryšys su metaboline disfunkcija. Nustatyta, kad OMA nepriklausomai susijusi su atsparumu insulinui ir gali būti svarbus metabolinio sindromo (nutukimo, atsparumo insulinui, arterinės hipertenzijos ir dislipidemijos junginio) ir 2 tipo cukrinio diabeto veiksnys [36]. Metabolinis sindromas didina ŠKL ir 2 tipo cukrinio diabeto riziką [37, 38]. Kai kurie tyrėjai teigia, kad pati OMA gali būti metabolinis sutrikimas ir metabolinio sindromo dalis [39]. Vis daugėjančių tyrimų su įvairių grupių pacientais rezultatai rodo, kad OMA ir jos sunkumo laipsnis yra susiję su gliukozės metabolizmo pakitimais nepriklausomai nuo nutukimo laipsnio [36]. Daugeliu įvairių tyrimų nustatyta sąsaja tarp OMA buvimo bei sunkumo ir gliukozės netoleravimo, atsparumo insulinui ir cukrinio diabeto [40, 41, 42, 43, 44]. Cukrinio diabetu sirgo 16,9 proc. mūsų tirtų pacientų. Panašūs ir kito tyrimo duomenys: cukrinis diabetas diagnozuotas trečdaliui pacientų, sirgusių OMA [45]. Nustatyta, kad didėjant OMA sunkumui, blogėja gliukozės toleravimas ir stiprėja atsparumas insulinui nepriklausomai nuo amžiaus ir kūno masės indekso [36]. OMA ir metabolinis sindromas charakterizuojamas ta pačia patofiziologine aplinka, kuri didina ŠKL riziką [8].

Mieguistumas dieną sergant OMA, manoma, atsiranda dėl miego fragmentacijos apnėjos epizodų metu [46]. Didelis mieguistumas dieną yra pagrindinis OMA dienos simptomas [6]. Kitų tyrimų duomenimis, bendrojoje populiacijoje OMA kartu su mieguistumu dieną būna 3–7 proc. vyrų ir 2–5 proc. moterų [29].

IŠVADOS

- Vyrai dėl miego sutrikimų į gydytojus kreipėsi vėliau nei moterys, nors jų mieguistumas buvo didesnis.
- Knarkimas – dažniausias klinikinis požymis, dėl kurio sunkia OMA sergantys asmenys kreipėsi į gydytojus.

WHAT ARE CLINICAL SIGNS OF SEVERE OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA WHICH MAKE PATIENTS SEEK MEDICAL ATTENTION

GRETA MUSTEIKIENĖ, SKAIDRIUS MILIAUSKAS, MARIUS ŽEMAITIS

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: obstructive sleep apnea, snoring, sleepiness during the day, Epworth sleepiness scale.

Summary. Obstructive sleep apnea syndrome – objectively measured respiratory disorders during sleep (at least five events per hour), which lead to clinical signs (mostly sleepiness) during the day and determine changes in health and working capacity.

Purpose of the study: to identify and evaluate the clinical characteristics of the patients with severe obstructive sleep apnea that made them seek medical help. During the study clinical and anamnestic data of all patients with severe sleep apnea syndrome and recommended treatment with continuous positive airway pressure apparatus, who were examined in Lithuanian University of Health Sciences, Sleep Laboratory of Immunology and Pulmonology clinic during 2004–2006 were analysed. Data of 85 patients was analyzed. 72 of them were men (age 53.2 ± 11.6 years) and 13 – women (58.6 ± 9.4 years). It was found that men with severe obstructive sleep apnea and same body mass index (BMI) were sleepier (according to Epworth Sleepiness Scale) than women- 12.43 ± 5.9 points, (females 8.0 ± 4.7 points). Main complaints that made patients seek medical help were: snoring (74.4 percent), daytime sleepiness (22 percent) and shortness of breath (15.9 percent). Women were seeking medical help on average after 7.0 ± 4.2 years and men - 12.8 ± 11.04 ($p < 0.05$) from the beginning of the complaint. 12.2 percent of patients said that they during sleep their breathing always stops, and 4.9 percent were unaware of breathing pauses during sleep. 9.8 percent of patients thought that their breathing rarely stops during sleep, 31.7 percent – occasionally, 41.5 percent – often.

Conclusions. Men sought medical help for breathing problems during sleep later than women, although men were sleepier at the same BMI. Snoring was the most common clinical sign because of which patients with a severe obstructive sleep apnea came to see a doctor.

LITERATŪRA

1. Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep – disordered breathing among middle-aged adults. *New England Journal of medicine*. 1993. Volume: 328; Issue: 17; 1230-1235.
2. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Mar;163(3 Pt 1):608-13.
3. Lurie A. Obstructive sleep apnea in adults: epidemiology, clinical presentation, and treatment options. *Adv Cardiol*. 2011; 46: 1-42.
4. Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F et al. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1166 patients. *Respir Med*. 2004 Oct; 98(10): 984-9.
5. Gabbay IE, Lavie P. Age- and gender-related characteristics of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012 Jun; 16(2): 453-60. Epub 2011 Apr 16.
6. H. Nakano, T. Furukawa, S. Nishima. Relationship Between Snoring Sound Intensity and Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med*. 2008 December 15; 4(6): 551–556.
7. Olson LG, King MT, Hensley MJ et al. A community study of snoring and sleep-disordered breathing. Symptoms. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(2):707-10.
8. M. Kato, T. Adachi, Y. Koshino et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Circ J* 2009; 73: 1363–1370.
9. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1101–1106.
10. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998; 97: 2154–159.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 41) redakcijoje.

Astma ir nėštumas: prenatalinė epigenetinė sąveika

Danielius Serapinas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika, Mykolo Romerio universitetas

Reikšminiai žodžiai: astma, epigenetika, embrionas, motinos mityba, nėštumas.

Santrauka. Nėštumas – itin svarbus raidos programavimo laikotarpis. Straipsnyje nagrinėjami mechanizmai, kurie įrodo motinos sveikatos būklės bei gyvenimo būdo svarbą epigenetiškai slopinant arba aktyvinant besiformuojančio vaisiaus genus. Tyrimai, nagrinėję metų laikų įtaką pradėjimo momentu, nustatė, kad spalio ir lapkričio mėnesiais gimę vaikai turi dukart didesnę tikimybę iki keturių metų amžiaus tapti alergiškais maistui nei tie, kurie gimė birželį arba liepą. Tai susiję su augalų žiedadulkių poveikiu embrionui jautriu nėštumo laikotarpiu. Naujausias tyrimas pateikė duomenų apie folio rūgšties, kaip metilo grupės šaltinio, svarbą genų hipermetilavimo procese. Tyrimai su gyvūnais leido padaryti naujas išvadas, kad nuo alergijos apsaugantis mechanizmas, sąlygotas mikrobu ekspozicijos nėštumo metu, gali būti sąlygotas vaisiaus Th1 genų slopinimo juos metilinant. Pastarųjų metų moksliniai tyrimai, rodantys prenatalinių veiksnių (mitybos tipo, mikrobinio kontakto, rūkymo, vaistų) svarbą vystantis vaisiaus imuninei sistemai bei polinkiu sirgti astma ir kitomis alergenėmis ligomis, suteikia galimybes imtis pirminės profilaktikos mažinant alerginių ligų atsiradimo tikimybę.

Nėštumas – ypatingas bei pokyčių kupinas laikotarpis tiek motinai, tiek vaisiui. Sudėtingi fiziologiniai medžiagų apykaitos ir hormonų pokyčiai turi įtakos tam, kad didėja moterų, kenčiančių nuo astmos, skaičius. Astma yra laikoma viena labiausiai paplitusių ligų, sunkinančių nėštumą maždaug 10 proc. nėščiųjų. Vaisiui nėštumas yra neginčytinai kritiškiausias sveikatos programavimo laikotarpis. Nėštumo laikotarpiu smarkiai pakinta motinos fiziologija, kad palaikytų papildomą vaisiaus ir placentos mitybą, deguonies ir atliekų išskyrimo poreikius. Šie sudėtingi prisitaikymo pokyčiai gali pabloginti motinos lėtines ligas, pavyzdžiui, astmą.

Nauji tyrimai rodo, kad 55 proc. astma sergančių moterų nėštumo metu buvo ligos paūmėjimų ir sunkių paūmėjimų, kurie būdingesni sunkios eigos ligai [1]. Astma gali ne tik sutrikdyti motinos prisitaikymą nėštumo metu, bet ir pakeisti placentos funkcijas, dėl ko padidėja prieššlaikinio gimdymo [2], įgimtos ydos [3], negyvo vaisiaus gimimo [4] ir vaisiaus augimo sulėtėjimo rizika [4].

NĖŠTUMO ĮTAKA MOTINOS IMUNINEI FUNKCIJAI

Naujagimio placenta išskiria baltymus, steroidinius hormonus, mikrodaleles, įskaitant egzosomas, ir ląsteles į motinos cirkuliaciją. Daugelis jų prisideda prie nėščiosios imuninės sistemos kitimo – nuo Th1 limfocitų sąlygoto ląstelinio imuniteto vyravimo į humoralinio atsako vyravimą dėl Th2 limfocitų. Nėštumas pakeičia motinos citokinų gamybą: santykinai sumažėja Th1 reakcijos į aplinkos antigenus [5] bei į naujagimių aloantigenus [6]. Alergiškų nėščiųjų IFN

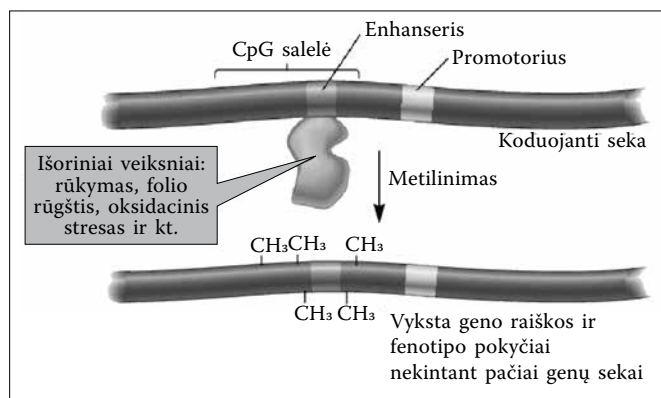
γ reakcija buvo silpnesnė [6]. Imunosupresiniai ir reguliavimo citokinai (IL-10 ir TGF β) taip pat atlieka vaidmenį skatinant imuninę tėvo aloantigenų toleravimą nėštumo metu. Yra naujų įrodymų, kad šios reguliavimo reakcijos yra sukkeliamos prieš apvaisinimą per poveikį CD4+/CD25+/FoxP3+ motinos ląstelėmis po sąveikos su tėvo antigenais, esančiais spermatozoje [7]. Tačiau iki šiol neaišku, ar ankstesnis tėvo antigenų poveikis (per ankstesnius nėštumus) gali turėti įtakos reguliuojant T ląstelių aktyvumą [8].

MOTINOS ASTMOS POVEIKIS PLACENTOS IMUNINEI FUNKCIJAI

Kadangi nėščiosios astma kelia vaisiaus augimo sulėtėjimo ir prieššlaikinio gimimo riziką [2, 4], tiriama, ar astma susijusi su placentos uždegimo citokinų pokyčiais, pavyzdžiui, TNF α, IL-1 β, IL-6, IL-8 ir IL-5. Buvo nustatytas įdomus faktas: kai nėščioji sergo lengva astma, placenta šių uždegimo citokinų išskyrė daugiau, tačiau tik tuo atveju, kai vaisius buvo moteriškosios lyties [9]. Tai susiję su lyties sąlygotais vaisiaus kortizolio skirtumais: astma sergančių nėščiųjų placentos imuninė funkcija yra kontroliuojama kortizolio, priklausomai nuo vaisiaus lyties [10].

NĖŠTUMAS – KRITIŠKAS VAISIAUS RAIDOS PROGRAMAVIMO LAIKOTARPIS

Daug eksperimentinių modelių rodo, kad aplinkos pokyčiai vystantis vaisiui kritišku metu gali labai paveikti genetiškai



Pav. Išorinių veiksnių epigenetinis poveikis DNR metilinimui ankstyvosios embriono raidos metu, sąlygojantis genų raiškos, fenotipo ir polinkio į ligas pokyčius

identiško gyvūnų fenotipą, nepaisant epigenetinio pasikeitimo mechanizmų [11]. Epigenetika nagrinėja įvairių veiksnių įtaką genų raiškai (ekspresijai). Epigenetinė genomo reguliacija daugiausia pasireiškia DNR grandinės metilinimu [3]. Kai DNR metilinta, negali vykti DNR transkripcija, tuo pačiu nesigamina DNR koduojami baltymai (pav.). Tai reiškia, kad geno raiškos tuo atveju nėra. Dalis genų yra aktyvūs, tai yra ekspresuojami, dalis – neekspresuojami. Katalizuojant fermentui metiltransferazei, metilinamos geno reguliacinės dalies promotoriaus arba greta jo esančios citozino ir guanino sankaupos (dar vadinamos CpG saulėmis). Normaliomis sąlygomis pasireiškia ir atlieka savo funkciją tik nemetilitas genas. Ribonukleorūgštis (RNR) polimerazė tiesiogiai ar jos tarpininkai atpažįsta genų promotoriaus nukleotidų sekas ir sąlygoja transkripciją. Įvykus promotoriaus metilinimui, genų raiška nuslopsta. Tai itin aktualu tam tikroms ligoms atsirasti. Epigenetiniai pokyčiai yra svarbiausi genų aktyvinimo ar slopinimo procese keičiant DNR bei histonų metilinimą ir chromatiną, kaip matyti 1 paveiksle. Epigenetinius procesus veikiantys veiksniai gali būti rūkymas, tam tikrų vaistų ar maisto produktų vartojimas. Genų raiškos natūralus plastiškumas leidžia prisitaikyti prie kintančios aplinkos sąlygų. Nors šios vystymosi programavimo sąvokos yra gerai ištytos kitose srityse, alerginės ligos epigenetinių modelių atsirado tik pastaruosiu metu. Dabar aišku, kad ir motinos alergijos fenotipas ir aplinkos poveikis nėštumo metu kritiškai lemia vaikų alerginės ligos riziką. Tikriausiai vienas žymiausių pastarojo meto vystymosi modelių aiškiai rodo, kad motinos mityba nėštumo metu (folio rūgšties dozė) gali turėti įtakos vaiko polinkiui į alergiją per epigenetinius mechanizmus [12–14].

