

Turinys

AKTUALIJOS

Rugsėjo 8-oji – Pasaulinė cistinės fibrozės diena	2
Europos respiratologų sąjungos Kosulio darbo grupės susitikimas	3
Sėkmingai tęsiamas Lietuvos mokslo tarybos finansuojamas Nacionalinės mokslo programos „Lėtinės neinfekcinės ligos“ projektas „Th9 limfocitų raškos ir eozinofilų aktyvumo reikšmė prognozuojant alerginių kvėpavimo ligų eigą“	7

PULMONOLOGIJA

Kvėpavimo takų infekcijos gydymo strategija ir taktika sergant cistine fibroze	4
Kvėpavimo takų infekcijos radiologinė diagnostika	8
Tropinės kvėpavimo takų infekcijos	12
Plaučių uždegimo komplikacijos	16
Vaikų bronchiolitas: smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimo priežastys ir pasekmės	19
Krūtinplėvės patologija: skubioji chirurginė pagalba pulmonologijoje	23
Miego hipoventiliacijos sindromas	27
	30

ALERGOLOGIJA IR IMUNOLOGIJA

Vitamino D koncentracijos pokyčių įtaka astmos išsivystymui ir eigai	32
17 tipo T ląstelės pagalbininkės ir jų reikšmė alerginės astmos patogenezėje	34

MEDICINOS TEISĖ

Informuoto paciento sutikimo principai	23
--	----

FARMAKOTERAPIJA

Tiotropio <i>Respimat</i> [®] saugumas ir efektyvumas TIOSPIR tyrimo duomenimis	37
<i>Candida spp.</i> infekcija sergant lėtinėmis kvėpavimo ligomis	42
Žuvų taukų įtaka astmos vystymuisi	44
Bilastino efektyvumas gydant alerginį rinokonjunktyvitą ir įvairios kilmės dilgėlinę	47

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. prof.
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

Leidyba, dizainas
Dovilė Levišauskienė
dovile@efarmacija.lt

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.

Rugsėjo 8-oji – Pasaulinė cistinės fibrozės diena

Virginija Kalinauskaitė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika



Cistinė fibrozė – genetiškai paveldima liga. Dažniausiai ji diagnozuojama naujagimystėje, kūdikystėje ar vaikystėje ir gerokai rečiau – suaugusiesiems, tačiau gerėjant diagnostikos ir gydymo galimybėms, tokių pacientų daugėja. Vakarų Europos šalių ir JAV duomenimis, suaugusių pacientų skaičius per pastaruosius keturis dešimtmečius padidėjo daugiau nei 400 proc. ir sudaro daugiau nei 50 proc. visų cistine fibroze sergančių pacientų. Sergamumas cistine fibroze pasaulyje nėra vienodas: Vakarų Europoje serga 1 iš 2500 naujagimių, tarp Afrikos amerikiečių – 1 iš 15 tūkst., o tarp Azijos amerikiečių – tik 1 iš 30 tūkst. Dabar Europoje yra apie 29 tūkst. cistine fibroze sergančių asmenų, Jungtinėse Amerikos Valstijose – 27 tūkst. Manoma, kad iš viso pasaulyje serga apie 70 tūkst. asmenų, Lietuvoje – mažiau nei šimtas vaikų ir suaugusiųjų.

Cistinė fibrozė paveldima autosominiu recesyviniu būdu. Patogeneziškai cistinė fibrozė pažeidžia egzokrininių liaukų (pvz.: prakaito liaukų, kasos, bronchų ir žarnyno gleivinėje esančių taurinių ląstelių) funkciją, sutrikdo tarpląstelinę jonų (natrio, chloro, bikarbonatų) pernašą, vandens apykaitą. Šiuos sutrikimus lemia cistinės fibrozės transmembraninio potencialo reguliatoriaus (CFTR) geno mutacijos (pav.), sąlygojančios CFTR baltymo sandaros ar funkcijos pažeidimus, neadekvatų jo kiekį. CFTR baltymas veikia kaip jonų kanalas, o esant CFTR geno mutacijoms, CFTR baltymas tinkamai nefunkcionuoja. Sutrikus pagrindinių chloro, natrio jonų pernašai, vandens apykaitai, egzokrininių liaukų

gaminamas sekretas tampa labai tirštas, sunkiai pašalinama (iš kvėpavimo takų) arba neatlieka savo funkcijos (kasos fermentai).

Naujagimiui liga įtariama, kai yra mekoninis žarnų nepraeinamumas, užsitęsusi gelta; kūdikiui, vaikui, paaugliui – pastebėjus neįprastai sūrų prakaitą, dažnai kartojantis kvėpavimo takų infekcijoms, kai yra malabsorbcijos sindromas ar fenotipinė išvaizda (laikrodžio stikliuką primenantys nagai ar į būgno lazdeles panašūs pirštai), jei vaiko svoris atsilieka nuo normos pagal amžių. Išskirtinai šiai ligai būdingų simptomų nėra: įvairiais žmogaus gyvenimo tarpsniais liga gali pasireikšti skirtingai ir priklauso nuo pažeidžiamų organų (plaučių, kasos, kepenų, lytinių organų ir pan.). Sergant cistine fibroze vyrauja kvėpavimo ir virškinimo organų pažeida. Daugeliu atvejų dėl simptomų kompleksškumo vaikams ligą diagnozuoti nėra sunku, kiek sudėtingiau tai padaryti suaugusiesiems. Kadangi cistinės fibrozės simptomai neryškūs (lengvi), gydytojai dažniausiai nepagalvoja, kad pacientas gali sirgti šia liga, o tai lemia vėlyvą diagnostiką. Pradinė suaugusiųjų cistinės fibrozės išraiška gali būti kartotinės apatinių kvėpavimo takų infekcijos, sinusitai, neaiškios kilmės bronchektazės, cukrinis diabetas, nevaisingumas, mėnesinių ciklo sutrikimai, amenorėja. Kai cistinė fibrozė diagnozuojama suaugusiam asmeniui, paprastai vyrauja kvėpavimo organų pažeidimas, o kasos funkcijos, kiti virškinimo trakto veiklos sutrikimai būna lengvesni.

Įtariant cistinę fibrozę, būtina kuo anksčiau pacientą siųsti gydytojo specialisto konsultacijos, nes tik laiku diagnozavus ir tinkamai gydant ligą galima reikšmingai pagerinti ligonio gyvenimo kokybę, pailginti gyvenimo trukmę. Cistinės fibrozės diagnostika remiasi būdingais klinikiniais simptomais ir/ar šeimine anamneze, chloro jonų koncentracijos prakaito nustatymu, genetiniu tyrimu (ieškoma CFTR baltymą koduojančio geno mutacijų). Šie tyrimai atliekami ne visose gydymo įstaigose.

Cistinės fibrozės gydymas sudėtingas ir kompleksinis. Pagrindinis gydymo tikslas – pagerinti ligonio gyvenimo kokybę ir pailginti gyvenimo trukmę. Taikomos įvairiausios gydymosi priemonės: fizinė medicina, medikamentinis gydymas (bronchų sekretą skystinantis, simptomus mažinantis, antiinfekcinis, pažeistų organų funkciją gerinantis, uždegimą slopinantis, ligos komplikacijas gydantis, pakaitinė kasos fermentų terapija), subalansuota mityba, gydymas deguonimi, tam tikrais atvejais neapsieinama ir be chirurginių procedūrų (nosies polipų, sinusų, plaučių operacijos, organų transplantacijos). Kadangi šia liga serga jauni žmonės, neretai prireikia ir psichologo, psichiatro konsultacijų, socialinio darbuotojo pagalbos.

Visame pasaulyje diagnostikos ir gydymo požiūriu naudingi yra specializuoti tiek vaikų, tiek suaugusiųjų cistinės fibrozės centrai. Centrai sukurti tam, kad ligoniui būtų suteikta kiek įmanoma geresnė priežiūra, skirtas tinkamiausias tiek paūmėjimų, tiek stabilios ligos gydymas. Gydymo tikslams įgyvendinti būtina daugiadisciplinė cistinės fibrozės srityje patyrusių specialistų pagalba, todėl centruose dirba įvairių medicinos sričių specialistai, kurie tobulinasi cistinės fibrozės srityje ir gali kompetentingai spręsti cistine fibroze sergančiam asmeniui kylančias sveikatos problemas. Centruose sudaromi išsamūs paciento sveikatos būklės stebėjimo planai, atliekami visi reikalingi tyrimai, parenkamas efektyviausias gydymas.

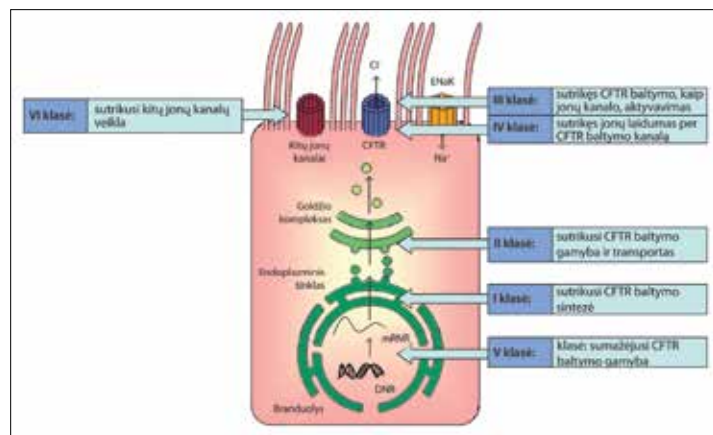
Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikose (LSMUL KK) prie Pulmonologijos ir imunologijos klinikos veikia pirmasis Lietuvoje įkurtas Suaugusiųjų cistinės fibrozės centras (vadovas gydytojas pulmonologas prof. K. Malakauskas), kuriame medicinos pagalbą teikia kvalifikuoti įvairių sričių specialistai. Specializuota ambulatorinė ir stacionarinė pagalba cistine fibroze sergantiems suaugusiems teikiama nuo 18 metų. Skiriamas šiuolaikinis gydymas vaistais, fizinės medicinos priemonės, mitybos korekcija, jei reikia – chirurginis gydymas (iki plaučių ar kitų organų transplantacijos). Suaugusiųjų cistinės fibrozės centras glaudžiai bendradarbiauja su vaikų ligų gydytojais (atsakinga gydytoja vaikų pulmonologė doc. V. Misevičienė), kurie cistine fibroze sergančiais vaikais iki jiems sukankant 18 metų rūpinasi Kauno klinikų Vaikų lėtinių kvėpavimo organų ligų centre (vadovė gydytoja vaikų pulmonologė ir vaikų alergologė doc. L. Vaidelienė).

Pasaulyje yra įkurta cistine fibroze sergančių pacientų ir sveikatos priežiūros specialistų, susijusių ar besidominčių šia



Šių metų rugsėjo aštuntąją pasaulyje pirmą kartą paminėta Pasaulinė cistinės fibrozės diena, kurios pagrindinis tikslas – skleisti žinias apie cistinę fibrozę, pagerinti šia liga sergančių žmonių gyvenimą nuo pat gimimo. Pasaulinės cistinės fibrozės dienos iniciatyva siekiama paskatinti ankstyvą kūdikių patikrą, kurti cistinės fibrozės organizacijas šalyse, kuriose jų dar nėra, teikti reikiamą pagalbą cistine

fibroze sergantiems asmenims. Pasaulyje buriama gausi cistinės fibrozės bendruomenė, pasiryžusi kovoti dėl geresnių cistine fibroze sergančių asmenų priežiūros standartų, gerinti būtinųjų vaistų, įrangos ir kvalifikuotų specialistų prieinamumą, skatinti mokslinius tyrimus, kad būtų sukurti patogeneziniai veikiantys ir ligą gydantys vaistai.



Pav. CFTR geno mutacijų klasės

CFTR geno mutacijų klasės: I – sutrikusi CFTR baltymo sintezė; II – sutrikusi CFTR baltymo gamyba ir pernaša; III – sutrikęs CFTR baltymo, kaip jonų kanalo, aktyvinimas; IV – sutrikęs jonų laidumas per CFTR baltymo kanalą; V – sumažėjusi CFTR baltymo gamyba; VI – sutrikusi kitų jonų kanalų veikla.