VAISIAUS IMUNITETO RAIDAI: NAUJI EPIGENETIKOS KONTROLĖS ĮRODYMAI

Ilgą laiką buvo domimasi naujagimių Th1/Th2 poliarizacijos reguliavimu ir kaip nuo to priklauso vėlesnė imuninė raida, o dabar labiau susidomėta kitos T ląstelių populiacijos vaidmeniu, įskaitant Tregs, ir prouždegimo Th17 ląstelėmis brendimo procese. Be to, yra įrodymų, kad visi šie būdai reguliuojami epigenetiškai [15]. Geno promotoriaus metilinimas yra pagrindinis epigenetinis mechanizmas, kuris

kontroliuoja Th1 raišką. Sumažėjęs IFN γ kiekis nebrandžioje naujagimio CD4+ T ląstelėse (palyginti su suaugusiais) yra susijęs su IFN γ genų promotoriaus metilinimu (genų raiškos nuslopinimu) [16]. Naujausi tyrimai rodo, kad naujagimių Treg funkcija taip pat yra silpnesnė nei suaugusiųjų [17, 18], o epigenetinis pasikeitimas (demetilinimas) yra būtinas FoxP3 geno raiškai ir Treg diferenciacijai [19, 20]. Buvo nustatyta, kad veiksniai, kurie skatina genų metilinimą, gali padidinti ligos riziką nuslopindami mechanizmus (Th1 ir Treg diferenciaciją), kurie paprastai blokuoja Th2 alerginę diferenciaciją [21]. Motinos vartojama folio rūgštis (mitybos metilo donoras) sąlygoja reguliacinių genų metilinimą (nuslopinimą) plaučių audinyje, alerginių kvėpavimo takų ligų vystymąsi bei sukelia sisteminį organizmo alerginį atsaką. Tai išskėlė klausimų bei abejonių dėl rekomenduojamo folio rūgšties skyrimo nėštumo metu, kai pasaulyje toks didelis alergijos paplitimas.

MOTINOS ATOPIJOS IR KITŲ ENDOGENINIŲ MOTINOS VEIKSNIŲ POVEIKIS VAISIAUS IMUNITETO RAIDAI

Motina suteikia pirminę aplinką vaisiaus raidai. Jos imuninės reakcijos į aplinką veikia ir vaisiaus raidą. Tai vyksta dėl motinos ir vaisiaus sąveikos ir motinos antikūnų, citokinų, ląstelių ir kitų dar neatpažintų veiksnių perdavimo per placentą. Nors gyvūnų modeliai skiriasi nuo žmogaus situacijos, akivaizdu, kad motinos alergeniui specifiniai IgG, perduodami per placentą arba motinos pieną, skatina vaiko toleranciją ir kad IFN γ yra lemiamas šiame procese [22, 23]. Kitas įdomus iki šiol neištirtas reiškinys yra tas, kad nemažai motinos ląstelių prasiskverbia pro placentą, įsitvirtina vaisiaus limfmazgiuose ir taip skatina vystytis CD4+, CD25, FoxP3+, Tregs, kurie slopina vaisiaus reaktyvumą į motinos antigenus [24]. Ši antigeno specifinė tolerancija, sukelta gimdoje, išlieka bent iki paauglystės ir yra svarbi reguliuojant imunines reakcijas po gimimo [24].

Motinos alergija yra žinomas rizikos veiksnys kūdikiui sirgti alerginėmis ligomis. Tolesni tyrimai nustatė imuninius požymius, kurie rodo, tikimybę išsivystyti vaiko alerginėms ligoms ateityje.

Geriausiai ištyrtas požymis – Th1 ląstelių funkcinis nebrandumas [25]. Tačiau dabar atsiranda įrodymų, kad alerginė liga gali būti susijusi su susilpnėjusia Treg funkcija [26] ir įgimto imuniteto skirtumais [27]. Buvo identifikuota daug naujų žymenų, susijusių su alergijos rizika (motinos alergija) arba vėlesne alergine liga. Vienas jų eotoksinas – pastebėta, kad astma sergančių moterų virkštelės kraujyje jo kiekis didesnis [28], o didelės rizikos naujagimių organizme CD30 raiška CD4+ T ląstelėse silpnesnė [29]. Didesnis kiekis proalerginių žymenų virkštelės kraujyje, įskaitant su Th2 susijusių makrofagų gaminamų chemokinių kiekį [MDP (CCL22)], taip pat susijęs su didesne rizika susirgti alergine liga per pirmuosius dvejus gyvenimo metus [30]. Ypatingos svarbos T ląstelių signalinių molekulių raiška (baltymų kinazė C zeta) skiriasi priklausomai nuo to, ar išsivystys alerginė liga [31]. Ateityje šių mechanizmų geresnis supratimas gali sudaryti prielaidas ankstyvai alerginių ligų profilaktikai.

NĖŠČIOSIOS APLINKOS POVEIKIS VAISIAUS IMUNITETO FORMAVIMUISI IR ALERGIJOS IŠRAIŠKAI

Daugelis aplinkos rizikos veiksnių (įskaitant sumažėjusį mikroorganizmų poveikį, mitybos pokyčius ir aplinkos teršalus) prisideda prie alerginių ir autoimuninių ligų vystymosi, darydami ankstyvą įtaką pagrindinėms imuninėms ir reguliacinėms reakcijoms. Nors yra įrodymų, kad imuninė funkcija reguliuojama epigenetinių mechanizmų [32], epigenetiniai modeliai, paaiškinantys alerginių ligų padažėjimą, tik pradeda atsirasti [13, 14].

Nėščiosios mityba

Gerai žinoma, kad motinos mitybos pokyčiai nėštumo metu turi įtakos vaisiaus vystymosi programavimui ir daugelio organų sistemų ligos rizikai [11], daug nėščiosios mitybos veiksnių yra priskirti vaisiaus imuniteto vystymosi ir alergijos rizikos veiksniams [33]. Įrodyta, kad būdingiausi mitybos modeliai, kaip antai Viduržemio jūros dieta, gali apsaugoti vaiką nuo švokštimo (kvėpavimo takų obstrukcijos) ankstyvoje vaikystėje [34, 35]. Kitos studijos ištyrė specifinių maisto medžiagų poveikį, ir daugiausia dėmesio sulaukė folio rūgšties epigenetinis poveikis (kaip minėta anksčiau) [14]. Nors šių veiksnių svarba žmonėms dar nėra gerai iširta, naujas tyrimas [36] rodo, kad folio rūgšties papildai nėštumo metu susiję su didesniu spazminiu kvėpavimu (švokštimu) vaikystėje. Šis naujas alerginės patogenezės faktas turi būti detalai iširtas. Kitos specifinės maisto medžiagos, susijusios su alerginės ligos profilaktika ar patogenezė, yra įvairios polinesočiosios riebalų rūgštys (PNRR), antioksidantai ir specifiniai vitaminai bei mikroelementai [33]. Iš jų n-3 PNRR yra geriausiai iširtos stebėjimo studijomis ir atsitiktinių imčių kontroliuojamais tyrimais [37]. Nauji tyrimai rodo žuvų taukų vartojimo nėštumo metu [38] ilgalaikį teigiamą poveikį (astmos mažinimas), taip pat poveikį naujagimio imuninei sistemai [39].

Mikrobinis poveikis nėštumo metu

Nors poveikis po gimimo gali būti svarbesnis imuninės sistemos brendimui, tyrimai su gyvūnais aiškiai rodo, kad apsaugoti vaiką nuo alerginės ligos gali ir prenatalinis (buvimo gimdoje) bei patogeninių [40] ir nepatogeninių mikrobinų produktų [41] poveikis. Naujo tyrimo, atlikto Naujojoje Zelandijoje, duomenimis, kaimo aplinka prenataliniu laikotarpiu apsaugo vaikus nuo egzemos, astmos ir alerginio rinito vystymosi vaikystėje – toks poveikis buvo nepriklausomas nuo postnatalinio poveikio [42]. Ši išvada atitinka ankstesnius Vokietijos tyrimų duomenis, kad didesnis kontaktas su bakterijomis fermose prenataliniu laikotarpiu yra susijęs su įgimto imuniteto reakcijas koduojančių genų raiška ir sumažina alerginės ligos riziką palikuonims [43]. Nauji tyrimai rodo, kad tai susiję ir su pakitusiu alergenams specifinių IgE kiekiu virkštelės kraujyje [44]. Jau esama pirmųjų gyvūnų modelio įrodymų, kad mikroorganizmų poveikis (sutrikdo IFN γ promotoriaus metilinimą) pakeičia imuninį vaisiaus vystymąsi per epigenetinius mechanizmus. Gyvūnų modelio tyrime, siekiant įvertinti galimą antialerginį poveikį, buvo naudojama bakterijų padermė *Acinetobacter*, kurios

labai didelis kiekis randamas fermose. Vaikingsoms gyvūnų patelėms įkvėpiant šių nepatogeninių bakterijų, jų jauniklių kvėpavimo takų uždegimas buvo ženkliai mažesnis. Buvo nustatyta ženklių Th1 IFN γ gamybos skirtumų paveiktos motinos vaisių organizme, kurie buvo tiesiogiai susiję su Th1 IFN γ promotoriaus metilinimo pokyčiais. Tai turbūt pirmas tyrimas, kuris rodo, kad mikrobinis kontaktas keičia vaisiaus imuninę raidą per epigenetinius mechanizmus. Tiriant žmones, mikrobinų produktų naudojimas paprastai apsiriboja probiotikais. Nors yra įrodymų, kad šie produktai gali sumažinti egzemos riziką [45], galima priklausomybė nuo padermės [46] ir nėra aišku, ar toks poveikis yra prenatalinio ar postnatalinio poveikio (arba abiejų) rezultatas. Viename tyrime [47] davus probiotiko bakterijų per paskutines nėštumo savaites, virkštelės kraujyje padaugėjo citokinų IFN γ . Tačiau kitas tyrimas šių duomenų nepatvirtino [48].

Pradėjimo laikas ir vaiko alergija

Suomijos mokslininkų tyrimo duomenimis, apie 9,5 proc. rudenį gimusių vaikų pasireiškė alerginė reakcija, tuo tarpu iš gimusių vasarą – 5 proc. [49]. Tyrime buvo analizuoti duomenys 5920 vaikų, gimusių viename Suomijos regione tarp 2001 m. balandžio ir 2006 m. kovo mėnesio. Rudenį gimę vaikai tris kartus dažniau buvo alergiški pienui bei kiaušiniams nei gimusieji vasarą. Tyrėjai mano, kad tokius skirtumus lemia gimdoje esančio vaisiaus sąlytis su žiedadulkėmis kritiniu nėštumo laikotarpiu [49]. Dažniausiai trečiąjį nėštumo mėnesį vaisius pradeda gaminti antikūnus. Žiedadulkės sukelia antikūnų IgE sintezę vaisiaus organizme, kuri susijusi su alergija maistui. Vaikai, kurių ankstyvojo vystymosi gimdoje laikotarpis sutapo su plačialapių medžių žiedadulkių sezonu, yra linkę jautriau reaguoti į maisto alergenų nei kiti vaikai.

Nėščiosios rūkymas

Turima įtikinamų duomenų, kad motinos rūkymas nėštumo metu lemia daug nepalankių padarinių vaisiui, įskaitant poveikį plaučių funkcijai bei astmos rizikai. Kai kuriais kitais naujais tyrimais [50, 51] įrodyta, kad motinos rūkymas didina astmos riziką. Nors sunku atskirti prenatalinio ir postnatalinio rūkymo poveikį, ankstesni tyrimai parodė, kad šis poveikis yra didesnis gimdoje [52]. Priešingai, Japonų tyrimo [51] duomenimis, su naujagimio spazminiu kvėpavimu postnatalinis poveikis susijęs labiau nei prenatalinis. 10 metų perspektyviojo tyrimo (1314 vaikų) [53] rezultatai rodo, kad motinos rūkymas yra stiprus rizikos veiksnys alerginiam jautrumui bei astmai išsivystyti, tačiau tik alergiškų tėvų vaikams.

Nėščiosios vartojamų vaistų poveikis

Vieni iš naujausių duomenų – didelės apimties tyrimo išvados [54], įrodančios, kad kontaktas su rūgštį slopinančiais vaistais nėštumo metu didina riziką vaikams susirgti alergija. Nors toks įrodymas pirmasis tiriant žmones, gyvūnų tyrimais nustatytas panašus poveikis. Mechanizmas nėra aiškus, bet daroma prielaida, kad šie vaistai gali sutrikdyti normalų denaturavimą ir proteolizę absorbuotų antigenų, kurie potencialiai didina abu lygius ir imunogeniškumą.

Per pastaruosius metus paskelbta publikacijų [55–57], kuriose atskleidžiama, kad paracetamolio vartojimas nėštumo metu yra vaikų astmos rizikos veiksnys, kas paremia ankstesnius pastebėjimus [58]. Kadangi paracetamolis iš-eikvoja antioksidanto glutationo kiekį, jis prisideda ir prie plaučių ir imuninės funkcijų pokyčių. Nors poveikis nėra labai ženklūs, šio potencialaus rizikos veiksnio galima iš-ventgti, tačiau tam reikalingi tolesni tyrimai. Dažnėjantis antibiotikų vartojimas yra dar vienas veiksnys, galintis turėti įtakos mikrobu kolonizacijai [59].

Gimdymo metodo poveikis

Paskelbta duomenų, kad gimimas ne natūraliais gimdymo takais (cezario pjūvis) yra susijęs su didesne astmos rizika. Tai nustatyta dviem metaanalizėmis [60, 61], apėmusiomis didelius tyrimus, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 1,8 milijono Norvegijos vaikų [62], atvejo ir kontrolės tyrimus, atliktus Suomijoje [63], ir mažesnę, bet gerai apibrėžtą kohortą JAV [64], – visų jų išvados panašios. Tačiau manoma, kad cezario pjūvio sąsaja su didesne astmos rizika gali būti nulemta ne tiek gimdymo metodo [62], kiek kitų veiksmų esant didelės rizikos nėštumui (pvz., gimdymo metu skiriamais antibiotikais) [65].

Stresas nėštumo metu

Pagumburio-hipofizės-antinksčių (PHA) ašis ir imuninė sistema yra glaudžiai susijusios, nes antinksčių gliukokortikoidų gamyba moduliuoja uždegimo reakcijas. Placentos imuninė sistema taip pat iš dalies reguliuojama gliukokortikoidų. Nėštumai, kai sergama uždegimo ligomis, kurios aktyvina PHA ašį, taip pat susiję su placentiniu Th1 citokinių stimuliavimu ir blogesne vaisiaus prognoze. Motinos astmos poveikis placentos imuninei funkcijai yra specifiskai reguliuojamas kortizolio, bet priklausomai nuo vaisiaus lyties [9]. Tai gali turėti ilgalaikį poveikį kitoms PHA funkcijoms ir imuninei funkcijai vaikystėje – ankstesniais tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad kiti ankstyvieji fiziniai stresoriai (endotoksino poveikis) turi ilgalaikį poveikį PHA funkcijai ir imuninei naujagimio funkcijai [66].

Nors yra duomenų apie sąsajas tarp psichologinio streso ir imuninės sistemos funkcijų, motinos nuotaikos poveikis ir psichologinis stresas nėštumo metu vaisiaus imuniniam vystymuisi nėra iki galo supras-tas. Pastebėta, kad nėščiujų, kurios pasireiškia depresijos simptomų, naujagimių organizme savaime gaminasi daugiau citokinių, įskaitant IL-6 ir IL-10, o stimuliuojamų citokinių reakcijos į bakterinius antigenus ir alergenus yra stipresnės [67].

IŠVADOS

Fiziologiniai, medžiagų apykaitos ir imuniniai pokyčiai, kurie vyksta nėštumo metu, gali turėti įtakos kasmet didėjančiam asma sergančių moterų skaičiui. Atpažinimas ir tinkamas gydymas yra svarbus motinų sveikatai pagerinti ir vaisiaus augimo sulėtėjimo, kitai vaisiaus sergamumo bei mirtingumo rizikai sumažinti. Remiantis dabartiniais įrodymais manoma, kad poveikis vaisiui esant gimdoje turi didesnės įtakos perinatalinei imuninei funkcijai nei genų

sekų paveldėjimas. Motinos alergija (daugiau nei tėvo) yra pagrindinis naujagimio Th1 ląstelių funkcijos ir polinkio į ligą veiksnys. Prenatalinis poveikis (pvz., motinos mityba, mikrobu poveikis, rūkymas) gali modifikuoti imuninę naujagimio funkciją. Apibendrinant galima teigti, kad aplinkos poveikis nėštumo metu turi epigenetinį poveikį vaisiaus genų raiškiai ir taip pakeičia polinkį į astmą. Genų, kurie gali būti nuslopinti arba suaktyvinti bei susiję su alergijos ir astmos išsivystymu, nustatymas padės išsiaiškinti priežastinius ligos mechanizmus bei įvardyti tikslius priežastinius veiksmus. O tada bus galima taikyti ankstyvą priežastinę alerginių ligų profilaktiką.

ASTHMA AND PREGNANCY: PRENATAL EPIGENETIC ASSOCIATIONS

DANIELIUS SERAPINAS

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES,
MYKOLAS ROMERIS UNIVERSITY

Keywords: asthma, epigenetics, embryo, folate, maternal diet, pregnancy.

Summary. Pregnancy is arguably the most critical period of developmental programming. Here, we particularly focus on the emerging paradigm that disease propensity is epigenetically determined by maternal exposures that have the capacity to activate or silence fetal genes. Children having their early gestational period in the pollen season for broad-leaved trees are more prone to sensitisation to food allergens than other children. The most notable recent candidate to emerge in this role has been dietary folate, a methyl donor clearly associated with changes in gene expression and disease susceptibility through gene hypermethylation. Animal studies also provide the first evidence that the allergy protective effects of microbial exposure in pregnancy may be mediated by changes in methylation of Th1 genes of the offspring. New studies reinforce the importance of in-utero exposures (including dietary nutrients, microbial products, cigarette smoking, and certain maternal mediations) in fetal immune development and in programming the susceptibility to asthma and allergic disease.

LITERATŪRA

- Murphy VE, Gibson P, Talbot PI, Clifton VL. Severe asthma exacerbations during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1046–1054.
- Bakhireva LN, Schatz M, Jones KL, Chambers CD. Asthma control during pregnancy and the risk of preterm delivery or impaired fetal growth. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 137–143.
- Tata LJ, Lewis SA, McKeever TM, et al. Effect of maternal asthma, exacerbations and asthma medication use on congenital malformations in offspring: a UK population-based study. *Thorax* 2008; 63: 981–987.
- Breton MC, Beauchesne MF, Lemiere C, et al. Risk of perinatal mortality associated with asthma during pregnancy. *Thorax* 2009; 64: 101–106.
- Breckler L, Hale J, Jung W, et al. Modulation of in vivo and in vitro cytokine production over the course of pregnancy in allergic and nonallergic mothers. *Pediatr Allergy Immunol* 2009.
- Breckler LA, Hale J, Taylor A, et al. Pregnancy IFN-gamma responses to foetal alloantigens are altered by maternal allergy and gravidity status. *Allergy* 2008; 63: 1473–1480.
- Robertson SA, Guerin LR, Bromfield JJ, et al. Seminal fluid drives expansion of the CD4⁺CD25⁺ T regulatory cell pool and induces tolerance to paternal alloantigens in mice. *Biol Reprod.* 2009 May; 80(5): 1036–45.
- Bernsen RM, Nagelkerke NJ. Impairment of regulatory T cells in cord blood of atopic mothers. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 841; author reply 841.
- Scott NM, Hodyl NA, Murphy VE, et al. Placental cytokine expression covaries with maternal asthma severity and fetal sex. *J Immunol* 2009; 182: 1411–1420.
- Clifton VL. Sexually dimorphic effects of maternal asthma during pregnancy on placental glucocorticoid metabolism and fetal growth. *Cell Tissue Res* 2005; 322: 63–71.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 67) redakcijoje.

Kraujo neutrofilų aktyvumas po bronchų provokacijos *D. pteronyssinus* alergenu sergant alergine astma ir rinitu

Simona Lavinskienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: neutrofilai, uždegimas, alerginė astma, alerginis rinitas, *Dermatophagoides pteronyssinus*.

Santrauka. Manoma, kad neutrofilai turi svarbios įtakos alergeno sukeliama imuniniam atsakui sergant alerginėmis kvėpavimo ligomis. Šio tyrimo tikslas buvo įvertinti alergine astma ir rinitu sergančių asmenų kraujo neutrofilų fagocitinį aktyvumą, reaktyvių deguonies formų susidarymą (ROS) ir chemotaksį prieš bronchų provokaciją *D. pteronyssinus* alergenu ir po jos.

Alerginis rinitas ir astma yra lėtinės kvėpavimo takų uždegimo ligos. Šias ligas skatina daug veiksnių, tačiau pagrindinis jų – pakitęs imuninės sistemos atsakas į įprastas aplinkos medžiagas.

Abiejų atopinių ligų patofiziologiniai mechanizmai yra labai panašūs. Tyrimai rodo, jog alerginis rinitas yra astmos rizikos veiksnys, be to, 80 proc. asmenų, sergančių astma, kartu diagnozuojamas ir alerginis rinitas [1]. Naujausiais tyrimais mokslininkai nustatė, kad, sergant alerginėmis kvėpavimo takų ligomis, vyrauja ne tik eozinofilai ir jų sąlygotas uždegimas – jų patogenezėje svarbios ir kitos ląstelės. Sergantiems alerginėmis kvėpavimo ligomis, ypač nekontroliuojama ar paūmėjusia astma, nustatoma intensyvi neutrofilų infiltracija kvėpavimo takuose [2].

Neutrofilų funkcijos – fagocitozė, reaktyvių deguonies formų (ROS) susidarymas, chemotaksis – infekcinio uždegimo sąlygomis yra gan plačiai tyrinėjamos, nemažai tyrimų atliekama siekiant nustatyti neutrofilų ir jų funkcijų pokyčių reikšmę sergant lėtine obstrukcine plaučių liga [3]. Sutrikęs neutrofilų aktyvumas lemia neefektyvų antikūnų pašalinimą ir skatina intensyvesnį kvėpavimo takų uždegimą. Tačiau duomenų apie neutrofilų funkcijų ypatumus sergant alerginėmis kvėpavimo takų ligomis stokojama [4].

Todėl LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinikos mokslininkų grupė – prof. K. Malakauskas, doc. A. Vitkauskienė, dr. J. Jeroch, dokt. I. Bajoriūnienė, dokt. S. Lavinskienė, dokt. J. Jackutė, vadovaujama prof. R. Sakalausko, vykdė Lietuvos mokslo tarybos Nacionalinės mokslo programos „Lėtinės neinfekcinės ligos“ projektą „Uždegimo ląstelių fenotipo ir funkcijų ypatumai prognozuojant alerginių kvėpavimo ligų eigą“ (projekto nr. LIG-18/2010), kurio vienas iš uždavinių buvo ištirti ir palyginti alerginėmis kvėpavimo ligomis (alerginiu rinitu ir astma) sergančių asmenų periferinio kraujo neutrofilų funkcijas ir jų pokyčio įtaką šių ligų vystymuisi.

Tyrėjai, siekdami imituoti ligos paūmėjimą, kurio metu

vertinga tirti uždegimo ląstelių pokyčius, pasirinko bronchų provokacijos namų dulkių erkės *D. pteronyssinus* alergenu modelį [5]. Kitų tyrėjų duomenimis, tam tikri šio alergeno struktūros ypatumai išskiria *D. pteronyssinus* iš visų kitų įkvėpiamųjų alergenų, sukeliančių kvėpavimo takų alergines ligas: šis alergenas susijęs su vėlyvosios bronchų obstrukcijos išsivystymu bei vėlyvąją (lėtine) alerginio uždegimo faze [6] ir yra vienas iš labiausiai paplitusių nuolatinių įkvėpiamųjų alergenų Lietuvoje.

Tyrimė dalyvavo 80 suaugusių asmenų: 30 sergančių alergine astma, 30 sergančių alerginiu rinitu ir 20 sveikų kontrolinės grupės asmenų. Visiems tiriamiesiems buvo atliktas fizinis tyrimas, plaučių funkcijos tyrimas, bronchų provokacija metacholinu ir alerginiai odos dūrio mėginiai. 24 val. iki specifinės bronchų provokacijos *D. pteronyssinus* alergenu, 7 val. ir 24 val. po provokacijos buvo paimta periferinio kraujo, iš kurio išskirti neutrofilai ir vertintos šių ląstelių funkcijos: fagocitinis aktyvumas, ROS susidarymas bei chemotaksis. Tyrimo eiga pavaizduota paveiksle.

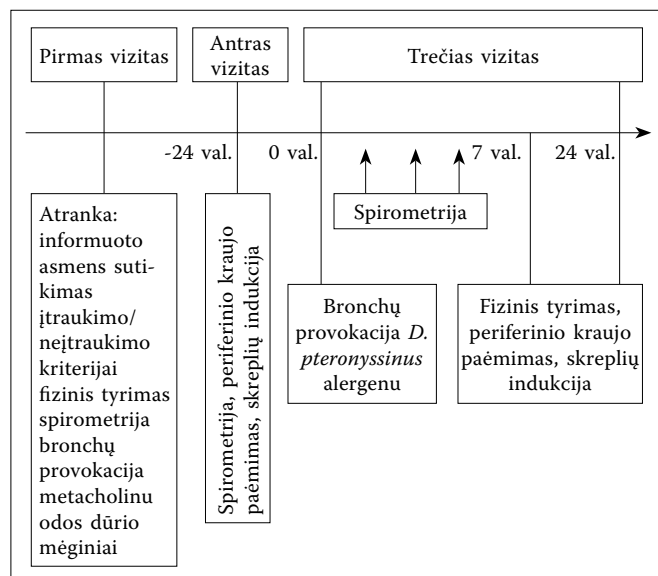
Kaip žinia, neutrofilai fagocitozės metu pašalina įvairias kvėpavimo takus su įkvėpiamu oru patekusias daleles, mikroorganizmus, taip pat žuvusias ląsteles nepažeidžiant aplinkinių audinių [7]. Šio projekto tyrėjai neutrofilų fagocitiniam aktyvumui vertinti ląsteles aktyvino *S. aureus* bakterijomis, kurios buvo pasirinktos kaip standartinis neutrofilų fagocitinio aktyvumo tyrimo veiksnys. Prieš provokaciją specifiniu alergenu sveikų asmenų neutrofilų fagocitinis aktyvumas buvo nustatytas intensyvesnis nei sergančių alerginiu rinitu ir astma. Po provokacijos praėjus 7 val. ir 24 val. alerginiu rinitu ir astma sergančių asmenų grupėse neutrofilų fagocitinis aktyvumas suaktyvėjo lyginant su pradiniais duomenimis, gautais prieš provokaciją, tačiau liko silpnesnis nei sveikų asmenų. S. J. Galli su bendradarbiais nustatė, kad sutrikęs neutrofilų fagocitinis aktyvumas gali turėti įtakos alergeno sukeltam uždegimo persistavimui bei tęstis 24 val. ir ilgiau [8]. Silpnesnė nei sveikų asmenų alerginiu rinitu ir alergine

astma sergančių ligonių kraujo neutrofilų fagocitozė leidžia manyti, kad sveikų asmenų kraujo neutrofilai geba efektyviau reaguoti ir pašalinti bakterinės kilmės patogenus. Taip apsaugomi aplinkiniai audiniai ir ląstelės nuo uždegimo plitimo. Tuo tarpu silpnėsnė sergant alerginiu rinitu ir astma neutrofilų fagocitozė neprieštarauja prielaidai, kad neutrofilai, negebėdami efektyviai sunaikinti patogeninių dalelių, sąlygoja kitus uždegimo procesus ir uždegimo žymenų sintezę. LSMU mokslininkų atlikti tyrimai rodo, kad alergeno sukeltas vėlyvosios fazės uždegimas aktyvino ligonių kraujo neutrofilų fagocitinį aktyvumą, tačiau jis buvo silpnėsnis nei sveikų asmenų. Padidėjusi, bet ne tokia efektyvi ligonių neutrofilų fagocitozė rodo, jog, sergant alerginėmis kvėpavimo ligomis, ji būna sutrikusi.

Fagocitozės metu, neutrofiluose padidėjus gliukozės ir deugonies sąnaudoms, vyksta oksidacinis stresas, kuris sąlygoja ROS susidarymą [9]. Sveikų asmenų organizme nuolat palaikoma pusiausvyra tarp susidaranciu ROS ir jų neutralizacijos. Sutrikus pusiausvyrai ir esant nuolatinei ROS gamybai, sąlygojami negrįžtami biologinių makromolekulių – nukleorūgščių baltymų, angliavandenių ir lipidų – pokyčiai [10]. Minėto projekto tyrėjai vertino ROS susidarymą kraujo neutrofiluose, aktyvintuose biologiniu (*S. aureus*) ir cheminiu (PMA) veiksniais. Cheminis ROS susidarymą skatinantis veiksnys aktyvina signalinę PKC sistemą, kuri aktyvina NADPH-oksidadę ir taip skatina viduląstelinio vandenilio peroksido susidarymą neutrofiluose [11]. *S. aureus* sąlygotas ROS susidarymas vyksta dėl Fc tipo receptorių tarpininkaujamo NADPH-oksidadės fermentinės sistemos aktyvinimo [12]. Gauti rezultatai, kad ROS susidarymas kraujo neutrofiluose buvo intensyvesnis sergant alerginėmis kvėpavimo takų ligomis tiek prieš provokaciją alergenu, tiek ir po jos, lyginant su sveikais asmenimis, itin ženklus ROS susidarymas nustatytas alergine astma sergančių asmenų grupėje. Gauti rezultatai leidžia manyti, kad padidėjusi, bet neefektyvi neutrofilų fagocitozė sergant alerginėmis kvėpavimo takų ligomis yra lydima ir kitos funkcijos sutrikimo, t. y. padidėjusios ROS gamybos, kuri ypač ryški alergeno sukulto vėlyvosios fazės uždegimo metu.