CFTR baltymo funkcijas sutrikdančios CFTR geno mutacijos priklauso III ir IV mutacijų klasei, mažesnę CFTR baltymo kiekio gamybą lemiančios mutacijos priklauso I, II, V, VI klasėms. I mutacijų klasei smarkiausiai sutrikdo chloro jonų pernašą, mažiausiai – IV–VI.

ENaC – epitelio natrio kanalas; DNR – deoksiribonukleorūgštis; mRNR – matricinė ribonukleino rūgštis; Na⁺ – natrio jonas, Cl⁻ – chloro jonas; CFTR – cistinės fibrozės transmembraninį potencialą reguliuojantis baltymas.

liga, visuomeninių organizacijų. Jos dirba pacientų ir jų artimųjų labui: teikia informaciją apie ligą, jos diagnostiką, gydymo principus ir naujoves, remia vykdomus mokslinius tyrimus bei organizuoja pagalbą cistine fibroze sergantiems žmonėms.

Suprasdama cistinės fibrozės aktualumą ir visuomenėje ir medicinoje, LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika išleido mokomąją knygą „Suaugusiųjų cistinė fibrozė“. Tikimasi, kad knyga bus naudinga tiek pacientams, ieškantiems atsakymų į jiems iškilančius klausimus apie ligą, tiek studijuojantiems medicinos studentams, tiek visiems kitiems, besidomintiems šia liga.

ERS kosulio grupės nariai rengia kosulio diagnostikos ir gydymo gaires. Susitikime paskutinį kartą prieš paskelbiant buvo aptartas ir koreguotas būsimo dokumento tekstas, kurio po dalį parengė kiekvienas Kosulio darbo grupės narys.

Europos respiratologų sąjungos Kosulio darbo grupės susitikimas

Kristina Biekšienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Šių metų rugsėjo 7–11 dienomis Barselonoje (Ispanija) vyko kasmetinis Europos respiratologų sąjungos (ERS) kongresas. Kongreso metu įvyko ir ERS Kosulio darbo grupės narių susitikimas. Grupės vadovas – prof. A. H Morice (Didžioji Britanija). Šioje tarptautinės darbo grupės veikloje dalyvauja ir LSMU MA Pulmonologijos ir

imunologijos klinikos vadovas profesorius R. Sakalauskas bei docentė K. Biekšienė.

ERS kosulio grupės nariai rengia kosulio diagnostikos ir gydymo gaires. Susitikime paskutinį kartą prieš paskelbiant buvo aptartas ir koreguotas būsimo dokumento tekstas, kurio po dalį parengė kiekvienas Kosulio darbo grupės narys.

Kvėpavimo takų infekcijos gydymo strategija sergant cistine fibroze

Kęstutis Malakauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: cistinė fibrozė, kvėpavimo takų infekcija, gydymas antibiotikais.

Santrauka. Straipsnyje trumpai aptariami pagrindiniai kvėpavimo takų patogenai sergant cistine fibroze, gydymas antibiotikais apimant infekcijos profilaktiką, ankstyvąją infekcijos eradikaciją, lėtinės infekcijos slopinimą ir infekcinių paūmėjimų gydymą.

ĮVADAS

Lėtinės kvėpavimo takų infekcijos sukeltas plaučių pažeidimas – viena svarbiausių cistine fibroze sergančių asmenų ligotumo ir mirštamumo priežasčių. Kad būtų išlaikyta stabili plaučių funkcija ir gera gyvenimo kokybė, sumažintas cistinės fibrozės infekcinių paūmėjimų dažnumas, reikalingi dažni ir intensyvūs gydymo antibiotikais kursai. *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) yra pagrindinis ir sunkiausių padarinius lemiantis bakterinis patogenas. Taigi šios infekcijos gydymo uždaviniai – ankstyva *P. aeruginosa* infekcijos eradikacija (pašalinimas) ir lėtinės *P. aeruginosa* infekcijos slopinimas. Sėkmingas kvėpavimo takų infekcijos gydymas kartu su kitomis kompleksinėmis gydymosiomis priemonėmis lėmė tai, kad cistinės fibrozės ligonių gyvenimo trukmės mediana gerokai pailgėjo – nuo 14 m. (1969 m.) iki 40 m. (2010 m.).

Manoma, kad cistine fibroze sergantys asmenys gimsta turėdami neinfekuotus kvėpavimo takus, o oportunistinės patogeninės bakterijos į apatinius kvėpavimo takus patenka iš aplinkos, dėl sutrikusio vietinio imuniteto juos kolonizuoja ir sukelia lėtinį uždegimą. Dažniausiai pasitaikanti bakterijos yra *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Haemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*), *Achromobacter xylosoxidans* (*A. xylosoxidans*) ir *Burkholderia cepacia*. Lėtinė infekcija sukelia ilgalaikį uždegimą, kuris sąlygoja plaučių audinio

pažeidimą ir destrukciją, pasireiškiančią plaučių funkcijos išnykimu.

Pagal bronchų sekreto pasėlio rezultatus kvėpavimo takų infekcija gali būti apibūdinama taip:

- Lėtinė infekcija (angl. *chronic infection*) – dominantis patogenas išaugo daugiau nei 50 proc. bronchų sekreto pasėlių per pastaruosius 12 mėn.
- Epizodinė infekcija (angl. *intermittent infection*) – dominantis patogenas išaugo mažiau nei 50 proc. bronchų sekreto pasėlių per pastaruosius 12 mėn.
- Nėra infekcijos (angl. *free of infection*) – per pastaruosius 12 mėn. dominantis patogenas nė karto neišaugo, nors anksčiau kvėpavimo takai buvo juo užsikrėtę.
- Niekada nebuvo infekcijos (angl. *never infected*) – dominantis patogenas niekada nebuvo išskirtas.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

P. aeruginosa eradikacija

P. aeruginosa į kvėpavimo takus dažniausiai yra įkvepiama ir gali laikinai infekuoti 10–50 proc. visų sergančių cistine fibroze. Daliai ligonių patogenas iš kvėpavimo takų pasišalina savaime, t. y. bronchų sekreto pasėliai tampa neigiami, bet daugeliui *P. aeruginosa* infekcija/kolonizacija persistuoja. Įrodyta, kad ankstyvos *P. aeruginosa* infekcijos/kolonizacijos intensyvus gydymas antibiotikais sergant cistine fibroze yra veiksmingas: patogenas

dažnai išnaikinamas, kvėpavimo takai ilgiau išbūna neužsikrėtę *P. aeruginosa*. Taigi, esant ankstyvai *P. aeruginosa* infekcijai ar kolonizacijai, rekomenduojama skirti eradikacinį gydymą antibiotikais (1 pav.), bet iki šiol nėra tikslių gydymo rekomendacijų, kaip veiksmingai *P. aeruginosa* išnaikinti. Įvairių antipseudomoninių antibiotikų derinių ir vaistų formų (geriamųjų, inhaliuojamųjų, intraveninių) veiksmingumas yra panašus – *P. aeruginosa* eradikacija būna sėkminga vidutiniškai 80 proc. atvejų. *P. aeruginosa* eradikacijai antibiotikus ir jų vartojimo formas reikėtų rinktis atsižvelgiant į galimą šalutinį poveikį bei vaistų prieinamumą. Kaip *P. aeruginosa* eradikacijos strategiją galima rekomenduoti inhaliuojamojo tobramicino 28 d. kursą.

Lėtinės *P. aeruginosa* infekcijos gydymas

Nors eradikacinis *P. aeruginosa* gydymas padėjo sumažinti šios infekcijos dažnumą vaikams, suaugusiems pacientams *P. aeruginosa* tebėra vyraujantis patogenas (2 pav.). Lėtinės *P. aeruginosa* infekcijos gydymui (slopinimui) vartojami inhaliuojamieji antibiotikai: aminoglikozido tobramicinas, polimiksino derivatas kolistinas, monobaktamas aztreonamas. Tyrimų rezultatai rodo, kad inhaliuojamieji antibiotikai yra saugūs ir jų klinikinė nauda pranoksta galimą riziką. Kitų inhaliuojamųjų antibiotikų (liposominio amikacino, ciprofloksacino, levofloksacino, fosfomicino/tobramicino) klinikinis veiksmingumas dar tiriamas.

Lėtinei *P. aeruginosa* infekcijai gydyti rekomenduojamas ilgalaikis inhaliuojamojo tobramicino vartojimas 4 savaitių kursais darant 4 savaitių pertraukas (jos daromos, kad būtų išvengta bakterijų atsparumo) arba nepertraukiamas kolistino vartojimas. Pacientams, kuriems kartojasi cistinės fibrozės paūmėjimai arba sparčiai blogėja plaučių funkcija, gali būti skiriamas pakaitinis (kas 4 sav.) gydymas dviem inhaliuojamaisiais antibiotikais, pvz., tobramicinu ir kolistinu.

Lėtinės *P. aeruginosa* infekcijos paūmėjimo gydymas

Lėtinei *P. aeruginosa* infekcijai paūmėjus, paprastai skiriamas kursas intraveninių antipseudomoninių antibiotikų, kad ligonis būtų apsaugotas nuo plaučių funkcijos pablogėjimo bei prailgintas laikas iki kito ligos paūmėjimo. Inhaliuojamųjų antibiotikų klinikinis veiksmingumas gydant lėtinės *P. aeruginosa* infekcijos paūmėjimą, nei vartojamų vienu, nei kartu su intraveniniais antibiotikais, nėra įrodytas. Tačiau inhaliuojamųjų antibiotikų, pvz., tobramicino, skyrimas gali būti svarstomas, kai sisteminio poveikio vaistai dėl šalutinio poveikio tampa nepriimtini, pvz., esant inkstų nepakankamumui. Gydymo antibiotikais kursas paprastai tęsiamas 10–14 dienų, jo trukmė labiau priklauso nuo klinikinės paūmėjimo eigos, o ne mikrobiologinių tyrimų rezultatų. Rekomenduojama gydymą tęsti iki išnyks paūmėjimo simptomai ir atsitaitys plaučių funkcija, bet neviršijant 3 savaitių (esant daugeliui vaistų atspariai *P. aeruginosa*, gydymo trukmė gali būti ir ilgesnė).

Pacientams, kuriems buvo nustatyta nauja *P. aeruginosa* infekcija ir taikytas eradikacinis gydymas, veiksmingumui

įvertinti bronchų sekreto pasėlis atliktinas praėjus 2–4 sav. po gydymo, toliau mikrobiologiniai tyrimai kartojami kas 3 mėn. Reguliariai daryti bronchų sekreto mikrobiologinius tyrimus tikslinga ir lėtinę *P. aeruginosa* infekciją turintiems pacientams, ypač kuriems taikomas slopinamasis gydymas ar kartojantis ligos paūmėjimams. Reguliarūs serologiniai *P. aeruginosa* antikūnų tyrimai nerekomenduojami.

Antibiotikų jautrumą mikrobiologiniais tyrimais naudinga įvertinti įtariant *P. aeruginosa* dauginį atsparumą vaistams, identifikavus naują *P. aeruginosa* padermę, dėl nepakankamo veiksmingumo keičiant gydymą antibiotikais. *In vitro* nustatytas patogeno atsparumas vartojamam antibiotikui nėra prielaida keisti antibiotiką, jei pasireiškia gydymo klinikinis efektas.

Profilaktinis cistine fibroze sergančių ligonių gydymas antipseudomoniniais antibiotikais nepadeda ateityje išvengti *P. aeruginosa* infekcijos, todėl nėra rekomenduojamas.