Tyrimė vertintas ir neutrofilų chemotaksis – tikslingas ląstelių migravimas į uždegimo vietą reaguojant į chemoatraktantus. Pagrindiniu neutrofilų chemoatraktantu yra įvardijamas IL-8, kuris gali būti išskiriamas aktyvintų putliųjų bei kitų ląstelių, be to, IL-8 suaktyvinti neutrofilai patys išskiria IL-8, kas skatina uždegimo proceso vystymąsi, dar labiau aktyvina neutrofilų chemotaksį į uždegimo židinį [13]. Projekto tyrėjų duomenimis, kraujo neutrofilų chemotaksis prieš provokaciją *D. pteronyssinus* alergenu buvo intensyvesnis sergant alerginiu rinitu ir alergine astma nei sveikų asmenų grupėje. Po bronchų provokacijos praėjus 7 val. ir 24 val., ligonių grupėse IL-8 sąlygojo aktyvesnį neutrofilų chemotaksį nei sveikų asmenų grupėje. Suaktyvėjęs kraujo neutrofilų chemotaksis po provokacijos alergenu rodo, kad neutrofilai yra aktyvūs alerginio uždegimo proceso metu, o tai gali sąlygoti chemoatraktantų ir uždegimo žymenų sintezę, kas skatina lėtinio uždegimo vystymąsi. Bronchų provokacija alergenu neturėjo jokios įtakos sveikų asmenų kraujo neutrofilų funkcijoms.

Tyrimo duomenys leidžia teigti, kad pakitusios neutrofilų funkcijos yra susijusios su alerginio rinito ir astmos išsivystymu ir veikiamos provokacijos *D. pteronyssinus* alergenu. Tyrimas patvirtina alergeno svarbą lėtinės alerginės ligos išsivystymui ir įrodo, kad vengti alergeno yra vienas svarbiausių alerginių kvėpavimo takų ligų gydymo būdų.



Pav. Tyrimo eiga

PERIPHERAL BLOOD NEUTROPHIL ACTIVITY AFTER BRONCHIAL ALLERGEN CHALLENGE WITH *D. PTERONYSSINUS* IN PATIENTS WITH ALLERGIC ASTHMA AND RHINITIS

SIMONA LAVINSKIENĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: neutrophil, inflammation, allergic asthma, allergic rhinitis, Dermatophagoides pteronyssinus.

Summary. Recent investigations suggest that neutrophils may play an important role in the allergen-induced inflammation in allergic airway diseases. The aim of this study was to evaluate neutrophil activity (phagocytic activity, reactive oxygen species (ROS) production and chemotaxis) in patients with allergic asthma and rhinitis challenged with inhaled Dermatophagoides pteronyssinus.

Straipsnis, skelbiantis šio tyrimo duomenis „Peripheral Blood Neutrophil Activity During Dermatophagoides pteronyssinus-Induced Late-Phase Airway Inflammation in Patients with Allergic Rhinitis and Asthma“, publikuotas žurnale „Inflammation“ DOI: 10.1007/s10753-012-9475-0.

LITERATŪRA

- Ciprandi G, Filaci G, Battaglia F, Fenoglio D (2010) Peripheral Th-17 cells in allergic rhinitis: New evidence. *Int Immunopharmacol* 10: 226-229.
- Monteseirin J. Neutrophils and Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19(5): 340-54.
- Stringer KA, Tobias M, O'Neill HC et al. 2007. Cigarette smoke extract-induced suppression of caspase-3-like activity impairs human neutrophil phagocytosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 292: L1572-9.
- Dreus AC, Pizzichini MM, Pizzichini E et al. 2009. Neutrophilic inflammation is a main feature of induced sputum in nonatopic asthmatic children. *Allergy* 64: 1597-601.
- Gauvreau GM, Evans MY (2007) Allergen inhalation challenge: a human model of asthma exacerbation. *Contrib Microbiol* 14: 21-32.
- Van Der Veen MJ, Jansen HM, Aalberse RC, van der Zee JS (2001) Der p 1 and Der p 2 induce less severe late asthmatic responses than native Dermatophagoides pteronyssinus extract after a similar early asthmatic response. *Clin Exp Allergy* 31 (5): 705-714.
- van der Vliet A. 2008. NADPH oxidases in lung biology and pathology. Host defense enzymes, and more. *Free Radic Biol Med* 44: 938-55.
- Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nature* 2008; 454: 445-454.
- Terada LS. 2006. Specificity in reactive oxidant signalling: think globally, act locally. *J Cell Biol* 174: 615-23.
- MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur J Pharmacol* 2001; 429: 195-07.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 13) redakcijoje.

Anafilaksijos diagnostika ir gydymas

Audra Blažienė

VU MF Pulmonologijos ir alergologijos centras

Reikšminiai žodžiai: anafilaksija, adrenalinas, diagnostika, gydymas.

Santrauka. Anafilaksijos diagnostika ir gydymas yra tikras iššūkis gydytojams, nes tai netikėta ir greitai progresuojanti liga. Anafilaksiją diagnozuoti ir gydyti sudėtinga dėl ūmios, greitai progresuojančios eigos bei specifinių diagnostinių tyrimų stokos. Adrenalinas neabejotinai yra svarbiausias vaistas anafilaksijai gydyti. Išsiaiškinti ligos etiologinį veiksnių yra labai svarbu norint apsaugoti nuo naujų anafilaksijos epizodų.

Anafilaksija – gyvybei grėsminga ūminė reakcija, reikalaujanti imtis skubių diagnostikos ir gydymo veiksmų [1, 2]. Tai tikras iššūkis gydytojams ir kitiems medicinos darbuotojams. Anafilaksijos klinikinė raiška gali būti labai įvairi, nėra tik jai vienai būdingų klinikinių simptomų, dažnai ji slepiasi po kitų ligų kauke.

Anafilaksijos terminą pirmą kartą pavartojo Charles Robert Richet 1902 metais. Žodis yra kilęs iš graikų kalbos žodžių *ana* (prieš) ir *fylaksis* (apsauga) [3]. Arthus pirmasis sukėlė ir aprašė eksperimentinę anafilaksiją triušiu [3]. Tik po šešių dešimtmečių buvo išsiaiškinta, kad anafilaksijos patogenezėje svarbiausias vaidmuo tenka IgE ir putliosios ląstelės. Pirmieji aprašyti žmonių anafilaksijos atvejai buvo sukelti arklio serumo, penicilino ir vabzdžių įgėlimo.

Nors anafilaksija nepriskiriama prie dažniausių mirtį sukeliančių ligų, bet ji nėra ir reta. Tikrąjį anafilaksijos paplitimą sunku nustatyti. Tarptautinių tyrimų duomenimis, anafilaksijos dažnumas įvairiose pasaulio šalyse labai skirtingas, ji pasitaiko 0,05–2 proc. bendrosios populiacijos [4].

Dabar naudojama JAV Nacionalinio alerginių ir infekcinių ligų instituto (angl. *National Institute of Allergy and Infectious Disease*) ir Maisto alergijos ir anafilaksijos tinklo (angl. *Food Allergy and Anaphylaxis Network*) bendru sutarimu pasiūlytu arba Pasaulio alergologų draugijos (PAD) pateiktu anafilaksijos apibrėžimais. Jie atitinka epidemiologinių tyrimų, mokslinių tyrimų ir klinikinius reikalavimus. Anafilaksijos klinikiniai diagnostikos kriterijai pateikti pirmoje lentelėje [4].

Anafilaksijos priežastys labai įvairios, bet galima išskirti tris pagrindines jų grupes: maistas, geliančių vabzdžių nuodai ir vaistai [3]. Maistas, daugelio klinikinių tyrimų duomenimis, yra dažniausia anafilaksijos priežastis. Maisto sukelta anafilaksija sudaro 33,2–56 proc. visų anafilaksijos atvejų [5]. Daugiausiai sunkių anafilaksinių reakcijų sukelia žemės ir kiti riešutai, žuvis ir vėžiagyviai. JAV vabzdžių įgėlimai sukelia apie 18,5 proc. anafilaksinių reakcijų, o vaistams

tenka 13,7 proc. reakcijų [6]. Iš vaistų dažniausiai anafilaksines reakcijas sukelia beta laktaminiai antibiotikai, kaip dažna anafilaksinių reakcijų priežastis vis dažniau minimi ir naujieji biologiniai preparatai (infliksimabas, omalizumabas ir kt.). Neimuninės kilmės anafilaksijos priežastis gali būti fizinis krūvis, šaltis, diagnostiniai jodo kontrastiniai prepa-

1 lentelė. Klinikiniai anafilaksijos diagnostikos kriterijai (pagal PAD)

Anafilaksiją galima įtarti esant bent vienam iš toliau pateiktų trijų požymių.

1. Ūmi ligos pradžia (nuo kelių minučių iki kelių valandų), jei yra odos, gleivinių ar abiejų (pvz.: generalizuota dilgėlinė, odos niežulys ar paraudimas, lūpų, liežuvio ar liežuvėlio patinimas) pažeidimas

IR BENT VIENAS IŠ ŠIŲ POŽYMIŲ:

- a) kvėpavimo sutrikimas (pvz.: dusulys, švokštimas, bronchų spazmas, stridoras, sumažėjęs PEF, hipoksemija)
- b) sumažėjęs arterinis kraujo spaudimas ar su tuo susiję simptomai (pvz.: hipotonija (kolapsas), sinkopė, nevalingas šlapinimasis/tuštinimasis)

ARBA

2. Du ar daugiau požymių, kurie greitai atsiranda pacientui po kontakto su įtariamu alergenu (po kelių minučių ar valandų)

- a) jei yra odos, gleivinių ar abiejų (pvz.: generalizuota dilgėlinė, odos niežulys ar paraudimas, lūpų, liežuvio ar liežuvėlio patinimas) pažeidimas

- b) kvėpavimo sutrikimas (pvz.: dusulys, švokštimas, bronchų spazmas, stridoras, sumažėjęs PEF, hipoksemija)

- c) sumažėjęs arterinis kraujo spaudimas ar su tuo susiję simptomai (pvz.: hipotonija (kolapsas), sinkopė, nevalingas šlapinimasis/tuštinimasis)

- d) nuolatiniai virškinimo sistemos simptomai (pvz.: spazminiai pilvo skausmai, vėmimas)

ARBA

3. Sumažėjęs kraujo spaudimas po kontakto su tam pacientui žinomu alergenu (po kelių minučių ar valandų)

- a) kūdikiams ir vaikams – mažas sistolinis kraujo spaudimas (pagal amžių) ar sumažėjęs daugiau nei 30 proc.

- b) suaugusiesiems – sistolinis kraujo spaudimas mažesnis nei 90 mm Hg ar sumažėjęs daugiau nei 30 proc. nuo asmens normos

2 lentelė. Anafilaksijos simptomai ir požymiai**Oda, poodis ir gleivinės**

- Paraudimas, niežulys, dilgėlinė, patinimas (angioedema), maku-lopapulinis išbėrimas
- Akių vokų niežulys, paraudimas ir patinimas; akių junginės paraudimas, ašarojimas
- Lūpų, liežuvio, gomurio, ausų landų niežulys; lūpų, liežuvio, liežuvėlio patinimas
- Genitalijų, delnų ir padų niežulys

Kvėpavimo sistema

- Nosies niežulys, užburkimas, rinorėja, čiaudulys
- Gerklės niežulys, spaudimo jausmas gerklėje, balso pakitimas, užkimimas, stridoras, sausas priepuolinis kosulys
- Dažnas kvėpavimas, dusulys, spaudimo jausmas krūtinėje, kosulys, švokštimas/bronchų spazmas, sumažėjęs PEF
- Cianozė
- Kvėpavimo nepakankamumas

Virškinimo sistema

- Pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas (gleivėmis), viduriavimas, rijimo sutrikimai

Širdies ir kraujagyslių sistema

- Krūtinės skausmas
- Tachikardija, bradikardija (retai), kiti širdies ritmo sutrikimai, virpėjimas
- Hipotenzija, silpnumas, šlapimo ar išmatų nelaikymas, šokas
- Širdies nepakankamumas

Centrinė nervų sistema

- Sujaudinimas, svaigulys, sąmonės sutrikimas, regėjimo lauko susiaurėjimas, nerimas, galvos užimas

Kita

- Metalų skonis burnoje
- Pilvo skausmai ir kraujavimas dėl gimdos spazmų moterims

ratai bei opioidai. Vakcinės nuo infekcinių ligų retai būna anafilaksijos priežastis [7]. Svarbiausi profesiniai veiksniai, galintys sukelti anafilaksiją, yra bičių nuodai – bitininkams ir lateksas – medicinos darbuotojams [8, 9]. Vaikams ir jauniems žmonėms maistas yra dažniausia anafilaksijos priežastis, vidutinio amžiaus ir vyresniems – vaistai ir vabzdžių įgėlimas. Tačiau net apie 20 proc. atvejų anafilaksijos priežastis lieka nežinoma (idiopatinė anafilaksija) [8]. Mirtinos anafilaksijos tyrimo duomenimis, iš 139 pacientų tik 22 proc. alergiškų maistui ir 18 proc. vabzdžių nuodams anksčiau yra patyrę sunkias alergines reakcijas [10]. Didesnė sunkios anafilaksijos rizika yra pacientams, vartojantiems beta receptorių blokatorius ir AKF inhibitorius.

Anafilaksijos diagnozė nustatoma pagal klinikinius ligos požymius (2 lentelė) [4]. Jai būdingas dviejų ar daugiau sistemų pažeidimas: odos ir gleivinių, kvėpavimo, širdies ir kraujagyslių, virškinimo ar nervų [11]. Kartais anafilaksijos atveju gali būti pažeista tik viena sistema, pvz.: hipotenzija po bitės įgėlimo ar generalizuota dilgėlinė, kaip pradinis reakcijos į alergeną požymis, dėl taikomos specifinės imunoterapijos [11, 12].

Odos požymiai anafilaksijos metu yra vieni dažniausių. Jie pasireiškia 80–90 proc. pacientų [3]. Labai svarbu nepamiršti, kad anafilaksijos požymiai ūmūs ir greitai besivystantys, eiga sunkiai prognozuojama, o mirtis pacientą gali ištikti per kelias minutes [8, 10, 13].

Laboratoriniai tyrimai anafilaksijos diagnostikai ir gydymui mažai reikšmingi, nes juos atlikti užtrunka, jie nėra specifiški, o skubi pagalba turi būti suteikta nedelsiant. Gali būti tiriama triptazės ir histamino kiekis kraujyje. Kraujo

3 lentelė. Anafilaksijos diferencinė diagnostika**Dažniausios diagnostikos problemos**

- Astmos priepuolis
- Sinkopė
- Panikos priepuolis
- Ūminė generalizuota dilgėlinė
- Svetimkūnio aspiracija
- Miokardo infarktas
- Plaučių arterijos tromboembolija
- Traukuliai
- Insultas

Maisto sukelti sindromai

- Skombroidozė
- Žiedadulkių ir maisto alergijos sindromas
- Natrio gliutamatas
- Sulfitai
- Apsinuodijimas maistu

Padidėjusi histamino koncentracija organizme

- Mastocitozė
- Bazofilinė leukemija

Raudonio sindromai

- Perimenopauzė
- Karcinoidinis sindromas
- Autonominė epilepsija
- Skydliaukės medulinė karcinoma

Neorganinės ligos

- Balso stygų disfunkcija
- Hiperventiliacinis sindromas
- Psichosomatinis epizodas

Šokas

- Hipovoleminis
- Kardiogeninis
- Sepsinis

Kita

- Nealerginė angioedema
- Įgimta angioedema
- AKF inhibitorių sukelta angioedema
- Sisteminis kapiliarų padidėjusio pralaidumo sindromas
- Raudono žmogaus sindromas (sukeltas vankomicino)
- Feochromocitoma

triptazės kiekiui serume nustatyti turi būti paimta tarp 15 min. ir 3 val. nuo simptomų pradžios. Jeigu tiriama histaminas, optimalu kraujo paimti 15–60 min. nuo simptomų pradžios [2, 8].