KITŲ BAKTERINIŲ PATOGENŲ INFEKCIJŲ GYDYMAS

Staphylococcus aureus

S. aureus yra anksti ir dažnai nustatomas kvėpavimo takų patogenas, tikėtina, susijęs su vėliau prisidedančia *P. aeruginosa* infekcija. Kai kuriose šalyse, pvz., Jungtinėje Karalystėje, rekomenduojamas profilaktinis *S. aureus* infekcijos gydymas. Tačiau, lyginant su profilaktiškai negydytais ligoniais, ilgametis profilaktinis gydymas antistafilokokiniais vaistais klinikinio požiūriu nebuvo naudingas. Todėl jis, ypač suaugusiems, nerekomenduojamas.

Meticilinui atsparus *S. aureus* lemia sunkesnę cistinės fibrozės eigą, o jo paplitimas per pastaruosius dešimtmečius didėja. Meticilinui atspariu *S. aureus* užsikrėtę pacientai dažniau hospitalizuojami, o dažniau užsikrečia turintieji F508del mutaciją, bronhektazių. Meticilinui atsparaus *S. aureus* infekcijos dažnumas sergant cistine fibroze yra panašus kaip visuomenėje. Todėl manoma, kad skirtingas šios bakterijos pasireiškimas įvairiose šalyse nepriklauso nuo skirtingų meticilinui atsparaus *S. aureus* gydymo strategijų.

Stenotrophomonas maltophilia,

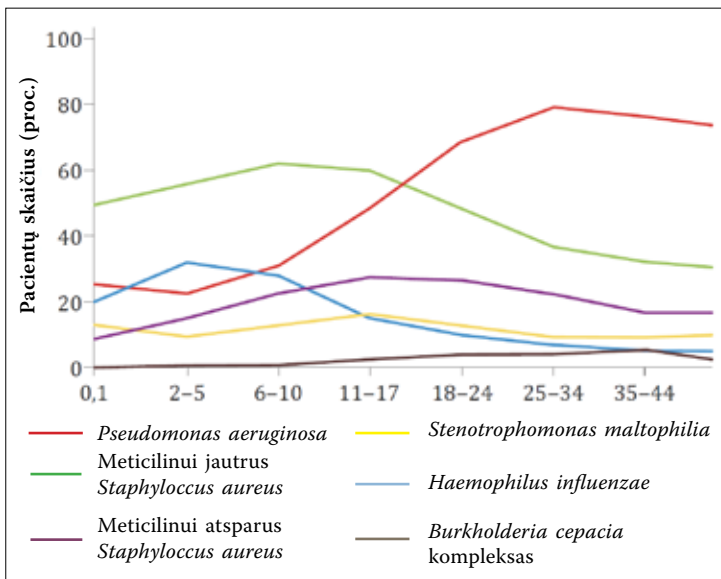
Achromobacter xylosoxidans

S. maltophilia infekcijos dažnumas, įvairių cistinės fibrozės centrų duomenimis, yra skirtingas, o klinikinė infekcijos reikšmė lieka neaiški. Lėtinė *S. maltophilia* infekcija susijusi su dažnesniais cistinės fibrozės paūmėjimais, bet neskatina sparčiau blogėti plaučių funkcijos. Taigi paprastai gydoma lėtinė *S. maltophilia* infekcija, pasireiškianti klinikinio ligonio būklės blogėjimu.

Kol kas mažai žinoma apie *A. xylosoxidans* klinikinę reikšmę, todėl nėra rekomendacijų, kada ir kaip gydyti šią infekciją.

Burkholderia cepacia komplekso padermės

Burkholderia cepacia kompleksas – tai grupė septyniolikos artimai susijusių bakterinių padermių. *Burkholderia*



1 pav. Dažniausiai nustatomi kvėpavimo takų patogenai pagal cistine fibroze sergančių ligonių amžių

cepacia komplekso infekcija būdinga sergant cistine fibroze, o dažniausios bakterijos yra *B. cenocepacia*, *B. multivorans* ir *B. dolosa*. Nors aiškių rekomendacijų nėra, tikslinga taikyti *Burkholderia cepacia* komplekso eradikacinį gydymą, o lėtinei infekcijai paūmėjus – gydymą kelių antibiotikų deriniu.

Ne tuberkuliozės mikobakterijos

M. aviumintracellulare kompleksas, *M. chelonae* ir *M. abscessus* kompleksas dažniausiai nustatomi vyresniems cistine fibroze sergantiems pacientams. Ne tuberkuliozės mikobakterijų infekcija sukelia spartų klinikinės ligos eigos blogėjimą. Todėl, kai cistinės fibrozės eiga blogėja, o kitų, kartu nustatytų, mikroorganizmų infekcijų antibakterinis gydymas neveiksmingas, reikia gydyti šią infekciją. Ne tuberkuliozės mikobakterijų infekcijos gydymas sudėtingas: antibiotikais turi būti gydoma intensyviai ir ilgai. Tačiau kol kas visuotinai priimtoms veiksmingos gydymo strategijos nėra.

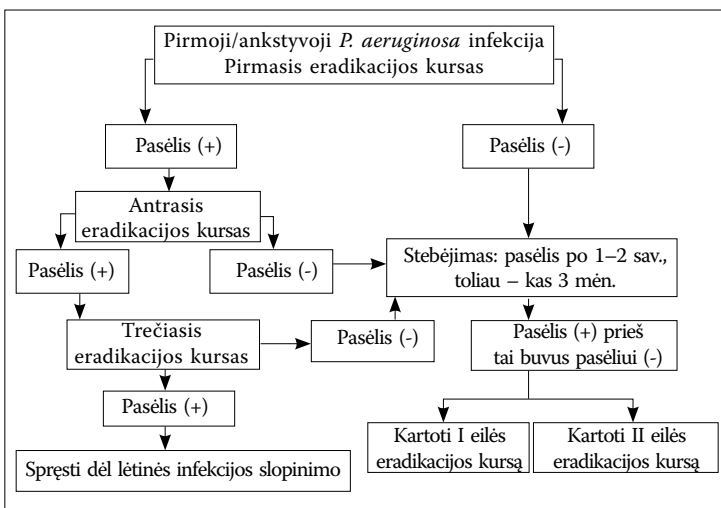
Ilgalaikis makrolido azitromicino vartojimas, gydant lėtinę *P. aeruginosa* infekciją, gali sąlygoti mikobakterijų atsparumą. Todėl azitromicinas neskirtinas esant ne tuberkuliozės mikobakterijų infekcijai (nors klinikiniuose tyrimuose neįrodyta, kad makrolidai gali padidinti ne tuberkuliozės mikobakterijų infekcijos riziką).

Anaerobiniai patogenai

Anaerobinių bakterijų klinikinė reikšmė neaiški. Anaerobiniai patogenai būdingesni jaunesniems asmenims ir turintiems geresnę plaučių funkciją. Manoma, kad *Prevotella intermedia* gali sukelti kvėpavimo takų pažeidimą. Rekomendacijų, kada pradėti ir kaip gydyti anaerobinių patogenų infekciją, nėra.

Aspergillus fumigatus

Aspergillus fumigatus plitimas susijęs su inhaliuojamųjų antibiotikų vartojimu. *Aspergillus fumigatus* gali sukelti endobronchinę infekciją ar alerginę bronchopulmoninę aspergiliozę. Esant *Aspergillus fumigatus* infekcijai, skiriamas gydymas sisteminio poveikio vaistais nuo grybelių.



2 pav. Pseudomonas aeruginosa infekcijos eradikacinio gydymo antibiotikais algoritmas

LITERATŪRA

- Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS; Consensus Study Group. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. J Cyst Fibros 2012; 11: 461–79.
- Flume P, Mogayzel P, Robinson K, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Treatment of pulmonary exacerbations. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 802–8.
- Hauser AR, Jain M, Bar-Meir M, et al. Clinical significance of microbial infection and adaptation in cystic fibrosis. Clin Microbiol Rev 2011; 24: 29–70.
- Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 680–9.
- Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. Antibiotic treatment for cystic fibrosis. 3rd Edition, 2009.
- Schelstraete P, Haerynck F, Van daele S, et al. Eradication therapy for Pseudomonas aeruginosa colonization episodes in cystic fibrosis patients not chronically colonized by P. aeruginosa. J Cyst Fibros 2013; 12: 1–8.

MANAGEMENT OF AIRWAY INFECTION IN CYSTIC FIBROSIS

KĘSTUTIS MALAKAUSKAS

LUHS MA DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY

Keywords: cystic fibrosis, airway infection, antibiotic therapy.

Summary. In this review shortly are presented the major pathogens in cystic fibrosis, antibiotic therapy including prophylaxis against infection, eradication of early infection, suppression of chronic infection, and the treatment of infective exacerbations.



Lietuvos
sveikatos mokslų
universitetas



Lietuvos
mokslo
taryba

Sėkmingai tęsiamas Lietuvos mokslo tarybos finansuojamas Nacionalinės mokslo programos „Lėtinės neinfekcinės ligos“ projektas „Th9 limfocitų raiškos ir eozinofilų aktyvumo reikšmė prognozuojant alerginių kvėpavimo ligų eigą“

Per pastaruosius du dešimtmečius visame pasaulyje, taip pat ir Lietuvoje, ženkliai padaugėjo alerginėmis kvėpavimo takų ligomis sergančių asmenų. Alerginės ligos blogina pacientų gyvenimo kokybę, o kartais sukelia ir mirtį. Nepaisant intensyvių alerginių kvėpavimo ligų mechanizmų tyrimų, iki šiol detali šių ligų patogenezė nežinoma. Kadangi alerginėms ligoms būdingas sistemiskumas bei daugialypė patogenezė, aktualu tirti įvairias uždegimo ląsteles ir jų biologines savybes bei vertinti galimas ląstelių tarpusavio sąveikas esant alerginėms ligoms.

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinikos mokslininkų grupė: prof. K. Malakauskas, dr. J. Jeroch, dokt. D. Hoppenot, dokt. I. Bajoriūnienė, dokt. S. Lavinskienė, vadovaujama prof. R. Sakalausko, nuo 2012-07-01 vykdo Lietuvos mokslo tarybos finansuojamą Nacionalinės mokslo programos „Lėtinės neinfekcinės ligos“ projektą „Th9 limfocitų raiškos ir eozinofilų aktyvumo reikšmė prognozuojant alerginių kvėpavimo ligų eigą“ (finansavimo sutarties numeris LIG-08/2012). Šiame projekte daugiausiai dėmesio skiriama svarbioms alerginių kvėpavimo ligų patogenezėje dalyvaujančioms ląstelėms: devinto tipo T limfocitui pagalbininkui (Th9 limfocitui) bei pagrindinei alerginio uždegimo ląstelei eozinofilui.

Alerginių kvėpavimo ligų pagrindas – lėtinis neinfekcinis kvėpavimo takų uždegimas. Neseniai atsirado mokslinių duomenų apie naują, alerginių kvėpavimo ligų uždegimo patogenezėje dalyvaujančią ląstelę – Th9, priklausančią T limfocitų pogrupiui. Th9 limfocitas rastas vykdant eksperimentinius tyrimus su graužikais [Veldhoen M. ir kt. 2008; Dardalhon V. ir kt. 2008]. Vėliau ši ląstelė atrasta ir žmogaus organizme [Putheti P. ir kt., 2010], tačiau iki šiol Th9 ląstelės vaidmuo menkai ištirtas. Manoma, kad Th9 limfocitas yra pagrindinė interleukino 9 (IL-9) gamintoja [Vock K. ir kt. 2010]. Nustatyta, kad IL-9 kartu su IL-5 skatina eozinofilų brendimą bei lėtiną jų apoptozę, taip prailgina eozinofilų išgyvenamumą [Boxall C.B. ir kt. 2006]. Th9 limfocitas gamina ir mažą kiekį IL-10. IL-10 priklauso uždegimą slopinančių interleukinų grupei – slopina antigeno sukeltą eozinofilinį uždegimą kvėpavimo takuose [Chi-Ling Fu ir kt. 2006]. Labai tikė-

tina, kad Th9 limfocitas yra svarbus alerginių kvėpavimo takų ligų patogenezėje, tačiau tiek šios ląstelės raiška, tiek gaminami citokinai ir sąsajos su kitomis uždegimo ląstelėmis daugiausia tirti tik gyvūnų modeliuose. Eozinofilai yra svarbi alerginių kvėpavimo ligų patogenezės ląstelinė grandis. Nors tiriant eozinofilus atlikta nemažai tyrimų, visgi nėra išsamiai ir kompleksiškai įvertintos eozinofilų funkcijos: apoptozė, reaktyviųjų deguonies formų susidarymas, migracija, adhezija, degranuliacija. Apie Th9 limfocitų ir eozinofilų tarpusavio sąveiką ir įtakos turinčius molekulinis žymenis duomenų nėra. Norint dar geriau suprasti alerginių kvėpavimo ligų raidą, jų patogenezėje dalyvaujančių ląstelių funkcijas ir tarpusavio ryšius, reikalingi tęstiniai tyrimai. Todėl šio projekto tikslas – nustatyti Th9 limfocitų raiškos bei eozinofilų aktyvumo ir juos veikiančių molekulinis žymenų patofiziologinę reikšmę sergant alerginėmis kvėpavimo ligomis (alerginis rinitas, alerginė astma).