Padidėjusi triptazės koncentracija serume padeda patvirtinti anafilaksiją, sukeltą plėviasparnių vabzdžių įgėlimo, injekcinių vaistų, ar pacientams, kuriems yra hipotenzija. Tačiau maisto alergijos atveju ar nesant hipotenzijos šis diagnostinis tyrimas mažai informatyvus, nes triptazės koncentracija serume būna normali. Serijiniai tyrimai anafilaksinės reakcijos metu ir koncentracijos matavimas pasveikus gali suteikti daugiau informacijos. Nustatyta normali triptazės ar histamino koncentracija nepaneigia anafilaksijos diagnozės. Kiti anafilaksijos mediatoriai (trombocitų aktyvacijos faktorius, karboksipeptidazė A3) yra eksperimentiniai [14, 15].

Dažnai sunku atskirti anafilaksiją nuo kitų ūminių būklių. Daugiausia problemų kyla, kai reikia anafilaksiją atskirti nuo astmos, panikos priepuolių bei sinkopės. Anafilaksijos diferencinė diagnostika pateikta trečioje lentelėje [4].

Anafilaksija yra ūminė būklė, todėl turi būti gydoma nedelsiant. Bet kokios kilmės anafilaksijos gydymo principai vienodi. Pacientui pagalba turi būti suteikta pagal patvirtintą protokolą. Teikiant neatidėliotiną pagalbą svarbiausia

įvertinti paciento būklę ir, nustačius anafilaksiją, kviešti pagalbą, pašalinti anafilaksiją sukėlusią priežastį, suleisti į raumenis adrenalino (epinefrino), paguldyti pacientą ant nugaros ar kitoje patogioje padėtyje pakeltomis aukščiau kojomis. Jeigu reikia duoti deguonies, atlaisvinti kvėpavimo takus, pastatyti lašinę infuziją ir lašinti skysčių. Įvykus klinikinei mirčiai, taikyti gaivinimo priemones. Būtina reguliariai/nuolat (pagal galimybes) vertinti širdies būklę ir kvėpavimą [4].

Svarbiausias vaistas anafilaksijai gydyti yra adrenalinas (epinefrinas). Tai pabrėžiama Pasaulio sveikatos organizacijos, Pasaulio alergologų draugijos, Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos, mūsų bei kitų šalių alergologų draugijų paruoštose anafilaksijos diagnostikos ir gydymo rekomendacijose. Adrenalinas (epinefrinas) – vienišelis vaistas, kuris gali išgelbėti gyvybę anafilaksijos metu dėl alfa 1 adrenerginio kraujagysles sutraukiančio poveikio didžiajai daliai organizmo organų ir sistemų, apsaugoti ar pašalinti bronchų obstrukciją, sukeltą gleivinės paburkimo, bei hipotenziją ir šoką. Kitas svarbus dalykas yra jo beta 1 agonistinis poveikis širdies inotropijai ir chronotropijai (dėl ko sustiprėja širdies susitraukimų jėga ir dažnis) ir beta 2 adrenomimetinis poveikis, sumažinantis mediatorių atsipalaidavimą, išplečiantis bronchus, panaikinant dilgėlinę [4, 16, 17].

Adrenalino turi būti suleista į raumenis (į vidurinio šlaunies trečdaliao priekio šoninį paviršių) iš karto, kai tik nustatoma anafilaksija. Deja, daugelis tyrimų rodo, kad šio vaisto nėra paskiriama, kai jis tikrai būtinas. Tik 14 proc. iš 164 pacientų, kuriems išsivystė sunki anafilaksinė reakcija, pasibaigusi mirtimi, epinefrino buvo suleista iki ūminio širdies/kvėpavimo nepakankamumo pasireiškimo. Daugeliui pacientų pakanka vienos ar dviejų epinefrino injekcijų į raumenis, retai prireikia daugiau nei dviejų dozių [18]. Esant reikalui, adrenalino/epinefrino injekcijas galima kartoti kas 5–15 minučių. Taisyklingai į raumenis suleista 0,01 mg/kg 0,1 proc. tirpalo epinefrino/adrenalino injekcija yra efektyvus ir saugus pradinis anafilaksijos gydymas. Kontraindikacijų skirti adrenalino gydant anafilaksiją nėra [4].

Kitų vaistų (antihistamininių, gliukokortikoidų ir beta 2 agonistų) vartojimas teikiant neatidėliotiną pagalbą anafilaksijos metu nėra pagrįstas įrodymais. Antihistamininiai vaistai gali sumažinti niežulį, odos paraudimą, angioedemą, akių ir nosies simptomus, tačiau tikrai negali pakeisti adrenalino, nes neveikia gyvybei reikšmingų organizmo funkcijų (bronchų obstrukcijos, hipotenzijos) [19, 4, 11, 20].

Gliukokortikoidai turi įtakos daugeliui imuninio mechanizmo grandžių, tačiau nėra klinikinių tyrimų, įrodančių jų reikšmę gydant anafilaksiją. Jų veikimo pradžia lėta (matuojama valandomis), todėl teikiant neatidėliotiną pagalbą vietoj adrenalino skirti šių vaistų netinka.

Nors pabrėžiama, kad minėtų grupių vaistai nepriskirti neatidėliotinos pagalbos priemonėms, jie neabejotinai reikalingi tolesniam anafilaksijos gydymui [4].

Visi pacientai, kuriems diagnozuota anafilaksija, turi

būti hospitalizuoti. Anafilaksijai būdingos dvi fazės (simptomų pasikartojimas po kelių valandų), kurios pasireiškia 23 proc. suaugusiųjų [21, 22]. Tai lemia, kad paciento būklė po anafilaksinės reakcijos turi būti stebima ilgą laiką. Rekomenduojama, kad pacientai, kuriems pasireiškė vidutinio sunkumo simptomų (širdies veiklos bei kvėpavimo sutrikimai), būtų stebimi ne trumpiau kaip 8–10 valandas simptomams išnykus, o po sunkių reakcijų – net kelias dienas [4].

Anafilaksijos gydymas nesibaigia praėjus anafilaksijos simptomams ir išrašius pacientą iš ligoninės. Būtina stengtis nustatyti buvusios anafilaksijos priežastį, kad pacientą būtų galima apsaugoti nuo galimo jos kartojimosi, sudaryti naujų anafilaksijos epizodų profilaktikos bei gydymo planą ir išmokyti pacientą bei jo artimuosius neatidėliotinos pagalbos veiksmų [4]. Kiekvienam pacientui, kuriam buvo anafilaksija ir yra jos kartojimosi tikimybė, privalu išrašyti neatidėliotinos pagalbos priemones bei išmokyti tinkamai naudotis. Pacientams, kuriems nustatytas įsijautrinimas plėviasparniams vabzdžiams, rekomenduojama taikyti specifinę imunoterapiją

ANAPHYLAXIS: DIAGNOSIS AND TREATMENT

AUDRA BLAŽIENĖ
VILNIUS UNIVERSITY

Keywords: anaphylaxis, adrenaline, diagnosis, treatment.

Summary. Diagnosis and management of anaphylaxis is real challenge for physicians because reactions are often unexpected and progress quickly. Management is complicated by its rapid onset and progression and absence of specific diagnostic tests. Adrenaline is the treatment of choice and the first drug administered for acute anaphylaxis. Understanding the risk factors and triggers is critically important.

LITERATŪRA

- Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 832-836.
- Simons FER, for the World Allergy Organization. World Allergy Organization survey on global availability of essentials for the assessment and management of anaphylaxis by allergy/immunology specialists in healthcare settings. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104: 405-412.
- Ben-Shoshan M, Clarke AE Anaphylaxis: past, present, future. *Allergy* 2010; 66: 1-14
- Simons FER, ArduossoLRF, Bilo BM et al. World Allergy Organization guidelines for assesment and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127: 587-593
- Gold MS EpiPen epidemic or good clinical practice? *J Pediatr Child Health* 2003; 39: 376-377
- Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, Luke A, St Sauver JL, Weaver A, et al. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122: 1161-1165.
- Kelso JM, Li JT, Nicklas RA, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, et al. Adverse reactions to vaccines. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009; 103: S1-S14.
- Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126: 477-480.
- Bilo MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39: 1467-1476.
- Pumphrey RSH. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy.* 2000; 30: 1144-1150.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 22) redakcijoje.

Osteopontinas alerginių ir respiracinių ligų patogenezėje

Laura Žilinskaitė, Brigita Šitkauskienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: osteopontinas, imuninis atsakas, alergija, astma, pneumonija.

Santrauka. Osteopontinas – fosfoglikoproteinas, kurio raiška vyksta įvairiose ląstelėse. Nuo 20 a. 9 dešimtmečio pradėta tyrinėti jo įtaka įvairioms ligoms vystytis. Šio straipsnio tikslas – remiantis mokslo literatūra, aprašyti osteopontino vaidmenį alerginių ir respiracinių ligų patogenezėje. Tyrimai, atlikti su pelėmis ir pacientais, sergančiais šiomis ligomis, rodo, kad osteopontinas aktyvina uždegimo mediatorių sintezę, išsiskyrimą ir veikimą.

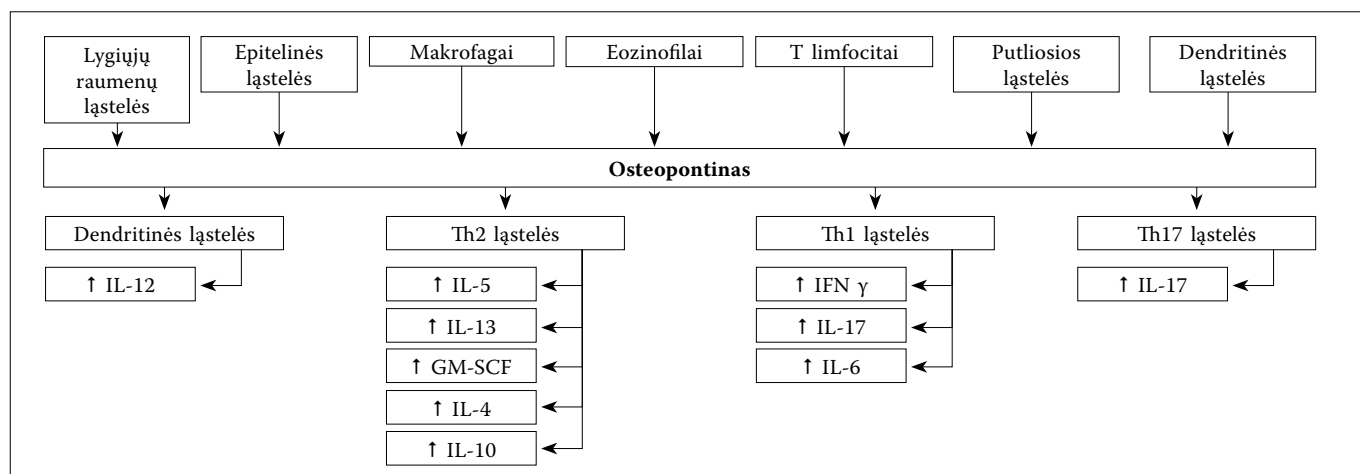
ĮVADAS

Šiuolaikinėje medicinoje nuolat gilinamasi į molekulinis ligų išsivystymo mechanizmus, kad būtų sukurti efektyvesni gydymo metodai. Nuo 20 a. 9 dešimtmečio pradėtas analizuoti osteopontinas ir jo įtaka įvairioms ligoms išsivystyti.

Osteopontinas – tai fosfoglikoproteinas, kurį išskiria įvairios ląstelės [1–5] (pav.). Jis priklauso mažų integrinų surišančių ligandų su N susijusių glikoproteinų (SIBLING) šeimai [5]. Osteopontinas turi citokinams būdingų savybių, pasižymi chemotaksio ir ląstelės signalinėmis funkcijomis [1, 3, 6–9]. Ši medžiaga geba stiprinti T limfocitų pagalbininkų 1 ir 17 (angl. *T lymphocytes helper; Th1 ir Th17*) funkcijas ir apsaugo ląsteles nuo apoptozės [1, 8]. Mokslinių tyrimų rezultatai rodo, jog osteopontinas dalyvauja IgE atsako, uždegimo ląstelių migracijos, kvėpavimo

takų fibrozės ir angiogenezės reguliacijoje [8]. Osteopontinas atlieka svarbų vaidmenį reguliuojant limfocitų adheziją ir citokinų gamybą, susijusią su uždegimo procesais ir autoimuninėmis ligomis [10]. Šis baltymas gali būti dviejų formų, kurios, manoma, skiriasi savo funkcijomis: viduląstelinis ir sekretuojamas [1, 8]. Viduląstelinės osteopontino formos raiška vyksta dendritinėse ląstelėse ir reguliuoja uždegimo citokinų raišką bei Th limfocitų diferenciaciją [11]. Sekretuojama osteopontino forma turi tokį poveikį kaip Th1 išskiriami citokinai ir kaip chemotaksis daugeliui ląstelių per integrino ir CD44 receptorius [9, 12, 13]. Manoma, jog osteopontinas dalyvauja ir ląstelinio, ir greito tipo alerginių ligų patogenezėje [1].

Šio straipsnio tikslas – remiantis mokslo literatūra, aprašyti osteopontino reikšmę alerginių ir respiracinių ligų patogenezėje. Apibendrinta osteopontino vaidmens analizė pateikta lentelėje.



Pav. Ląstelės, išskiriančios osteopontiną, ir jo poveikis imuniniam atsakui

Lentelė. Osteopontino vaidmuo ligų patogenezėje

Liga	Osteopontino sukeltas mediatorių pokytis	Poveikis
Astma	Didina IL-5	Skatina angiogenezę, skatina eozinofilų diferenciaciją, didina eozinofilų chemotaksį
	Didina IL-13	Didina bronchų reaktyvumą
	Didina GM-SCF	Skatina angiogenezę, pailgina eozinofilų išgyvenamumą, didina eozinofilų chemotaksį
	Mažina IL-4	Mažina kvėpavimo takų uždegimo požymius
Lėtojo tipo alerginės reakcijos	Didina IL-12	Didina kvėpavimo takų reaktyvumą, aktyvina natūraliąsias žudikes, kurios turi citolitinį aktyvumą
Eozinofilinė pneumonija	Didina IL-5	Skatina angiogenezę, skatina eozinofilų diferenciaciją, didina eozinofilų chemotaksį
	Didina IL-10	Reguliuoja eozinofilų funkciją, skatina jų kaupimąsi kvėpavimo takuose
	Didina CCL11, CCL17 ir CXCL10	Skatina eozinofilų kaupimąsi kvėpavimo takuose
Bakterijų sukeltos pneumonijos	—	Suriša ir pritraukia monocitus Opsonizuoja <i>S. agalacticae</i> ir <i>S. aureus</i> Skatina neutrofilų migraciją į bronchoalveolinį tarpą

OSTEOPONTINO ĮTAKA ALERGINIŲ LIGŲ BEI ASTMOS IŠSIVYSTYMIUI

Pastarąjį dešimtmetį plačiai tyrinėjama osteopontino įtaka alerginių ir respiracinių ligų išsivystymui. Th1 sukeltų lėtojo tipo alerginių reakcijų metu (pvz., alerginis kontaktinis dermatitas), osteopontinas sustiprina dendritinių ląstelių migraciją ir interleukino-12 (IL-12) raišką. Osteopontiną šių reakcijų metu išskiria T efektorinės ląstelės ir keratinocitai, stiprinantys nuo Th1 priklausomas alergines reakcijas ir skatinantys ligos perėjimą į lėtinę formą [1].