Pirminiai tyrimo rezultatai apibendrinti ir pristatyti konferencijose: 2013 metų gegužės 3 dieną mokslinis stendinis pranešimas „Periferinio kraujo Th9 limfocitų pokyčiai sergančiųjų alerginėmis kvėpavimo takų ligomis po bronchų provokacinio mėginio su specifiniu alergenu“ pristatytas Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos konferencijoje „Pulmonologija, alergologija ir klinikinė imunologija 2013“, 2013 metų liepos 4 dieną LSMU Pulmonologijos ir imunologijos klinikos organizuotame tarptautiniame seminare „Lėtinių obstrukcinių plaučių ligų genetiniai ir uždegimo žymenys“, dalyvaujant kolegoms iš Taivano Tzu Chi universiteto prof. Jiu-Yao Wang ir prof. Lawrence Wu, pristatytas žodinis mokslinis pranešimas anglų kalba „Th9 limfocitai ir eozinofilai sergant astma“. Preliminariais tyrimo duomenimis, sergantiems alerginėmis kvėpavimo takų ligomis po bronchų provokacijos specifiniu alergenu Th9 limfocitų kiekis periferiniame kraujyje padidėja, o eozinofilų apoptozė susilpnėja.

Igyvendinus šį mokslinį projektą, tikimasi, kad mokslinių tyrimų rezultatais bus galima prisidėti prie naujų žinių apie alerginių kvėpavimo takų išsivystymo mechanizmus bei numatyti patogenezinio gydymo taikymo prielaidas.

Kvėpavimo takų infekcijos radiologinė diagnostika

Laima Dobrovolskienė, Mindaugas Stražinskas

LSMU MA Radiologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: kvėpavimo takų infekcija, radiologinė diagnostika.

Santrauka. Kvėpavimo takų infekcijos klinikiniai požymiai, kaip antai kosulys, skrepliavimas, karščiavimas, gali pasireikšti sergant įvairioms kvėpavimo sistemos ligoms bei imituoti kitos kilmės plaučių ligas, pvz., navikinį procesą. Įtariant kvėpavimo takų infekciją, krūtinės ląstos rentgenografija yra pirmos eilės radiologinis tyrimo metodas. Tačiau, kai klinikiniai simptomai nelengvėja ar ligonio būklė pablogėja, o pradinis radiologinis vaizdas kartojant rentgenogramą lieka neaiškus ar pokyčiai išplitę, būtina atlikti krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją (KT). Kai jonizuojančiąja spinduliuote pagrįsto KT tyrimo daryti negalima, pvz., nėščiosioms pacientėms arba ligojams, alergiškiems jodo kontrastinėms medžiagoms, gali būti atliekama nekenksminga magnetinio rezonanso tomografija (MRT). Ji suteikia tą pačią informaciją kaip ir KT. Sluoksniniai radiologiniai tyrimo metodai (KT ir MRT) gydytojui klinikistui suteikia papildomas vertingas informacijas apie plaučių infekcinio pažeidimo lokalizaciją ir išplitimą, apie gretimų ligų foną ir predisponuojančius veiksnius, padeda diagnozuoti komplikacijas ir stebėti ligonio būklę gydant ir po gydymo. Radiologiniuose vaizduose dauguma bakterinės kvėpavimo takų infekcijos požymių yra panašūs ir netipiniai, todėl jų vertė nedidelė. Vis dėlto yra keletas specifinių radiologinių požymių (TBC, virusinė ar grybelinė infekcija), rodančių proceso kilmę, išplitimą ir komplikacijas.

APŽVALGA

Kvėpavimo takų infekcijos klinikiniai požymiai, kaip antai kosulys, skrepliavimas, karščiavimas, gali pasireikšti sergant įvairioms kvėpavimo sistemos ligoms bei imituoti kitos kilmės plaučių ligas, pvz., navikinį procesą. Įtariant kvėpavimo takų infekciją, krūtinės ląstos rentgenografija yra pirmos eilės radiologinis tyrimo metodas. Tačiau kai klinikiniai simptomai nelengvėja ar ligonio būklė pablogėja, o pradinis radiologinis vaizdas kartojant rentgenogramą lieka neaiškus ar pokyčiai išplitę, būtina atlikti krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją (KT). Jei jonizuojančiąja spinduliuote pagrįsto KT tyrimo daryti negalima, pvz., nėščiosioms pacientėms arba ligojams, alergiškiems jodo kontrastinėms medžiagoms, gali būti atliekama nekenksminga magnetinio rezonanso tomografija (MRT). Ji suteikia tą pačią informaciją kaip ir KT. Pagrindinis šio metodo trūkumas – nematyti kalcinatų: jie susilieja su sveika labai žemo signalo plaučių parenchima. Svarbiausias MRT pranašumas – kvėpavimo takų infekcijos požymiai, kaip padidėjusio signalo infiltracijos zonos tamsioje nepakitusioje parenchimoje ar uždegimo pakyčiai tarpuplaučio limfmazgiuose, išryškėja labai anksti ir kinta greičiau nei kitų radiologinių tyrimų vaizduose. Ši savybė pagrįsta minimalaus protonų kiekio padidėjimu ir aukštesnio signalo (SI) fiksavimu atsiradus eksudacijai [2, 3]. Sluoksniniai radiologiniai tyrimo metodai (KT ir MRT) gydytojui klinikistui suteikia

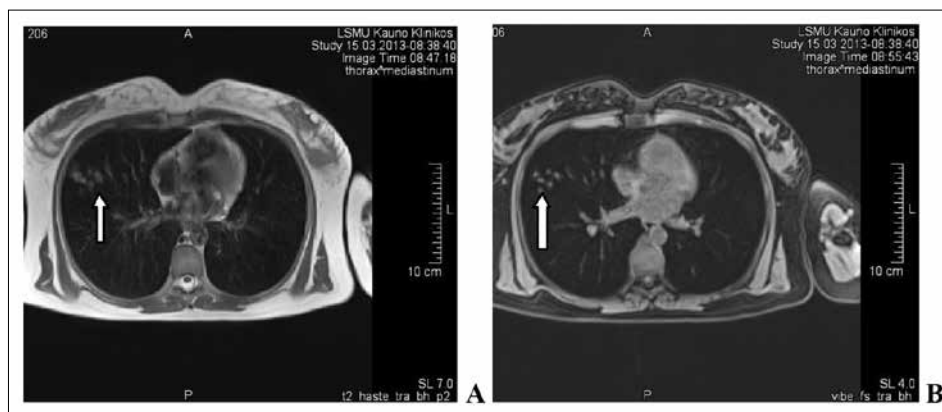
papildomas vertingas informacijas apie plaučių infekcinio pažeidimo lokalizaciją ir išplitimą, apie gretimų ligų foną bei kvėpavimo takų infekciją nulemiančius veiksnius, padeda diagnozuoti komplikacijas ir stebėti ligonio būklę gydant ir po gydymo. MRT naudinga, kai reikia pakeisti paprastą rentgeninį tyrimą ar KT, kad būtų išvengta per didelės jonizuojančiosios spinduliuotės tais atvejais, kai tyrimą būtina dažnai kartoti ar atliekant mokslinius tyrimus.

2010 metais įvykus Europos radiologų kongresui (angl. *European Congress of Radiology (ECR)*), Europos krūtinės vaizdų draugijos (angl. *European Society of Thoracic Imaging (ESTI)*) suvažiavimui bei Vokietijos rentgeno asociacijos (angl. *German Roentgen Society (DRG)*) suvažiavimui, buvo pasiūlyta sudaryti ekspertų darbo grupę, kuri parengtų vienodus plaučių MRT tyrimo protokolus, nustatytų tikslias tyrimo indikacijas bei aptartų tolesnį plaučių MRT tyrimo plėtojimą [4, 5]. Ekspertų darbo grupė išnagrinėjo plaučių MRT taikymą urgentinių būklių atvejais, kai būtina maksimaliai sutrumpinti tyrimo laiką ir taip sudaryti sąlygas įterpti skubų MRT tyrimą į kasdienį darbą. Atsižvelgdama į šias problemas, darbo grupė nustatė bazinį plaučių ir tarpuplaučio skenavimo protokolą, kurio trukmė apie 15 minučių, jei reikia papildomo tyrimo su intravenine kontrastine medžiaga – 20–30 minučių, ligonis turi sulaukyti kvėpavimą apie 20 sekundžių [5]. Radiologiniuose vaizduose, ypač rentgenogramose, dauguma bakterinės kvėpavimo takų infekcijos požymių (pvz., židininė infiltracija, parenchimos konsoli-

dacija ir kt.) dažniausiai esti panašūs ir netipiniai, todėl jų vertė nedidelė. Tačiau aukštos skiriamosios gebos plonų sluoksnių KT vaizduose vizualizuojami smulkiausi antrinės plaučių skiltelės elementai, todėl yra keletas radiologinių specifinių požymių (TBC, virusinė ar grybinė infekcija), rodančių proceso kilmę, išplitimą ir komplikacijas [1, 6]. Radiologinių požymių deriniai labai priklauso nuo plaučių antrinės skiltelės centrinės ar periferinės dalies pažeidimo. Todėl norint kuo tiksliau radiologiniuose vaizduose atskirti kvėpavimo takų infekcijos požymius, būtina atsižvelgti į kvėpavimo takų infekcijos išplitimo kelią [1, 7].

RADIOLOGINIAI BRONCHAIS PLINTANČIOS KVĖPAVIMO TAKŲ INFEKCIJOS POŽYMAI

Didelės skiriamosios gebos 1–2 mm KT skerspjūviuose esant įvairioms bakterinėms kvėpavimo takų infekcijoms gali būti židininė centrilobulinė infiltracija, sprogančių pumpurų šakelės požymis, skilties infiltracija ir sustorėjęs tarpuskiltinis plyšys, konsoliduoto ploto antrinės oro bronchogramos (1 pav.). Židininė centrilobulinė infiltracija ir sprogančių pumpurų šakelės požymis išryškėja plaučių periferijoje, kai plaučių antrinių skiltelių centrinėse dalyse formuojasi židiniai ir išplinta peribronchialiai pagal dichotominį šakojimąsi. Šis požymis atspindi išsiplėtusias bronchioles, kurios yra prisipildžiusios gleivių, pūlių ar skysto turinio. Požymis būdingas sergant astma ir lėtine obstrukcine plaučių liga, esant aspiracijai, cistinei fibrozei, difuziniam infekciniam bronchiolitui, taip pat endobronchialiam TBC išplitimui. Skiltinės pneumonijos atveju radiologiniuose vaizduose be tipiškos skilties konsolidacijos išryškėja padidėjęs tarpuskiltinis plyšys – tūrinė eksudato sanakaupa tarpuskiltiniame plyšyje. Atsiradus mažo skysto tankio infiltraciniais pokyčiams, būtina įtarti kvėpavimo takų infekcijos komplikacijas: parenchimos supuraciją, nekrozę, empiemą (2 A, B, C, D pav.). KT vaizduose kartais galima išskirti ir peribronchinius apvalius uždegimo infiltratus su nutrūkstančiomis oro bronchogramomis. Išsivysčius atelektazei, ypač apvaliems infiltratams su



1 A ir B pav. 27 m. pacientei MRT bekontrastis tyrimas atliktas nėštumo metu įtariant TBC paūmėjimą

A. T2/HASTE seka, ašinė plokštuma, balta rodykle pažymėti neryškių ribų smulkūs dešiniojo plaučio židiniai.
B. T1/VIBE seka slopinant riebalus, be intraveninės paramagnetinės kontrastinės medžiagos, balta rodykle pažymėti 4–5 mm skersmens židiniai, išryškėję dešiniajame plautyje.

nutrūkstančiomis oro bronchogramomis, reikia atskirti nuo navikinių darinių. Kai infiltrato dėl aplinkinės atelektazės ribos neaiškios, diferencijuojant galima atlikus MRT pagal skirtingą uždegimo ir navikinės infiltracijos signalo intensyvumą bei difuzijos koeficientą (3 pav. A, B) [2, 4, 5].

RADIOLOGINIAI KRAUJU PLINTANČIOS KVĖPAVIMO TAKŲ INFEKCIJOS POŽYMAI

Dažniausia yra miliarinė diseminacija, kuri būdinga TBC infekcijai, ypač šiais atvejais: esant imunosupresijos būklei, kai kurioms grybelių infekcijoms agranulocitozės fone, difuzinei diseminacijai su matinio stiklo pagrindu – virusinei infekcijai. Kai yra toks radiologinių požymių derinys, infekciją visada reikia atskirti nuo vaskulito, limfangitinės karcinomatozės. Jei radiologiniuose vaizduose išryškėja prie infiltrato prienanti sustorėjusi kraujagyslė, vaizdas turi būti atskiriamas nuo granulomos, aspergilomos, metastazinių pokyčių, arterinės veninės malformacijos [1, 8].

RADIOLOGINIAI KVĖPAVIMO TAKŲ INFEKCIJOS POŽYMAI, PRIKLAUSANTYS NUO SPECIFINIO SUKĖLĖJO

Tuberkuliozė

Tuberkuliozės mikobakterinė infekcija radiologiniuose vaizduose pasireiškia dvejopai: pirminė – netaisyklingu viršūniniu periferiniu infiltratu su tarpuplaučio limfadenopatija; antrinė –

miliarine ar smulkiažidinine diseminacija, dantytų kontūrų peribronchialiais infiltratais, sprogančių šakelės pumpurų pobūdžio židinine infiltracija, granuliomomis ir kavernomis, fibroze ir randiniais parenchimos pokyčiais, tarpuplaučio limfmazgių kalcifikacija, pleuritu. Krūtinės ląstos rentgenogramose aptikus periferinę tuberkuliozę, ovalų apie 1–4 cm darinį, būtina ją atskirti nuo navikinio proceso. KT vaizduose nesukalkėjusiai periferinei tuberkuliozei būdinga ryški didesnė nei 20 Hounsfieldo vienetų (Hv) intraveninės kontrastinės medžiagos sanakaupa pagal periferinį kraštą, centrinė kazeozinė nekrozė, atitinkanti mažą tankį, kartais su riebalų tankio (-50-150 Hv) intarpais. Apie 80 proc. atvejų tuberkulioza būna susijusi su satelitiniais plaučių parenchimos židiniiais, kurie vėliau sukalkėja ir nekinata. MRT vaizdų pagrindinėse sekose (VIBE, T2, DWI) tuberkulioza yra aukštesnio negu krūtinės sienos raumenys SI, MRT difuzijos (DWI) sekoje pasižymi vidutiniškai aukštu SI keliant difuzijos b reikšmes ir apie $1,5\text{--}2,0 \times 10^{-3}$ ADC koeficientu. Tuo tarpu periferiniam navikui būdingas nevienalytis viso darinio kontrastinės medžiagos kaupimasis KT iki 15 Hv, MRT difuzijos sekoje ADC koeficientas svyruoja tarp $0,8$ ir $1,3 \times 10^{-3}$ [2, 4]. Sukalkėjusi tuberkulioza pasižymi aukšto tankio (+90+120 Hv) centrine dalimi KT vaizduose, nekaupta kontrastinės medžiagos, susijusi su aplinkiniais randiniais linijiniais, dantytais parenchimos pokyčiais. MRT



2 A, B, C, D pav. 48 m. pacientui, sergančiam TBC, rentgenografija ir kontrastinė KT atliktos atskirti TBC paūmėjimą nuo pūlinių komplikacijų ir navikinio proceso

A. Pradinė rentgenograma, balta rodykle pažymėti neryškių ribų smulkūs abiejų plaučių randiniai židiniai. B. Kontrolinė rentgenograma, balta rodykle pažymėtas išryškėjęs kairiojo plaučio periferinis darinys, nekintantis dinamikoje taikant specifinį gydymą. Kontrastinės KT tarpuplaučio (C) ir plautinis (D) langai, rodyklėmis pažymėtos kairiojo plaučio mažo tankio nekrozinės infiltracinės masės.

vaizduose sukalkėjusi tuberkulioza yra žemo SI – neturi protonų, difuzijos sekoje ADC koeficientas žemas – $0,5-0,7 \times 10^{-3}$ (3 A, B pav.). KT vaizduose tuberkuliozės mikobakterinės infekcijos pažeisti tarpuplaučio limfmazgiai būna su centrinėmis mažo tankio sritimis, dažniausiai sąlygotais kazeozinės nekrozės, tačiau mažo tankio tarpai galimi ir esant limfmazgių nekrozei dėl navikinio proceso, histoplazmozės. Piktybinę limfadenopatiją šiuo atveju padeda atskirti bekontrastis MRT difuzijos tyrimas pagal atitinkamą ADC koeficientą difuzijos (DWI) sekoje [5, 9].

Aspergilozė

Dažniausiai pradinėje šios grybinės infekcijos stadijoje atlikus krūtinės ląstos rentgenogramą matomi nespecifiniai dauginiai plaučių parenchimos židiniai ar konsolidacija. Vėliau formuojasi susiliejęs nedideli infiltratai, juose išryškėja oro pjautuvo pobūdžio irimo ertmė, netaisyklingos vidinės granuliacinės, gleivių masės (4 A, B pav.). KT vaizduose diferenciuojant infiltratų kilmę, galima išskirti aplinkinės „matinės aureolės“ požymį su prieinančia kraujagysle. Jam esant, reikia įtarti invazinę angiocentrinę aspergiliozę, kuriai būdingas infekcijos sukėlėjo persistavimas bazinėse membranose [1, 10]. MRT vaizduose invazijos požymiai dėl aplinkinio audinio nekrozės išryškėja anksčiau nei KT ir atvaizduojami infiltratų supančia aukštesnio signalo zona. KT ir MRT vaizduose matoma ir kontrastinės medžiagos sankaupa infiltrato pakraštyje ar susiformavusioje sienelėje. Ertminius infiltratus būtina atskirti nuo plaučių absceso, kuriam būdingesnė taisyklinga ertmė su horizontalia vidine linija ar smulkūs oro burbuliukai bei stora, daug kontrastinės medžiagos kaupianti sienelė. Netaisyklinga ertmė su mukoziniu turiniu gali pasitaikyti ir esant plaučių parenchimos echinokokinei infekcijai. Dažniausias plaučių aspergiliozės požymis radiologiniuose vaizduose – aspergilioma. Rentgenogramose aspergilioma matoma kaip apvalus ar ovalus šešėlis su netaisyklinga ertme.

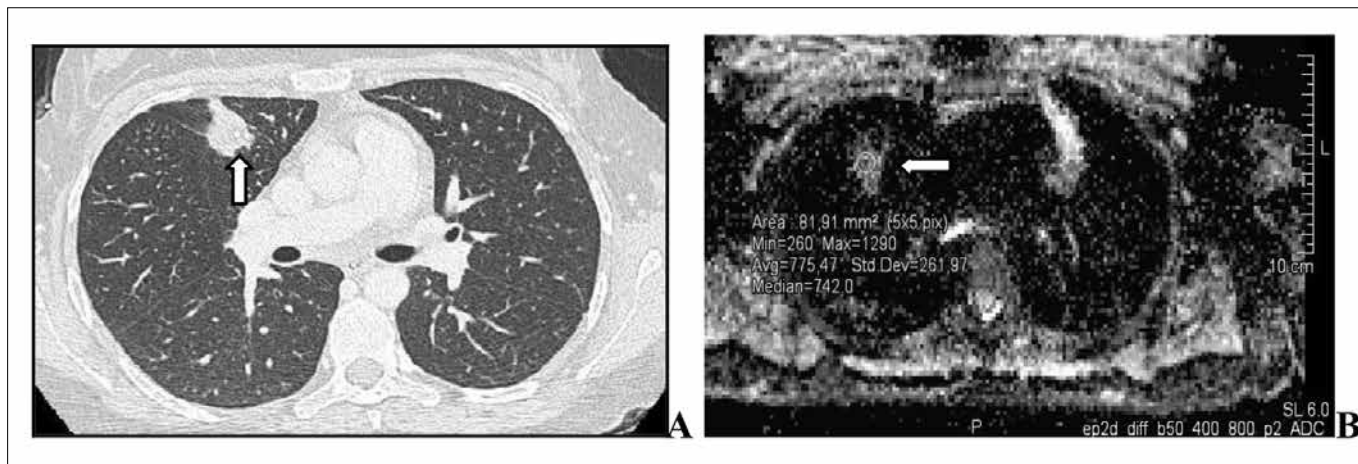
KT vaizduose išryškėja nevienalyčio tankio micetoma, t. y. grybinė granulioma, apsupta oro pjautuvo formos ertmės. Vidinės micetomos masės keičiant ligo padėtį, įkvėpimo ir iškvėpimo fazėse juda – formuoja radiologinį judančio baliono požymį. Aplinkiniame plaučių parenchimos audinyje gali būti nespecifinis uždegimo infiltratas – didesnio tankio zona. KT vaizduose išryškėjus varikozinėms bronchektazėms su mukoziniu turiniu, kurio tankis $+30+35$ Hv, reikia įtarti alerginę bronchopulmoninę aspergiliozę, kuri dažniausiai pasitaiko sergantiems astma ar eozinofilija [1, 10, 11]. MRT bekontrastiniuose vaizduose atlikus nuskaitymą T2 seka per 56 sek. itin gerai atskiriamos oringos ir turinio prisipildžiusios bronchektazės aukšto signalo sienelėmis, todėl ši metodika gali būti taikoma ir vaikams (5 m. ir vyresniems), sergantiems cistine fibroze [4, 5].

Pneumocystis carinii infekcija

Šios infekcijos atveju rentgenogramose parahiliarinėse plaučių srityse matomas retikulinis požymis, KT vaizduose jis dažniausiai traktuojamas kaip retikulonodulinis dėl išskiriamų smulkių židinių. Infekcijai plintant iki alveolių, ryškėja matinio stiklo tipo infiltracijos plotai iki periferinių dalių, konsoliduojasi parenchima, formuojasi vadinamasis netaisyklingo grindinio radiologinis požymis, kurį sukuria nevienodai sustorėjusios tarpuskiltelinės pertvarėlės [1, 6].