Tyrimų, kuriais siekta įvertinti osteopontino vaidmenį alerginio rinito patogenezėje, rezultatai skiriasi. Pelių, sergančių alerginiu rinitu, nosies gleivinėje nustatyta padidėjusi osteopontino koncentracija [14]. Paėmus biopsinės medžiagos iš žmonių, sergančių alerginiu rinitu, nosies gleivinės, nustatyta osteopontino raiška epitelinėse ląstelėse, subepitelinėse uždegimo ląstelėse ir ląstelėse, dengiančiose kraujagysles bei liaukas, tačiau, palyginus prieš ir per žiedadulkių sezoną placebo vartojusių pacientų biopsijos rezultatus, osteopontino raiškos skirtumo nebuvo [15]. Gydytas gliukokortikoidais nepaveikė ir osteopontino išsiskyrimo [15].

Eksperimentuojant su pelėmis, nustatyta, jog plaučiuose lėtinio alerginio uždegimo ir kvėpavimo takų persitvarkymo metu osteopontino išsiskyrimą reguliuoja epitelinės ląstelės ir makrofagai [6]. Tyrimai rodo, kad, stingant osteopontino, mažėja kolageno ir gleivių gamyba, o skyrus pelėms osteopontino, padidėja kvėpavimo takų reaktyvumas

ir IL-13 gamyba plaučiuose [6]. Ištyrus pelių, įsijautrinusių intraperitoninėmis ovalbumino injekcijomis, bronchų bei alveolių nuoplovas ir mRNR plaučių audinį, paaiškėjo, jog davus ovalbumino čia osteopontino kiekis padidėja [16]. Didžiausia osteopontino raiška vyksta T limfocituose [16]. Palyginus dvi grupes pelių, kurioms osteopontino stigo ir kurioms nestigo, nustatyta, jog ovalbumino gavusių pelių, kurios osteopontino stokoja, kvėpavimo takuose buvo sumažėjęs kolageno kiekis, lygiųjų raumenų plotas, gleives išskiriančių ląstelių bei uždegimo ląstelių kiekis lyginant su kita pelių grupe [3]. Ovalbumino gavusioms pelėms nustatytas sumažėjęs matrikso metaloproteinazės-2 aktyvumas, augimo faktoriaus beta 1 ir kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus raiška. Pelių, stokojančių osteopontino ir gavusių ovalbumino, plaučiuose nustatyta sumažėjusi fibroblastų proliferacija, migracija, kolageno kiekis ir alfa lygiųjų raumenų aktino raiška lyginant su osteopontino turinčių pelių, gavusių ovalbumino, fibroblastais [3]. Ištyrus pelių, įsijautrinusių intraperitoninėmis ovalbumino injekcijomis ir gaunančių deksametazono arba izotoninio tirpalo injekcijas, bronchų bei alveolių nuoplovas ir plaučių audinį, paaiškėjo, jog gliukokortikoidai sumažina osteopontino kiekį bronchų ir alveolių nuoplovose ir mRNR bei kiekį plaučių audinyje [16].

Plačiausiai tiriama osteopontino svarba astmos patogenezėje. Astma – tai lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga. Ja sergantiems imunohistocheminiais tyrimais nustatoma neutrofilų, eozinofilų, limfocitų infiltracija, putliųjų ląstelių aktyvacija, epitelinų ląstelių pažeidimas [17]. Eozinofilai yra pats dažniausias alerginių kvėpavimo takų ligų, kaip antai rinitas, nosies polipozė ir astma, požymis [18]. Nustatyta, kad osteopontino kiekis susijęs su eozinofilų skaičiumi ir sužadina eozinofilų migraciją [2, 19]. Osteopontino raiška vyksta eozinofiluose ir didina GM-SCF, IL-4, IL-5 ir IL-13 aktyvumą, dalyvauja eozinofilų sukeltose angiogenezėje [2, 18]. Rekombinantinis osteopontinas skatina eozinofilų chemotaksį *in vitro* [2]. Esant alerginei astmai, osteopontinas mažina Th2 ląstelių išskirto IL-4 sąlygotą uždegimą [1]. Šis baltymas pasižymi Th2 slopinančiu poveikiu, tai patvirtina didesnė osteopontino raiška po gydymo specifine imunoterapija [1]. Tačiau ištyrus skreplius pacientų, sergančių sunkia, gydymui atsparia astma, nustatyta, jog šių pacientų skrepliuose osteopontino kiekis didesnis nei sergančių vidutinio sunkumo astma ir sveikų asmenų [4, 19]. Be to, osteopontinas susijęs su mediatoriais, dalyvaujančiais kvėpavimo takų uždegimo ir persitvarkymo procesuose: beta-1 TGF, IL-13 ir cisteinil leukotrienais [4]. Sergančių astma serume ir bronchų bei alveolių nuoplovose nustatoma padidėjusi osteopontino koncentracija [2, 20, 21]. Osteopontinas ekspresuojamas epitelio, kvėpavimo takų ir kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelėse, T limfocituose, putliosiose ląstelėse ir eozinofiluose [2, 20]. Osteopontino raiška siejasi su retikulinės membranos storiu ir sergant sunkia astma yra stipresnė nei vidutinio sunkumo [20]. Nustatyta, kad serumo osteopontino koncentracija sumažėja paūmėjimų metu [20], tačiau ryšio tarp osteopontino kiekio ir ligos stiprumo nenustatyta [21].

Ląstelėms sintetinant osteopontiną, jis yra modifikuojamas: vyksta polimerizacija ir proteolitinė fragmentacija, šie procesai keičia jo biologinį aktyvumą [5]. Nustatyta, kad žmonių, sergančių astma, bronchų bei alveolių nuoplovose ir skrepliuose osteopontinas yra polimerinės ir momomerinės formos [5]. Palyginti su sveikais tiriamaisiais, astma sergantiems pacientams nustatytas mažesnis kiekis polimerinio osteopontino ir didesnis – monomerinio. Polimerinio osteopontino kiekis visų tiriamųjų bronchų bei alveolių nuoplovose buvo susijęs su padidėjusiu alveolinių makrofagų skaičiumi [5].

Pacientams, sergantiems LOPL, taip pat nustatoma padidėjusi osteopontino raiška distaliniuose kvėpavimo takuose [22].

OSTEOPONTINAS PNEUMONIJOS PATOGENEZĖJE

Osteopontinas yra citokinas, vykdamas daug funkcijų, kurios apima ir imuniteto gynybinius mechanizmus prieš mikroorganizmus [7]. Tyrimais su pelėmis buvo nustatyta, jog pelės, neturinčios osteopontino, silpniau naikina viduląstelinis patogenus [7]. Manoma, kad osteopontinas suriša monocitus, bet ne besiilsinčias T ląsteles, natūraliąsias žudikes ar B ląsteles, ir dalyvauja pritraukiant IL-1 suaktyvintus žmogaus monocitus, opsonizuoja *S. agalacticae* ir *S. aureus* fagocitozei [7]. Šiek tiek vėliau pradėta tyrinėti osteopontino įtaka įvairios kilmės pneumonijai prasidėti. Tyrimuose pelės, turinčios ir neturinčios osteopontino, buvo intranazaliniu būdu užkrėstos *K. pneumoniae*, *K. pneumoniae* lipopolisacharidu arba *S. pneumoniae* [23, 24]. Pneumonija susirgusioms pelėms, turinčioms osteopontino, nustatytas padidėjęs jo kiekis plaučiuose ir kraujo plazmoje [23, 24]. Praėjus šešioms valandoms nuo *K. pneumoniae* infekcijos pradžios, bakterijų kiekis abiejose grupėse buvo panašus, vėliau šis skaičius išaugo pelių, turinčių osteopontino, grupėje [24]. Osteopontinas skatino neutrofilų migraciją į bronchoalveolinį tarpą [24]. Palyginus peles, sergančias *S. pneumoniae* sukelta pneumonija, kurioms stinga osteopontino, su pelėmis, turinčiomis osteopontino, pirmosioms nustatytas lėtesnis bakterijų augimas ir mažesnis infekcinių židinių išplitimas, o praėjus 48 valandoms nuo infekcijos pradžios, – sumažėję plaučių uždegimo požymiai, mažesnė chemokinių koncentracija [23]. Pelės, kurioms stigo osteopontino, išgyveno ilgiau nei kitos grupės [23, 24]. Tačiau osteopontino stoka nedarė įtakos bakterijų augimui kraujyje po intraveninės mikroorganizmo infekcijos, todėl galima manyti, jog osteopontinas dalyvauja tik plaučiuose infekciniame procese [23].

Nustatyta, kad bronchų ir alveolių nuoplovose osteopontino kiekis reikšmingai padidėja sergant ūmine ir lėtine eozinofiline pneumonija, palyginti su vaistų sukelta eozinofiline pneumonija, hipersensityviniu pneumonitu, idiopatine intersticine pneumonija bei sveikais asmenimis [25]. Imunofluorescencijos tyrimu nustatyta, kad osteopontino raiška vyksta plaučių eozinofiluose. Padidėjusi CXCL10, CCL17 ir IL-10 koncentracija bronchų ir alveolių nuoplovose nustatyta pacientams, sergantiems eozinofil-

ne pneumonija. Sergant ūmine eozinofiline pneumonija, osteopontino kiekis koreliuoja su IL-5, IL-10, CCL11, CCL17 ir CXCL10 koncentracijomis [25].

APIBENDRINIMAS

Osteopontinas yra baltymas, kurio raiška vyksta imuninėse, epitelinėse, dendritinėse, kvėpavimo takų ir kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelėse, keratinocituose. Jo vaidmuo moksliniais tyrimais nustatytas astmos, eozinofilinės pneumonijos, alerginio kontaktinio dermatito, bakterinės pneumonijos formavimosi procesuose. Sukūrus naujus gydymo metodus, kurie slopintų šį baltymą, galima pasiekti geresnių gydymo rezultatų.

OSTEOPONTIN IN PATHOGENESIS OF ALLERGIC AND RESPIRATORY DISEASE

Laura Žilinskaitė, Brigita Šitkauskienė

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: osteopontin, immune response, allergy, asthma, pneumonia.

Summary. Osteopontin is phosphoglycoprotein, which is expressed by different cells. Its role in pathogenesis of different diseases was begun to investigate about XX century 9th decade. Aim of this article is to describe the role of osteopontin in pathogenesis of allergic and respiratory diseases. Studies performed on mice and patients with these diseases show that osteopontin activates synthesis, secretion and effect of inflammatory mediators.

LITERATŪRA

1. Frenzel DF, Weiss JM. Osteopontin and allergic disease: pathophysiology and implications for diagnostics and therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2011; 7 (1): 93-109.
2. Puxeddu I, Berkman N, Ribatti D, Bader R, Haitchi HM, Davies DE, Howarth PH, Levi-Schaffer F. Osteopontin is expressed and functional in human eosinophils. *Allergy* 2010; 65 (2): 168-174.
3. Kohan M, Breuer R, Berkman N. Osteopontin induces airway remodeling and lung fibroblast activation in a murine model of asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 41 (3): 290-296.
4. Delimpoura V, Bakakos P, Tseliou E, Bessa V, Hillas G, Simoes DC, Papiris S, Loukides S. Increased levels of osteopontin in sputum supernatant in severe refractory asthma. *Thorax* 2010; 65 (9): 782-786.
5. Arjomandi M, Frelinger J, Donde A, Wong H, Yellamilli A, Raymond W. Secreted Osteopontin Is Highly Polymerized in Human Airways and Fragmented in Asthmatic Airway Secretions. *PLoS ONE* 2011; 6 (10): e25678.
6. Simoes DC, Xanthou G, Petrochilou K, Panoutsakopoulou V, Roussos C, Gratiou C. Osteopontin deficiency protects against airway remodeling and hyperresponsiveness in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179 (10): 894-902.
7. Schack L, Stapulionis R, Christensen B, Kofod-Olsen E, Skov Sørensen UB, Vorup-Jensen T, Sørensen ES, Höllsberg P. Osteopontin enhances phagocytosis through a novel osteopontin receptor, the alphaXbeta2 integrin. *J Immunol* 2009; 182 (11): 6943-6950.
8. Konno S, Kurokawa M, Uede T, Nishimura M, Huang SK. Role of osteopontin, a multifunctional protein, in allergy and asthma. *Clin Exp Allergy*. 2011 Oct;41(10):1360-1366.
9. Morimoto J, Kon S, Matsui Y, Uede T. Osteopontin; as a target molecule for the treatment of inflammatory diseases. *Curr Drug Targets* 2010; 11 (4): 494-505.
10. Cao Z, Dai J, Fan K, Wang H, Ji G, Li B, Zhang D, Hou S, Qian W, Zhao J, Wang H, Guo Y. A novel functional motif of osteopontin for human lymphocyte migration and survival. *Mol Immunol* 2008; 45 (14): 3683-3692.
11. Cantor H, Shinohara ML. Regulation of T-helper-cell lineage development by osteopontin: the inside story. *Nat Rev Immunol* 2009; 9 (2): 137-141.
12. Marcondes MC, Poling M, Watry DD, Hall D, Fox HS. In vivo osteopontin-induced macrophage accumulation is dependent on CD44 expression. *Cell Immunol* 2008; 254 (1): 56-62.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 25) redakcijoje.

Realias gyvenimo sąlygas atspindinčio perspektyviojo tyrimo PRISMA rezultatai

Deimantė Hoppenot

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: perspektyvusis tyrimas, kombinuotas gydymas, realios gyvenimo sąlygos, astmos kontrolė.

Santrauka. Straipsnyje pristatomi realias gyvenimo sąlygas atspindinčio perspektyviojo momentinio PRISMA tyrimo rezultatai.