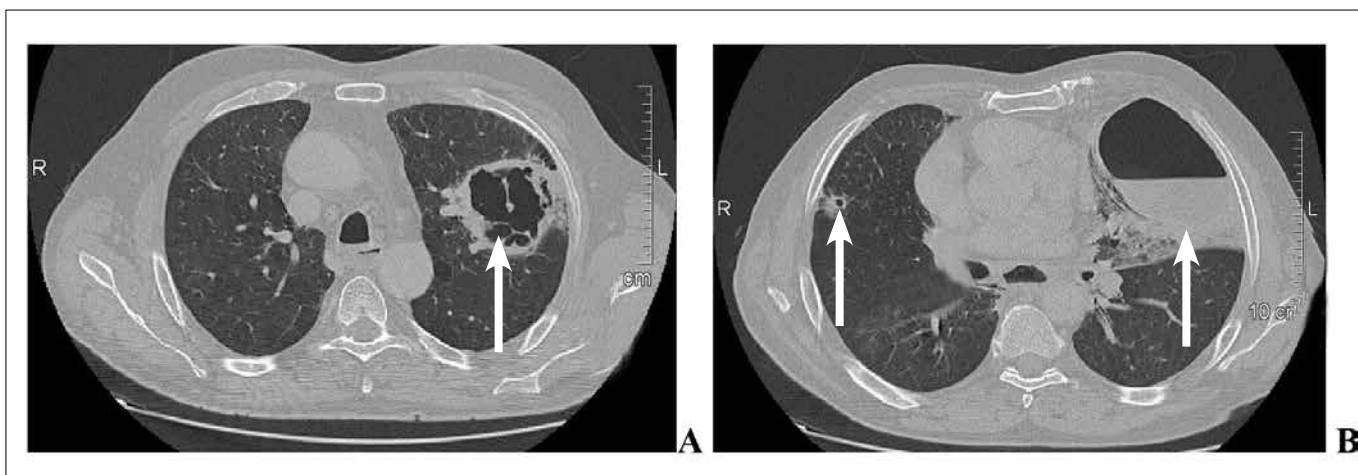
APIBENDRINIMAS

Įvairialypė kvėpavimo takų infekcijos kilmė lemia labai įvairius radiologinius požymius ir jų derinius. Pirmaeilis diagnostikos metodas rentgenografija yra greitas, nedidelės apšvitos, bet jo vaizduose ne visi radiologinės raiškos elementai aiškiai vizualizuojami. Diferencijuojant išplitusias, komplikotas ar specifinio sukėlėjo kvėpavimo takų infekcijas informatyvesnė plonasluoksnė didelės skiriamosios gebos KT. Klinikinėje praktikoje prireikus neinvaziniais tyrimo metodais įvertinti kvėpavimo takų infekcijos išplitimą ir ryšį su kraujagyslinėmis struktūromis ar paneigti navikinius procesus, ypač esant maskuojančiai atelektazei, taikytina difuzinė MRT.



3 A ir B pav. 32 m. pacientei atlikta KT atskirti granuliomą ir periferinį naviką

A. Rodykle pažymėtas dešiniojo plaučio heterogeninio tankio solitarinis periferinis darinys. B. MRT difuzijos ADC žemėlapyje rodykle pažymėta dešiniojo plaučio darinio intereso zona (angl. ROI) – ADC koeficientas $0,77 \times 10^{-3}$ rodo granuliuotus pokyčius.



4 A ir B pav. 51 m. pacientui, sergančiam apsergilioze, atlikta KT įtariant pleuros empiemą

A. Rodykle pažymėtas kairiojo plaučio ertminis darinys su vidinėmis masėmis. B. Ašinis pjūvis su intravenine kontrastine medžiaga, rodyklėmis pažymėta dešiniojo plaučio suirusi micetoma su matinio stiklo aureole ir kairiojo plaučio konsolidacijos zona bei pleuros empiema.

POSSIBILITIES OF RADIOLOGIC DIAGNOSTICS IN RESPIRATORY INFECTION

LAIMA DOBROVOLSKIENĖ, MINDAUGAS STRAŽINSKAS
LUHS MA CLINIC OF RADIOLOGY

Keywords: respiratory infection, radiologic diagnostic.

Summary. The clinical symptoms of respiratory infection such as cough, mucus production, shortness of breath and fever can be covered by different lung diseases and these signs can mimic also other lung diseases – neoplastic process. A chest X-ray is a first chosen step in radiological imaging in patients suspected of a pulmonary infection. Only when symptoms persist or become worse or when the radiological imaging is unclear, a CT or HRCT of the chest will be taken in consideration. When ionizing radiologic CT method is contraindicated, can be performed for pregnant women or patients with allergic reaction to intravenous iodine contrast material no ionizing cross sectional radiologic method – magnetic resonance imaging (MRI) and take the same information like CT. The role of radiological imaging in pulmonary infection is to determine the presence, localization and extent of the infection, to detect predisposal factors, to detect complications and in the follow-up of the infection. The radiological signs of bacterial infection are often not very typical and they have also a limited value in predicting the causal organism. However there are some radiological signs, which are very suggestive in predicting the causal organism (tbc, viral or fungal infection) or in predicting the way of spread of the infection and complications.

LITERATŪRA

1. Van Mieghem IM, De Wever WF, Verschakelen JA. Lung infection in radiology: a summary of frequently depicted signs. *JBR-BTR*. 2005 Mar-Apr;88(2):66-71.
2. Wielpütz M, Kauczor HU. MRI of the lung: state of the art. *Diagn Interv Radiol*. 2012 Jul-Aug; 18(4):344-53.
3. Serra G, Milito C, Mitrevski M, Granata G, Martini H, Pesce AM et al. Lung MRI as a possible alternative to CT scan for patients with primary immune deficiencies and increased radiosensitivity. *Chest* 2011 Dec;140(6):1581-9. doi: 10.1378/chest.10-3147. Epub 2011 May 26.
4. Wild JM, Marshall H, Bock M, Schad LR, Jakob PM, Puderbach M, et al. MRI of the lung (1/3): methods. *Insights Imaging*. 2012 Aug; 3(4): 345-53.
5. Biederer J, Beer M, Hirsch W, Wild J, Fabel M, Puderbach M, et al. MRI of the lung (2/3). Why... when... how? *Insights Imaging*. 2012 Aug; 3(4):355-71.
6. Karplus R, Weinberger M, Zaidenstein R, Goldshtein L, Natif N, Gayer G. The role of readily available clinical, laboratory and radiologic findings in distinguishing a/H1N1/2009 influenza from other causes of acute febrile respiratory illness under pandemic conditions. *Isr Med Assoc J*. 2012 Oct;14(10):613-9.
7. Miller WT, Panosian J. Causes and Imaging Patterns of Tree-in-Bud Opacities. *Chest* 2013 Aug 15. doi: 10.1378/chest.13-1270. [Epub ahead of print].
8. Wang Q, Zhang Z, Shi Y, Jiang Y. Emerging H7N9 Influenza A (Novel Reassortant Avian-Origin) Pneumonia: Radiologic Findings. *Radiology* 2013 Sep;268(3):882-9. doi: 10.1148/radiol.13130988. Epub 2013 Jul 2.
9. Luo MY, Liu L, Lai LS, Dong YX, Liang WW, Qin J. Deepgoing study on intrathoracic tuberculous lymphadenitis in adults using multidetector CT. *Chin Med J (Engl)*. 2010 May 20;123(10):1283-8.
10. Lazovic B, Stajic Z, Putnikovic B. Pulmonary aspergilloma. *Med Arh*. 2012;66(6):420-2.
11. Riscili BP, Wood KL. Noninvasive pulmonary Aspergillus infections. *Clin Chest Med*. 2009 Jun;30(2):315-35, vii. doi: 10.1016/j.ccm.2009.02.008.

Tropinės kvėpavimo takų infekcijos

Birutė Pundziūtė, Marius Žemaitis

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: tropinės infekcijos, bakterinės infekcijos, parazitinės infekcijos, grybinės infekcijos.

Santrauka. Pastaruoju metu daug lietuvių renkasi pažintines keliones į ekonomiškai silpnas Afrikos, Azijos, Pietų bei centrinės Amerikos šalis, kur yra palankios sąlygos gyvuoti įvairiems parazitams ir plisti užkrečiamosioms ligoms. Parsivežtos tropinės infekcijos kliniškai gali pasireikšti po mėnesio ar metų, keliautojui jau sugrįžus namo. Todėl labai svarbu laiku atpažinti ir gydyti „importuotas“ ligas, nes diagnostikos klaidos gali baigtis paciento mirtimi.

Kelionės į įvairias pasaulio šalis tapo neatskiriama šiuolaikinio gyvenimo dalimi. Tūristus traukia balti paplūdimiai, nuotykių egzotiniuose kraštuose. Verslininkai ieško naujų prekybos bei verslo galimybių, darbininkai – geresnių darbo pasiūlymų. Keliautojai į tropines šalis gali susidurti su patologiniais mikroorganizmais, sukeliančiais infekcines ligas, kurių klinikiniai simptomai gali pasireikšti keliautojui sugrįžus namo.

BAKTERINĖS INFEKCIJOS

Melioidozė (*meliodosis*). Sukėlėjas *Burkholderia pseudomallei* yra aerobinė gramneigiama bakterija, randama endeminių šalių dirvožemyje bei vandens telkiniuose. Žmonės užsikrečia susilietę su dirvožemiu bei vandeniu per odos pažeidimus ar oro lašiniu būdu įkvėpę dulkių dalelių. Liga paplitusi Pietryčių Azijoje ir Šiaurės Australijoje.

Inkubacinis laikotarpis gali trukti nuo kelių dienų iki daugelio metų [1]. Kliniškai pacientui gali būti neaiškios kilmės karščiavimas su vietiniais simptomais ar iš karto pasireikšti septicemija. Lokali infekcija gali pasireikšti nekrozinio granulominiu procesu kvėpavimo takuose, kurios simptomai yra karščiavimas, krūtinės skausmas, svorio mažėjimas bei kraujo atkosėjimas, krūtinės ląstos rentgenogramoje matyti mazgas su ertme viršutinėje plaučio skiltyse. Esant septicemijai būdinga aukšta temperatūra bei išplitę poodiniai abscesai, radiologiškai plaučiuose nustatomas miliarinis išplitimas ar dauginių mazginių pažeidimų, abscesų kepenyse bei blužnyje [2].

Gydyti skiriama ceftazidimo, meropenemo, imipenemo, patogeno eradikacijai – trimetoprimo ir sulfametoksazolio derinys bei doksiciklinas.

Bruceliozė (*brucellosis*). Žmonėms bruceliozė sukelia *Brucella abortus*, *B. melitensis*, *B. suis*. Brucelės – gram-

neigiamos kokobakterijos. Žmonės brucelioze užsikrečia vartodami nepasterizuotą pieną ir jo produktus, užterštus brucelėmis, bei įkvėpę bruceliozės sukėlėjų. Ligos sukėlėjai patenka į organizmą per pažeistą odą ar gleivines, tiesioginio sąlyčio su infekuotų gyvulių audiniais ar šlapimu. Liga paplitusi Viduržemio jūros baseine, Centrinėje ir Pietų Amerikoje, Azijoje ir Afrikoje [1].

Vidutiniškai inkubacinis ligos periodas trunka 5–30 dienų. Be sisteminių simptomų, liga gali pasireikšti bronchitu, plaučių uždegimu, hidrotoraksu, mazgais plaučiuose (granuliuomos). Netinkamai gydant gali išsivystyti lėtinė bruceliozė, susiformuoja lėtiniai infekcijos židiniai įvairiuose organuose, pažeidžiami sąnariai, nervai, lyties ir vidaus organai.

Gydoma streptomycinu ir doksiciklinu.

Vidurių šiltinė (*typhus abdominalis*). Sukėlėjas – *Salmonella typhi*, paratifų – *Salmonella Paratyphi* A, B, C. Infekcijos šaltinis – sergantis žmogus. Į sveiko žmogaus organizmą sukėlėjas patenka tik pro burną su užterštu maistu, vandeniu arba per užterštas rankas ir aplinkos daiktus. Infekcija paplitusi – Azijoje, Afrikoje, Centrinėje bei Pietų Amerikoje. Lietuvoje per pastaruosius 15 metų užregistruoti 168 vidurių šiltinės ir 30 paratifų atvejai.

Vidurių šiltinės inkubacinis periodas paprastai trunka nuo 9 iki 23 dienų. Liga pasireiškia ilgai trunkančiu karščiavimu, galvos skausmais, bendru silpnumu, apetito stoka, vidurių užkietėjimu arba viduriavimu, sausu kosuliu. Neretai plaučiuose galima girdėti sausų karkalų, kurie atsiranda išsivysčius vidurių šiltinės bronchitui. Plaučių uždegimas yra reta, tačiau grėsminga komplikacija [1].

Gydyti skiriama fluorochinolonų grupės antibiotikų: ciprofloksacinas, ofloksacinas. Galima vartoti III kartos cefalosporinus, pvz., ceftraksoną.

Maras (*pestis*). Sukėlėjas – *Yersinia pestis* gramneigiama bakterija, gaminanti stiprius toksinus. Bakterijos

dažniausiai užkrečia graužikus (žiurkes), kates, šunis ir triušius. Maru žiurkės ir žmonės dažniausiai užsikrečia įkandus blusoms (*Xenopsylla cheopsis*). Galima užsikrėsti valgant ar ruošiant žalią užkrėstą mėsą, o užsikrėtus oro lašiniu būdu. Aktyvūs židiniai išsidėstę Šiaurės ir Pietų Amerikoje, Afrikoje, Azijoje. [1]

Inkubacinis periodas – 3–6 dienos. Liga prasideda ūmai sunkios intoksikacijos ir sepsio simptomais. Ligos požymiai priklauso nuo besivystančios ligos formos. Plaučių forma yra pavojingiausia, užsikrečiama oro lašiniu būdu. Ligos eiga labai sunki: būdingas kosulys, kraujo atkosėjimas, dusulys, krūtinės skausmas, karščiavimas, intoksikacija. Daugumai vystosi skiltinė dažniausiai dešinės pusės apatinės skilties pneumonija. Negydomas ligonis miršta per 3–5 dienas. Būdingos ir kitos formos: buboninė, žarnų, odos bei sepsinė.

Marui gydyti skiriama streptomicino, chloramfenikolio esant meningito simptomams. Atsparumo atvejais galima skirti gentamicino [2].

Juodligė (*anthrax*). Juodligę sukelia gramteigiama bakterija *Bacillus anthracis*, gaminanti sporas. Pagrindinis rezervuaras – žolėdžiai gyvūnai. Dažniausiai užsikrečiama tiesioginio kontakto su sergančiais gyvuliais ar jų žaliavomis metu, taip pat vartojant blogai termiškai apdorotą sirgusio gyvulio mėsą ar pieną. Retkarčiais užsikrečiama per orą su dulkelėmis, dažniausiai karšiant vilnas ir išdirbant kailius. Plaučių juodlige užsikrečiama tiksliai tiesiogiai įkvėpus sporų, ši forma sudaro 5 proc. visų atvejų. Juodligė paplitusi Azijoje, Pietų ir Rytų Europoje, Centrinėje ir Pietų Amerikoje, Afrikoje ir kai kuriose Australijos vietose [1].

Inkubacinio periodo trukmė – nuo 1 iki 6 dienų. Skiriamos trys juodligės formos: odos, žarnų ir plaučių. Plaučių juodligės eiga labai sunki, 1–4 dienas vargina aukšta temperatūra, krūtinės bei galvos skausmas, dusulys, mialgija, silpnumas, sausas kosulys. Vėliau gali būti trumpas pagerėjimo periodas ir galiausiai vystosi ŪRDS, šokas. Padidėja tarpuplaučio limfmazgiai, gali sukelti stridorą. Rentgenogramose matyti išplitęs tarpuplautis, eksudacinis pleuritas, padidėję periferiniai limfmazgiai. Negydant mirštamumas yra 100 proc.

Poekspozicinei profilaktikai skiriami intraveninių antibiotikų deriniai: ciprofloksacinas arba doksiciklinas su klindamicinu ir (arba) rifampicinu.

Dėmėtoji šiltinė (*typhus exanthematicus*). Ligos sukėlėjas – *Rickettsia prowazekii*, gramneigiama bakterija, parazituoianti žmogaus kraujagyslių endotelyje. Ligą perneša drabužinė utėlė (*pediculus humanus*). Užsikrečiama infekuotų utėlių išmatoms patekus į įkandimo vietą. Endeminiai ligos židiniai yra Centrinėje ir Rytų Afrikoje, Centrinėje ir Pietų Amerikoje bei Azijoje. Inkubacinis periodas – 6–23 dienos. Liga prasideda ūmai šaltkrėčiu, galvos skausmu, karščiavimu iki 40° C ir išlieka 8–12 dienų. Galimas kosulys ir švokštimas, aprašyta pneumonijos, pleurito ir skysčio pleuros ertmėje atvejų. Būdingas odos rozeolinis petechinis išbėrimas [1].

Krūmynų šiltinė (*scrub typhus*). Ligą sukelia *Orientia tsutsugamushi*. Bakterijos rezervuaras yra graužikai, liga užsikrečiama įkandus erkei (*trombiculid mite*). Endeminės

šalys tęsiasi nuo Pakistano iki Ramiojo vandenyno salų, Japonijos iki šiaurės Australijos. Liga pasireiškia karščiavimu, kosuliu, išbėrimais, stipriais galvos skausmais, raumenų skausmais ir generalizuota limfadenopatija. Negydomi pacientai gali mirti nuo hemoraginio pneumonito ar pneumonijos. Liga gydoma doksiciklinu [1].

Grižtamoji šiltinė (*Typhus recurrentis*). Ligą sukelia spirocheta *Borrelia recurrentis*. Vienintelis infekcijos šaltinis ir rezervuaras yra sergantis žmogus, pernešimo veiksnys – žmogaus utėlės (*pendiculus humanus*). Endeminiai kraštai yra Etiopija, Sudanas, Vakarų Afrika, Vietnamas. Inkubacinis laikotarpis užtrunka 10–14 dienų. Liga prasideda šaltkrėčiu, aukšta temperatūra, galvos bei raumenų skausmu. Ligonis nusilpsta, kartais išsivysto miokarditas bei kepenų nepakankamumas. Gali pasireikšti kosulys bei krūtinės skausmas. Dažni kraujavimai iš nosies bei genitalijų. Apie 5 proc. pacientų išsivysto pneumonija [1].

Gydyti skiriama vienkartinė doksiciklino ar tetraciklino dozė.

PARAZITINĖS INFEKCIJOS

Paragonimozė (*Pulmonary paragonimiasis*). Ligą sukelia *Paragonimus westermani* siurbikė, kuri parazituoja plaučiuose, kartais raumenyse, galvos smegenyse, kepenyse ir kitus audiniuose bei organuose. *P. westermani* gyvybinis ciklas vyksta vandenyje. Tarpiniai šeimininkai yra gėlavandeniai *Melanoidea spp.* genties moliuskai ir aukštesnieji vėžiagyviai. Galutiniai šeimininkai gali būti naminiai ir laukiniai gyvūnai bei žmogus. Subrendusios siurbikės išskiria kiaušinėlius, kurie su išmatomis ir skrepliais patenka į aplinką. Liga plačiai paplitusi Azijoje, Afrikoje, Pietų Amerikoje, Rusijos Federacijoje, Tolimuosiuose Rytuose. Daugiausia ligos atvejų registruojama šalyse, kur maistui vartojami termiškai neapdoroti gėlavandeniai vėžiai ir krabai [2]. Pirmieji simptomai gali pasireikšti praėjus 2–15 dienų po užsikrėtimo. Siurbikės parazituoamos plaučiuose išprovokuoja karščiavimą, dusulį, kosulį su pūlingais skrepliais (kartais su kraujo priemaiša), skausmą krūtinėje. Krūtinės rentgenogramose matyti infiltratų plaučiuose. Kraujyje – didelė eozinofilija. Siurbikės subręsta ir pradeda išskirti kiaušinėlius praėjus 6–10 savaičių po užsikrėtimo. Vėliau vystosi lėtinė ligos stadija.

Gydyti skiriamas antiparazitinis preparatas prazikvantelis.

Šistosomatozė (*schistosomiasis*). Žmogui patogeniškos trys šistosomų rūšys: *Schistosoma japonicum*, *S. mansoni*, *S. haematobium*. Infekcijos šaltinis ir rezervuaras yra žmogus. Gyvybinis ciklas sudėtinis: dalyvauja tarpiniai šeimininkai sraigės. Invazinėmis stadijomis vandenyje plaukiojanti cercarija patenka pro odą ar gleivinę. Liga paplitusi Afrikoje, Pietų Amerikoje, Pietryčių Azijoje, Pietvakarių Azijoje [2]. Inkubacinis laikotarpis – 1–3 dienos. Cerkarijoms įsiskverbęs pro odą pasireiškia niežulys, papulinis išbėrimas. Ūminiai sisteminiai klinikiniai simptomai (*Katayama* karštinė) gali prasidėti po 2–6 sav. nuo užsikrėtimo. Būdinga karščiavimas, bendras silpnumas bei dermatitas. Migruojančios lervos gali pažeisti plaučius ir sukelti kosulį, o pasiekusios kepenis, sukelia hepatitą. *S. haematobium* pažeidžia šlapimo ir lytinę sistemą.

Sergant lėtine *S. japonicum* sukelta infekcija, būdinga hepatosplenomegalija, portinė hipertenzija, kraujavimas iš stemplės mazgų, sunkus ascitas, dizenterinis sindromas, CNS pažeidimas. Kraujyje – didelė eozinofilija.

Gydyti skiriama prazikvantelio. *Katayama* sindromas gydomas dar ir antihistamininiais vaistais bei gliukokortikoidais. Galimas chirurginis gydymas.

Askaridozė (*ascariasis*). Sukėlėjas – *Ascaris lumbricoides*. Ligos infekcijos šaltinis yra askaridoze sergantis žmogus. Užsikrečiama askaridžių kiaušinėliais valgant nešvarias žalias daržoves, vaisius, uogas, geriant nevirintą atvirų vandens telkinių vandenį. Suaugusios askaridės gyvena plonajame žmogaus žarnyne. Askaridozė paplitusi Azijoje, Afrikoje ir Pietų Amerikoje. Visas gyvybinis ciklas tęsiasi 4–8 sav. Ligos pradžioje vyksta lervų migracija į plaučius, vystosi pneumonitas, vadinamas Löfflerio sindromu, kuriam būdingas kosulys su skrepliais, dusulys, karščiavimas, dilgėlinis išbėrimas, didelė eozinofilija, gali būti obstrukcinis ir restrikcinis plaučių funkcijos sutrikimas. Užsikrėtus tik keletu askaridžių kiaušinių klinikinių simptomų gali ir nebūti. Vėliau, kai organizme parazituoja jau suaugusios kirmėlės, gali išsivystyti apendicitas, žarnos perforacija, tulžies latako obstrukcija, ūminis pankreatitas. Esant dideliame askaridžių kiekiui, gali formuotis žarnų nepraeinamumas [1, 2].

Askaridozei gydyti vartojami antihelminčiai vaistai mebendazolis, albendazolis.

Apvaliosios kirmėlės. Ankilostomiazės (*anchylostomiasis*) sukėlėjas – *Ancylostoma duodenale*. Infekcijos šaltinis yra sergantis žmogus. *A. duodenale* kiaušinėliai vystosi dirvožemyje. Į žmogaus organizmą lervos gali patekti pro odą arba burną. *A. duodenale* filarinės lervos nukeliauja į plonąją žarnyną. Ligos sukėlėjai paplitę Pietų Europoje, Pietų Amerikoje, Indijos, Japonijos ir Kinijos regionuose. Žmonėms ši liga pasireiškia įvairiais simptomais, kuriuos lydi anemija.

Nekatoriazė (*necatoriasis*) yra lėtinė liga, kuri sukelia *Necator americanus*. Liga paplitusi pietinėse Amerikos, Afrikos, Pietryčių Azijos šalyse, Kinijoje ir Indonezijoje.

Lervoms skverbiantis pro odą atsiranda odos išbėrimų, migruoja į plaučius pro trachėją, tada patenka į stemplę. Labiausiai pažeidžiama plonosios žarnos gleivinė. Migracijos per plaučius metu kai kurie pacientai skundžiasi kosuliu, atkosi skreplių su kraujo priemaiša, švokštimu, kraujyje eozinofilija [1].

Šios ligos gydomas kaip askaridozė.