Astma – plačiai pasaulyje paplitusi liga. Pasaulyje ja serga daugiau nei 300 milijonų įvairaus amžiaus žmonių [1]. Tarptautinėse astmos gydymo rekomendacijose [1, 2] nurodoma, kad pagrindinis medikamentinio astmos gydymo tikslas – astmos kontrolė. Gydant siekiama valdyti astmos simptomus, užtikrinti normalią kasdienę paciento veiklą bei fizinį aktyvumą, išlaikyti paciento kvėpavimo funkciją kuo artimesnę normaliai, apsaugoti nuo astmos paūmėjimų ir mirties nuo astmos bei išvengti nepageidaujamo vaistų poveikio. Astmos gydymo išlaidos priklauso nuo astmos kontrolės laipsnio ir nuo to, kaip sekasi išvengti astmos paūmėjimų. Remiantis GINA rekomendacijomis, astmos kontrolė esti trijų laipsnių: kontroliuojama, iš dalies kontroliuojama ir nekontroliuojama astma. Nuolatinė paciento būklės stebėseną reikalinga įsitikinti, kad astmos kontrolė pasiekta ir išlaikoma mažiausiai 3 mėnesius, prieš keičiant medikamentinį gydymą [1].

Nepaisant naujų astmai gydyti sukurtų vaistų bei patvirtintų vaistų derinių, prasta astmos kontrolė – gana dažnas reiškinys. Europos Sąjungos kvėpavimo sistemos sveikatos tyrimo ECRHS II, vykdyto 11-oje Europos Sąjungos šalių, rezultatai rodo, kad tik 32 proc. tyrime dalyvavusių pacientų astma buvo kontroliuojama. 2006 m. perspektyviajame tyrime, vykdytame penkiose Europos šalyse, nustatyta, jog astma nevisiškai kontroliuota 50,4 proc. tiriamųjų [3], o pakartojus šį tyrimą tose pačiose šalyse 2008 m. paaiškėjo, jog nepakankamai kontroliuojamos astmos atvejų netgi šiek tiek padaugėjo – iki 56,6 proc. [4]. Nors įvairių tyrimų duomenys skelbia, kad astma nepakankamai kontroliuojama apie pusę ligonių, sunku atlikti astmos tyrimų analizę bei palyginti rezultatus, nes tyrimuose kontroliuojama astma apibrėžiama skirtingai, nevienodi ir tyrimo metodai.

Atsižvelgiant į šias priežastis, ypač atkreipiant dėmesį į tai, kad ankstesniuose tyrimuose buvo renkami

skirtingi duomenys, o astmos kontrolei nustatyti taikyti skirtingi tyrimai, buvo sukurta PRISMA studija – realias gyvenimo sąlygas atspindintis perspektyvusis momentinės fazės tyrimas, kuriuo siekta nustatyti Italijos astma sergančių suaugusiųjų astmos kontrolės laipsnį. Kiti PRISMA tyrimo tikslai: išsiaiškinti blogos astmos kontrolės priežastis, palyginti gyvenimo kokybę bei finansines gydymo išlaidas skirtingai kontroliuojamos astmos grupėse [6].

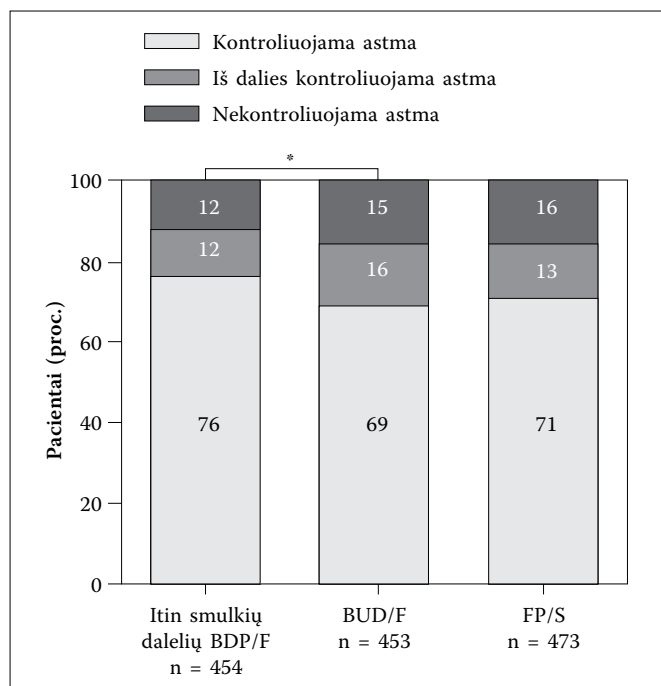
METODAI IR TIRIAMŲJŲ KONTINGENTAS

PRISMA tyrimas – momentinės ir 12 mėnesių perspektyviosios fazių tyrimas. Tyrimas sukurtas taip, kad būtų galima įvertinti astmos kontrolę realiomis gyvenimo sąlygomis bei stebėti, astmos kontrolės kaitą per vienerius metus. Tyrimu siekta nustatyti iš dalies kontroliuojamos ir nekontroliuojamos astmos paplitimą Italijoje [6].

Į tyrimą įtraukti rūkantys ir nerūkantys astma sergantys suaugusieji, kuriems astmos diagnozė nustatyta ne anksčiau kaip prieš 6 mėnesius. Pacientai, dalyvaujantys kituose klinikiniuose tyrimuose ar juose dalyvavę 12 savaičių laikotarpiu iki PRISMA tyrimo, sergantys sunkiomis gretutinėmis ligomis bei nėščios moterys tyrime negalėjo dalyvauti. Pacientai į tyrimą buvo įtraukiami nuo 2009 sausio iki 2009 metų spalio mėnesio 56 Italijos plaučių ligų gydymo centruose [6].

REZULTATAI

Į tyrimą įtraukti 2853 pacientai iš 56 Italijos plaučių ligų gydymo centrų, iš jų 64,4 proc. astma buvo kontroliuojama, 15,8 proc. – iš dalies kontroliuojama ir 19,8 proc. – nekontroliuojama. Pagrindinės priežastys, lėmusios blogą astmos kontrolę buvo šios: netinkamas vaistų vartojimas



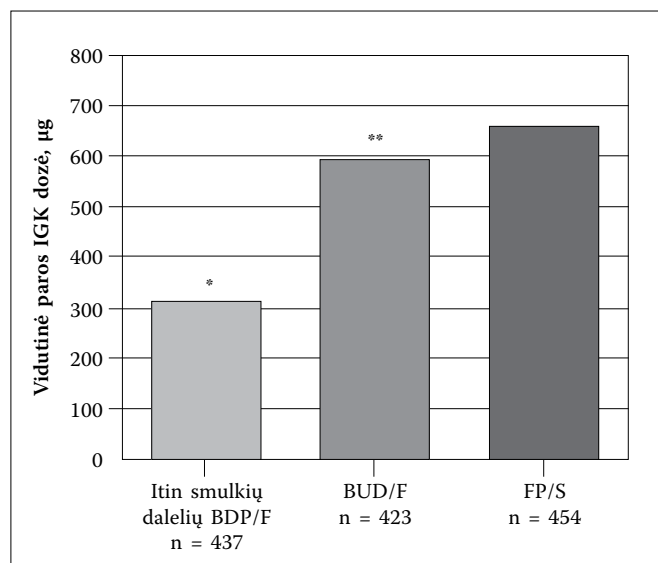
1 pav. Procentinis pacientų, gydytų sudėtiniais IGK/IVBA vaistais, pasiskirstymas kontroliuojamos, iš dalies kontroliuojamos ir nekontroliuojamos astmos grupėse

* Koreguotas pagal Bonferroni $p = 0,0320$, lyginant su BUD/F (kontroliuojama astma sergantys pacientai, lyginant su sergančiais iš dalies kontroliuojama ir nekontroliuojama kartu).
BDP/F – beklometazonas/formoterolis; BUD/F – budezonidas/formoterolis; FP/S – flutikazonas/salmeterolis.

(43,3 proc.), astmą sukeliančių veiksnių ekspozicija (29 proc.), nesėkmingas paciento ir gydytojo bendravimas (21,2 proc.), paskirtas netinkamas gydymas (19,9 proc.). Rūkančių buvo daugiau nekontroliuojamos (21,2 proc.) ir iš dalies kontroliuojamos (17,1 proc.) astmos grupėse. Aukštesnį išsimokslinimą turinčių ligonių grupėje gerai astma buvo kontroliuojama didesnei daliai tiriamųjų nei turinčiųjų žemesnį išsimokslinimą. Nekontroliuojama ir iš dalies kontroliuojama astma sergantiems pacientams dažniau nustatytos šios gretutinės patologijos: gastroezofaginio reflukso liga (GERL), sinusitas, kvėpavimo takų infekcijos, psichologiniai sutrikimai. Nekontroliuojama astma dažniau nustatyta ilgiau ją sergantiems tiriamiesiems nei kontroliuojama ar iš dalies kontroliuojama [6].

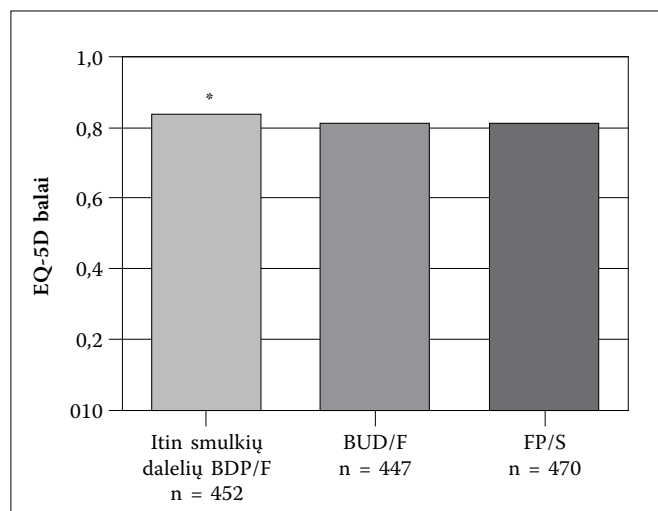
Inhaliuojamojo gliukokortikoido ir ilgo veikimo beta 2 receptorių agonisto (IGK/IVBA) sudėtiniai vaistai buvo dažniausiai vartojami vaistai astmai gydyti (56 proc.). Inhaliuojamuosius gliukokortikoidus (IGK) vartojo 11,5 proc., o leukotrienų receptorių antagonistus (LTRA) – 24,3 proc. pacientų. Ilgai veikiančiais beta 2 receptorių agonistais (IVBA) gydyti 22,2 proc. tyrime dalyvavusių pacientų.

Sudėtinis IGK/IVBA vaistas mažiausiai 4 savaites buvo skiriamas 48,4 proc. tyrime dalyvavusių pacientų (n = 1380), iš jų itin smulkių dalelių beklometazonas/formoterolis (BDP/F) – 454 pacientams (32,9 proc.), budezonidas/formoterolis (BUD/F) – 453 pacientams (32,8 proc.) bei



2 pav. Vidutinė IGK dozė gydant sudėtiniais IGK/IVBA vaistais

* Pagal Bonferroni koreguotas $p < 0,0001$, lyginant su BUD/F ir FP/S.
** Pagal Bonferroni koreguotas $p < 0,0001$ vs FP/S.
BDP/F – beklometazonas/formoterolis; BUD/F – budezonidas/formoterolis; FP/S – flutikazonas/salmeterolis.



3 pav. EQ-5D sveikatos būklės rezultatai (nuo 0 iki 1) gydant sudėtiniais IGK/IVBA vaistais

* Pagal Bonferroni koreguotas $p = 0,018$ lyginant su FP/S.
BDP/F – beklometazonas/formoterolis; BUD/F – budezonidas/formoterolis; FP/S – flutikazonas/salmeterolis; EQ-5D – Europos gyvenimo kokybės klausimynas.

flutikazonas/salmeterolis – 473 pacientams (34,3 proc.).

Iš pacientų, gydytų IGK/IVBA, astma buvo kontroliuojama 72,1 proc., iš dalies kontroliuojama – 13,7 proc., o nekontroliuojama – 14,2 proc. Pacientų, gydytų itin smulkių dalelių BDP/S, grupėje kontroliuojamos astmos atvejų buvo daugiau nei vartojusiųjų BUD/F. Šansų, kad astma bus kontroliuojama, santykis gydant itin smulkių dalelių BDP/F buvo didesnis nei gydant kitais dviem vaistų deriniais ($p = 0,012$).

Gydant itin smulkių dalelių BDP/F sudėtinu vaistu vidutinė IGK paros dozė buvo mažesnė nei BUD/F ir FP/S grupėse, o gyvenimo kokybė geresnė [6].

REZULTATŲ APTARIMAS

PRISMA tyrimo rezultatai patvirtino kito tyrimo, Italijoje vykdyto 2005–2006 metais, rezultatus: 64,7 proc. pacientų astmos kontrolės testas buvo 20 balų ir daugiau [8]. Pagrindinės priežastys, lėmusios nepakankamą astmos simptomų kontrolę PRISMA tyrime, buvo netinkamas vaistų vartojimas, astmą skatinančių veiksnių ekspozicija, paskirtas netinkamas medikamentinis astmos gydymas (pastarasis < 20 proc.).

Šiame tyrime dalyvavo didelis skaičius rūkančių ir nerūkančių astma sergančių pacientų. Tyrimo duomenys rodo, kad rūkymas yra reikšmingas blogos astmos kontrolės rizikos veiksnys.

Gretutinės ligos (rinosinusitas, GERL, kvėpavimo takų infekcijos, psichologiniai veiksniai) taip pat turi neigiamos įtakos astmos kontrolei, todėl norint pasiekti ir kuo ilgiau išlaikyti astmos simptomų kontrolę būtina jas gydyti.

PRISMA tyrimu tvirtai įrodyta, kad pacientai, kurių astma nekontroliuojama ar iš dalies kontroliuojama, dažniau lankosi skubiosios pagalbos skyriuje ir yra dažniau hospitalizuojami. Šių pacientų gyvenimo kokybė yra blogesnė nei tų, kuriems astma kontroliuojama gerai.

PRISMA tyrimas patvirtino, kad astma geriau kontroliuojama gydant inhaliuojamojo gliukokortikoido ir ilgo veikimo beta 2 receptorių agonisto sudėtinu vaistu, beje, šis derinys dažniausiai vartotas astmai gydyti PRISMA tyrime. Šio tyrimo duomenys sutampa su anksčiau vykdytų klinikinių tyrimų išvadomis, kad IGK/IVBA sudėtinis vaistas veiksmingiausias gydant astmą [6, 7–9]. Ištyrus tris sudėtinius IGK/IVBA vaistus nustatyta, kad geresnių astmos kontrolės bei gyvenimo kokybės rezultatų pasiekama gydant itin smulkių dalelių BDP/F. 2008 metais atlikta dideliame atsitiktinių imčių kontroliuojamame tyrime itin smulkių dalelių BDP/F lygintas su didelių dalelių BDP ir didelių dalelių formoteroliu. Geresnė astmos kontrolė itin smulkių dalelių BDP/F pacientų grupėje pasiekta, manoma, dėl to, jog šio vaisto itin smulkių dalelių formulė lemia tolygų ir gerą vaistų pasiskirstymą plaučiuose [10].

Vartojant itin smulkių dalelių BDP/F, kitaip nei didelių dalelių BUD/F bei FP/S, abu vaistai efektyviai pasiekia tiek stambiuosius bronchus, tiek smulkiausias periferines bronchioles. Taip užtikrinamas uždegimo bei bronchų obstrukcijos gydymas visame bronchų medyje, kas lemia geresnį vaisto klinikinį poveikį.

Į PRISMA tyrimą buvo įtrauktas nemažas skaičius astma sergančių rūkančių pacientų. Paprastai šie pacientai į kvėpavimo ligų tyrimus neįtraukiami. Yra žinoma, kad rūkančių astmos ligonių atsakas į gydymą IGK yra blogesnis [12], nes IGK netinkamai pasiskirsto plaučiuose dėl padidėjusio kvėpavimo takų pasipriešinimo. Remiantis PRISMA duomenimis, atrodo, jog iš itin smulkių dalelių sudarytiems inhaliuojamiesiems vaistams kvėpavimo takų pasipriešinimas turi mažai įtakos [11]. Manoma, kad ypač

gerų rezultatų gydant astmą itin smulkių dalelių inhaliuojamaisiais vaistais galėtų pasiekti astma sergantys ligoniai, kurie rūko.

Apibendrinant PRISMA tyrimo rezultatus, galima teigti, kad astma gali būti kontroliuojama didžiąjai daliai pacientų, o kontroliuojama astma lemia geresnę gyvenimo kokybę bei mažesnes sveikatos priežiūros sistemos išlaidas. Dažniausiai astmai gydyti skiriamas IGK/IVBA sudėtinis vaistas. Itin smulkių dalelių BDP/F padeda geriau kontroliuoti astmą bei pagerinti gyvenimo kokybę vartojant mažesnę vaisto dozę nei gydant kitais IGK/IVBA sudėtiniais vaistais.

REAL-LIFE PROSPECTIVE STUDY PRISMA RESULTS

DEIMANTE HOPPENOT

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: prospective study, combination therapy, real-life study, asthma control.

Summary: This paper presents about real-life prospective study PRISMA, cross-sectional phase results.

LITERATŪRA

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. revised 2009. Available from: <http://www.ginasthma.org>.
2. National Heart Lung and Blood Institute. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2006. National Heart Lung and Blood Institute publication no. 02-3659.
3. Demoly P, Paggiaro P, Plaza V, et al. Prevalence of asthma control among adults in France, Germany, Italy, Spain and the UK. *Eur Respir Rev* 2009; 18(112): 105e12.
4. Demoly P, Gueron B, Annunziata K, et al. Update on asthma control in five European countries: results of a 2008 survey. *Eur Respir Rev* 2010; 19(116): 150e7.
5. Allegra L., Cremonesi G, Girbino G, et al. Real-life prospective study on asthma control in Italy: Cross-sectional phase results, *Respiratory Medicine* (2011), doi: 10.1016/j.rmed. 2011.10.001
6. O'Connor RD, Carranza Rosenzweig JR, Stanford RH, et al. Asthma-related exacerbations, therapy switching, and therapy discontinuation: a comparison of 3 commonly used controller regimens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 535e40.
7. O'Connor RD, Gilmore AS, Manjunath R, Stanford RH, Legorreta AP, Jhingran PM. Comparing outcomes in patients with persistent asthma: a registry of two therapeutic alternatives. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 453e61.
8. Bettoncelli G, Magnoni MS, Fassari C, et al. Studio P.A.C.I.S. (Point out Asthma Control Italian Survey). Il controllo dell'asma in Italia misurato con ACT (Asthma Control Test). *Società Italiana di Medicina Generale* 2006; 6: 10e7.
9. Trautmann M, Banik N, Tews JT, Joørrres RA, Novak D. Efficacy of the combinations of fluticasone propionate and salmeterol in patients with moderate persistent asthma within a real-life setting. *Eur J Respir Med* June 2007; 12: 255e63.
10. Huchon G, Magnussen H, Chuchalin A, Dymek L, Gonod FB, Bousquet J. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler. *Respir Med* 2009; 103 (1): 41e9
11. Invernizzi G, Ruprecht A, De Marco C, Mazza R, Nicolini G, Boffi R. Inhaled steroid/tobacco smoke particle interactions: a new light on steroid resistance. *Respir Res* Jun 11 2009; 10: 48.
12. Thomson NC, Chaudhuri R. Asthma in smokers: challenges and opportunities. *Curr Opin Pulm Med* Jan 2009; 15 (1): 39e45. Review.

Makrolidų vaidmuo gydant plaučių ligas

Guoda Pilkauskaitė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: makrolidai, kvėpavimo takų infekcijos.

Santrauka. Makrolidai yra grupė antibiotikų, kurie veikia gramteigiamas bakterijas ir yra efektyvūs gydant mikoplazmų, chlamidijų bei *Legionella pneumophila* sukeltas ligas. Naujos kartos makrolidai, kaip antai azitromicinas, klaritromicinas, yra mažiau toksiški ir efektyvūs gydant kvėpavimo takų infekcijas. Atipiniai sukėlėjai makrolidams atsparūs retai, todėl, laiku skyrus gydymą, klinikinės nesėkmės retos. Nors seniai žinoma, kad makrolidams būdingos imunomoduliuojamosios savybės, iki šiol nepakanka įrodymų, kad kasdienėje klinikinėje praktikoje būtų rekomenduojamas ilgalaikis šių vaistų vartojimas gydant lėtines plaučių ligas.

Klinikinė situacija. 40 metų vyras skundžiasi karščiavimu iki 39,7° C, kosuliu, iškosėja šiek tiek skreplių, dūsta bet kokio fizinio krūvio metu. Simptomai prasidėjo prieš dvi dienas. Pacientas nerūko, anksčiau jokiais plaučių ligomis nesirgo, tačiau prieš savaitę sugrįžo iš poilsinės kelionės Ispanijoje. Nustatytas sumažėjęs kraujo įsotinimas deguonimi. Auskultuojant plaučius, girdėti drėgni karkalai, o kraujyje nustatyti padidėję uždegimo rodikliai. Turbūt bet kuris pulmonologas pirmiausia įtartų *Legionella pneumophila* sukeltą plaučių uždegimą, būtinai atliktų krūtinės ląstos rentgenogramą ir neatidėliotinai skirtų makrolidų grupės antibiotiką, net ir nesant galimybės atlikti legionelės antigeno šlapime tyrimo. Nors plaučių uždegimo diagnostika nesudėtinga, o antibakterinį gydymą rekomenduojama pradėti empiriškai ir kuo skubiau, tačiau Lietuvoje kasmet pasitaiko mirčių dėl nesėkmingai gydyto *Legionella pneumophila* sukulto plaučių uždegimo. Šiuo atveju laiku paskirti makrolidai gali nulemti ligos baigtį.

Antibiotikų makrolidų poveikio spektras yra platesnis nei penicilinų: jie veikia *Streptococcus pneumoniae* ir *Haemophilus influenzae*, bet poveikis neženklus, ir šių sukėlėjų sukeltų infekcijų pradėti gydyti makrolidais nerekomenduojama [1, 2]. Beta hemoliziniai streptokokai, pneumokokai, stafilokokai ir enterokokai dažnai yra jautrūs makrolidams. Makrolidai retai sukelia alergines reakcijas, o būtent dėl jų neretai tenka vengti gydymo beta laktaminiais antibiotikais. Pagal Lietuvoje galiojančias 2006 metais patvirtintas Suaugusiųjų apatinių kvėpavimo takų ir plaučių infekcijų diagnostikos ir gydymo rekomendacijas, naujos kartos geriamieji makrolidai (azitromicinas, klaritromicinas, roksitromicinas) rekomenduojami empiriniam ambulatoriniam visuomenėje įgytos pneumonijos gydymui, jeigu pacientas netoleruoja amoksiciklino ar tetraciklino, esant alergijai beta laktaminiais antibiotikams ar aplinkoje cirkuliuojant *Streptococcus pneumoniae* padermėms, atsparioms pirmos

eilės vaistams [2]. Būtent šie makrolidai mažiau toksiški bei pasižymi geresnėmis farmakokinetinėmis savybėmis už eritromiciną. Plačiausiai makrolidai vartojami atipinių sukėlėjų sukeltai pneumonijai gydyti. *Mycoplasma pneumoniae* ir *Chlamydia pneumoniae* paprastai sukelia nesunkias infekcijas, kurios gydomos ambulatoriškai. Šių mikroorganizmų sukeltų ligų diagnostikai svarbūs klinikiniai požymiai, o serologiniai tyrimai nustatant specifinius antikūnus vertingesni epidemiologijai, o ne praktikoje [3]. M klasės imunoglobulinai susiformuoja tik 7–10 dienomis. Tikslėniu įrodymu laikomas porinių serumų tyrimas, kai nustatomas G klasės imunoglobulinas (IgG) pirmą ligos savaitę ir po 2–6 savaičių. Keturis kartus padidėjęs IgG titras leidžia patvirtinti diagnozę [2]. Atipiniai sukėlėjai makrolidams atsparūs retai (tik apie 3 proc.), todėl, laiku skyrus gydymą, klinikinės nesėkmės yra retos [3, 4]. 2011 metų duomenimis, *Mycoplasma pneumoniae* atsparumas makrolidams Japonijoje ženkliai padidėjo, todėl ir Europoje reikia tyrimų iš naujo įvertinti šio atipinio sukėlėjo jautrumui [5].

Visiškai kitokia klinikinė raiška būdinga *Legionella pneumophila* sukeltoms ligoms. Būtent šis sukėlėjas yra dažnas sunkios pneumonijos kaltininkas arba palydovas. Europos respiratologų sąjungos 2011 metai paskelbtose rekomendacijose rašoma, kad *Legionella pneumophila* I serogrupės antigeno šlapime nustatymo tyrimas turi būti atliktas pacientams, kurie yra hospitalizuoti dėl sunkios ligos, ir tiems, kuriems liga gali būti įtarta kliniškai ar epidemiologiškai [3]. Jei tyrimo atsakymas neigiamas, legioneliozės tikimybė mažesnė, bet liga negali būti paneigta. Pagal šias rekomendacijas, pacientams, kurie yra hospitalizuoti dėl plaučių uždegimo, antibakterinis gydymas turi būti pradėtas kuo skubiau – rekomenduojama skirti penicilinų grupės ir makrolidų derinį, renkantis naujos kartos makrolidus [3]. Jeigu nustatyta *Legionella spp.*

infekcija, rekomendacijose minima, kad pirmenybė turėtų būti teikiama azitromicinui [3].

Vis dar diskutuojama, ar pneumokokų sukeltam plaučių uždegimui gydyti vertėtų skirti vieną antibiotiką ar jų derinį. Makrolidų ir beta laktaminių antibiotikų derinio poveikis tikriausiai yra daugialypis: naikinami atipiniai patogenai, kurie nebuvo identifikuoti kaip infekcijos sukėlėjai, veikiamos atsparios mikroorganizmų padermės, abu antibiotikai sustiprina vienas kito poveikį ir pasireiškia imunomoduliuojamosios makrolidų savybės. Būtent makrolidai išsiskiria iš kitų antibiotikų tuo, kad mažesnė nei minimali inhibicinė jų koncentracija sumažina pneumolizino gamybą net ir esant makrolidams atsparioms *Streptococcus pneumoniae* padermėms [6].

Makrolidų poveikis priklauso nuo vaisto dozės ir laiko, bet jų veikimo mechanizmai iki šiol nėra aiškūs. *In vitro* ir *in vitro* tyrimai patvirtino jų imunomoduliuojamąjį ir antiinfekcinį veikimą mažinant kvėpavimo takų ligų paūmėjimų tikimybę sergant astma, bronhektazėmis, cistine fibroze, kriptogenine organizuojančia pneumonija [1]. Apie makrolidų naudingą poveikį sergant astma diskutuojama apie 50 metų [7]. Žinia, makrolidai antibakteriškai veikia *Mycoplasma pneumoniae* ir *Chlamydophila pneumoniae*, o šie sukėlėjai dažnai aptinkami astmos paūmėjimų metu [8].

Vis plačiau tyrinėjamos makrolidų imunomoduliuojamosios savybės. Jau ne viename klinikiniame tyrime nustatyta, kad mažesnės makrolidų dozės nei vartojamos gydant kvėpavimo takų infekcijas sumažina bronchų hiperreaktyvumą sergant astma [7–9]. Manoma, kad tokios dozės slopina uždegimo citokinų gamybą, neutrofilų migraciją ir gleivių hipersekreciją. Kol kas ilgalaikis gydymas makrolidais į gydymo rekomendacijas neįtrauktas, nes stinga įrodymų. Neseniai baigtas daugiacentris atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamas dvigubai aklas tyrimas AZISAST (angl. *AZithromycine in Severe ASThma study*, žr. www.clinicaltrials.gov), kurio metu tiriamieji vartojo arba azitromicino 250 mg tris kartus per savaitę, arba placebo. Duomenys dar analizuojami, todėl galima tik spėlioti, ar ateityje azitromicinas ras vietą ir sunkios astmos gydymo algoritme.

THE ROLE OF MACROLIDES IN TREATMENT OF RESPIRATORY DISEASES

GUODA PILKAUSKAITĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: macrolides, respiratory infections.

Summary. Antibiotic macrolides are used for treatment of infections caused by gram-positive bacteria as well as mycoplasma, chlamydia and even Legionella pneumophila. Noemacrolides such as azithromycin, clarithromycin are less toxic and effective in treatment of respiratory infections. Among "atypicals" antibiotic resistance is rare and very seldom responsible for clinical failures. Though immunomodulatory effects of macrolides are known for many years, there is still a lack of evidence to implement them in everyday clinical practice for treatment of chronic respiratory diseases.

LITERATŪRA

1. Zarogoulidis P, Papanas N, Kioumis I, Chatzaki E, Maltezos E, Zarogoulidis K. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012; 68(5): 479-503.
2. Suaugusiųjų apatinių kvėpavimo takų ir plaučių infekcijų diagnostikos ir gydymo rekomendacijos (Lietuvos pulmonologų sutarimas). Sudarytojas R. Sakalauskas. Kaunas, 2006.
3. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract Infections - Full version. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(Suppl. 6): E1-E59.
4. Dumke R, von BH, Luck PC, Jacobs E. Occurrence of macrolideresistant *Mycoplasma pneumoniae* strains in Germany. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 613-616.
5. Morozumi M, Iwata S, Hasegawa K et al. Increased macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in pediatric patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:348-350.
6. Anderson R, Steel HC, Cockeran R et al. Comparison of the effects of macrolides, amoxicillin, ceftriaxone, doxycycline, tobramycin and fluoroquinolones, on the production of pneumolysin by *Streptococcus pneumoniae* in vitro. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1155-1158.
7. Good JT Jr, Rollins DR, Martin RJ. Macrolides in the treatment of asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2012; 18(1): 76-84.
8. Cosentini R, Tarsia P, Canetta C, Graziadei G, Brambilla AM, Aliberti S, Pappalètera M, Tantarini F, Blasi F. Severe asthma exacerbation: role of acute *Chlamydophila pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Respir Res*. 2008; 9: 48.
9. Coeman M, van Durme Y, Bauters F, Deschepper E, Demedts I, Smeets P, Joos G, Brusselle G. Neomacrolides in the treatment of patients with severe asthma and/or bronchiectasis: a retrospective observational study. *Ther Adv Respir Dis*. 2011; 5(6): 377-86.