Strongiloidozė (*strongyloidosis*). Sukėlėjas – *Strongyloides stercoralis*. Infekcijos šaltinis yra sergantis žmogus. Užsikrečiama strongiloidų lervomis pro odą ar burną, užterštą vandenį, daržoves, žalumynus, uogas ir vaisius, galima užsikrėsti nuo lignonio tiesioginio sąlyčio metu. Rizikos grupei priskiriami imunosupresijos būklės pacientai. Strongiloidozė paplitusi Azijoje, Afrikoje ir Pietų Amerikoje, Europoje.

Inkubacinis periodas – 15–20 dienų. Liga pasireiškia sisteminiiais simptomais. Lervoms migruojant per plaučius gali varginti kosulys, dusulys. Rentgenogramose – plaučių infiltracija. Mechaninis plaučių kraujagyslių pažeidimas gali sukelti stiprų intraalveolinį kraujavimą, kuris gali

baigtis mirtimi. Dažniausia mirties priežastis – bakterinė septicemija, nes migruodama lerva „nešasi“ žarnyno bakterijas. Parazitams patekus į žarnyną, ryškėja virškinimo trakto pažeidimo simptomai. Skiriamas antihelminčinis gydymas (kaip askaridozės).

Fascioliozė (*fascioliasis*). Sukėlėjas – *Fasciola hepatica*. Infekcijos šaltinis yra žmogus bei žolėdžiai gyvūnai. Žmogus užsikrečia vartodamas maistui gėlo vandens augalus, ant kurių yra cistų. Žarnyne iš cistos išsilaisvina lerva, kuri migruoja pro žarnos gleivinę į pilvaplėvės ertmę ir įsiskverbia į kepenis. Kai siurbikės subręsta, jos patenka į kepenų tulžies latakus ir pradeda išskirti kiaušinėlius. Daugiausiai ligų registruojama Azijos, Afrikos, Lotynų Amerikos šalyse bei Kinijoje.

Fascioliozės inkubacinis periodas trunka iki 3 mėnesių. Ūminės ligos metu lervos prasiskverbia į kepenų kapsulę. Esant šiai stadijai, pakyla temperatūra, jautrios kepenys, eozinofilija, gali atsirasti alerginių odos išbėrimų, gali būti kosulys, rentgenogramose matyti plaučių infiltratų. Lėtinės stadijos metu lervos subręsta, virsta suaugusiomis siurbikėmis, kurios apsigyvena tulžies latakuose. Pasireiškia pilvo skausmais, kepenų padidėjimu ir gelta. Ligai užtrukus, gali vystytis kepenų cirozė. Gydyti skiriama triklabendazolio, nitazoksanido.

Tropinė plaučių eozinofilija (TPE). Ligą sukelia *Wuchereria bancrofti* ar *Brugia spp.* Žmogus užsikrečia įkandus uodui. Liga paplitusi Pietryčių Azijoje, Rytų Afrikoje, Pietų Amerikoje.

Liga prasideda karščiavimu, kosuliu, nuovargiu, dusuliu fizinio krūvio metu, švokštimu, ypač naktį. Išryškėja obstrukcinis plaučių pažeidimas, kuris vėliau tampa labiau restrikcinis. Kai kuriems pacientams būna limfadenopatija, splenomegalija. Radiologiniu tyrimu nustatoma tipinių eozinofilinių pažeidimų plaučiuose, limfmazgiuose, kepenyse bei blužnyje (Meyer-Kouwenaar kūneliai). Lėtinėje fazėje išsivysto plaučių fibrozė.

Liga gydoma dietilkarbamazinu [1].

Amebiazė (*amebiasis*). Sukėlėjas – *Entamoeba histolytica*. Šis pirmuonis gyvena storiojoje žarnoje. Infekcijos šaltinis yra amebiazė sergantis žmogus. Su išmatomis išsiskyrę amebų trofozoitai greitai žūsta aplinkoje, o išsiskyrusiomis cistomis galima užsikrėsti pro burną patekus į virškinimo traktą. Daugiausiai susirgimų registruojama Afrikos, Lotynų Amerikos ir Pietryčių Azijos šalyse. Inkubacinis laikotarpis dažniausiai trunka apie 2–4 savaites. Dažnam užsikrėtusiam žmogui ligos simptomų nebūna, bet jis gali užkrėsti kitus žmones. Liga gali pasireikšti ūminiu amebiniu rektokolitu, žaibiniu nekrozinu kolitu, toksine žarnos dilatacija. Ameboms nukėliavus į kitus audinius ar organus, gali susidaryti abscesų kepenyse, plaučiuose (plaučių empiema), smegenyse, odoje. Dažnai pasitaiko torakalinių komplikacijų. Kepenų abscesui prakiurus į bronchą, prasideda staigus priepuolinis kosulys, su skrepliais šalinasi gausus eksudatas. Rečiau abscesas prakiūra į pleuros ertmę, tada atsiranda skausmas, ryškėja dusulys, gali išsivystyti šokas. Amebiazė gydoma kompleksškai. Spindiniam amebocitui gydyti dažniausiai skiriama jodokvinolo, jodohidroksikvino, audininių amebocitui – emetino hidroklorido, dehidroemetino. Lengva ir vidutinio sunkumo amebiazė gydoma metronidazoliu [1, 2].

GRYBINĖS INFEKCIJOS

Sporotrichozė (*sporotrichosis*). Sukėlėjas – grybelis *Sporothrix schenckii*, gyvenantis dirvožemyje, šiene, augaluose. Užsikrečiama kontaktiniu bei oro lašiniu būdu. Galima užsikrešti susilietus su sergančiomis katėmis. Liga paplitusi Amerikos žemynuose, Pietų Afrikoje, Kinijoje. Pirmieji simptomai atsiranda per 1–12 sav. Dažniausiai pažeidžiama oda, sąnariai, kaulai, CNS. Įkvėpus pažeidžiami plaučiai, atsiranda produktyvus kosulys. Išsivysto hiliarinė limfadenopatija, mazgai, ertmės plaučiuose bei fibrozė. Pacientai tampa imlesni sirgti pneumonija bei tuberkuloze [1, 4].

Infekcija gydoma itrakonazoliu.

Koksidiodomikozė (*coccidioidomycosis*). Sukėlėjai – *Coccidioides immitis* ar *Coccidioides posadasii*. Liga paplitusi Šiaurės, Centrinėje ir Pietų Amerikoje. *C. immitis* gyvena dirvožemyje. Infekcija plinta inhaliaciniu būdu, tačiau žmogus žmogaus neužkrečia. Kliniškai pasireiškia gripo simptomais: karščiavimu, kosuliu, galvos skausmu, makulopapuliniu išbėrimu, raumenų bei sąnarių skausmu. Kai kuriems pacientams išsivysto lėtinė plaučių infekcija ar išplitusi diseminuota infekcija. Itin smarkiai plaučiai pažeidžiami žmonėms, sergantiems ŽIV ar esant kitoms imunosupresijos būklėms.

Gydyti skiriama geriamojo flukonazolio ir intraveninio amfotericino B [1, 7].

Parakoksidiodomikozė (*paracoccidioidomycosis*). Sukėlėjas – *Paracoccidioides brasiliensis*, jo gyvavimo vieta nežinoma, manoma, kad gyvena vandenyje. Endeminės zonos – Centrinėje, Pietų bei Šiaurės Amerikoje. *P. brasiliensis* sukelia sistemingą mikozę. Pirminė infekcija dažniausiai būna besimptomė. Jaunatvinė forma pasireiškia aukšta temperatūra, generalizuota limfadenopatija ir plaučių miliariniu pažeidimu. Dažniausiai išsivysto suaugusiųjų forma, kuri pasireiškia lūpų, burnos gleivinės pažeidimais bei limfadenitu, o plaučiuose – skiltine pneumonija ar pleuritu. Pacientas kosti, karščiuoja, netenka svorio. Rentgenų gali būti nustatoma miliarinė infiltracija, kavitacija, limfadenopatija. Liga retais atvejais pažeidžia ir kitus organus: kaulus, arterijas, blužnį [1, 6]. Gydoma sulfonamidu, galima skirti amfotericino B, itrakonazolio ir ketokonazolio [6].

Blastomikozė (*blastomycosis*). Sukėlėjas – *Blastomyces dermatitidis*, paplitęs Pietų ir Centrinėje Amerikoje, Afrikoje, Saudo Arabijoje bei Indijoje [1]. Liga pasireiškia gripo simptomais: karščiavimu, šaltkrėčiu, galvos, raumenų bei sąnarių skausmais, sausu kosuliu. Ūminė forma primena bakterinę pneumoniją (febrilus karščiavimas, šaltkrėtis, produktyvus kosulys, pleurinis krūtinės skausmas), lėtinė – tuberkulozė ar plaučių vėžį (subfebrilus karščiavimas, produktyvus kosulys, naktinis prakaitavimas, svorio mažėjimas). Greitai progresuojanti sunki forma pasireiškia

ŪRDS (karščiavimas, oro stygius, tachipnėja, hipoksemija, difuziniai plaučių infiltratai). Esant imunosupresijos būklei, gali susiformuoti smegenų abscesų ar prasidėti meningitas.

Liga gydoma itrakonazoliu ar ketokonazoliu [1, 5].

Histoplazmozė (*histoplasmosis*). Sukėlėjas – *Histoplasma capsulatum*, randamas dirvožemyje, susijęs su paukščių ar šikšnosparnių išmatomis. Liga paplitusi Pietų, Centrinėje bei Šiaurės Amerikoje, Afrikoje bei Tolimuosiuose Rytuose. Pirmiausiai pažeidžiami plaučiai, tačiau gali būti ir diseminacijos forma. Dažnai serga imunosupresijos būklės pacientai. Liga pasireiškia praėjus 3–17 dienų po užsikrėtimo. Dažniausiai simptomų nebūna [1]. Ūminės fazės liga pasireiškia nespecifiniais respiraciniais simptomais: kosuliu ar panašiais į gripo. Krūtinės ląstos rentgenogramose paprastai pokyčių nebūna. Lėtinės formos primena tuberkulozė. Diseminacijos forma pažeidžia daug organų ir negydoma baigiasi mirtimi [8]. Gali sukelti mediastinitą. Esant sunkiai infekcijai, gali išsivystyti hepatosplenomegalija, limfadenopatija, padidėti antinksčiai. Gydomi pažeidimai kalcifikuojasi. Galima akių histoplazmozė.

Gydomos sunkios ligos formos, visos lėtinės bei esant diseminacijai amfotericinu B, po to – itrakonazoliu [8].

TROPICAL RESPIRATORY INFECTIONS

BIRUTĖ PUNDZIŪTĖ, MARIUS ŽEMAITIS

LUHS MA DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY

Keywords: tropical infections, bacterial infections, parasitic infections, fungal infections.

Summary. Nowadays, many Lithuanians prefer to spend their vacations in economically underdeveloped countries such as Africa, Asia, South and Central America, where exists favorable conditions for spread of communicable diseases. Most serious infections manifest within the first month after return from tropical travel, yet infections related to travel exposures can occasionally occur months or even years after return. It is extremely important to identify and treat "the imported" diseases in time, because diagnostic errors can result in patient death.

LITERATŪRA

1. C.M. Parry and D.Harries. Respiratory infections associated with foreign travel. Infectious diseases of respiratory tract. 1998.
2. A. Ambrozaitis. Infekcinių ligų vadovas. 2010.
3. <http://www.ulac.lt/ligos/B>
4. Ronald A Greenfield, MD. Sporotrichosis /prieiga per <http://emedicine.medscape.com/article/228723-overview>
5. Kauffman CA. Blastomycosis. In: Goldman L, Schafer AI, Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 342.
6. Duane R Hospenthal. Paracoccidioidomycosis/ prieiga per <http://emedicine.medscape.com/article/224628-overview>
7. Galgiani JN. Coccidioidomycosis. In: Goldman L, Ausiello D, Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 341.
8. Jazeela Fayyaz, DO. Histoplasmosis / prieiga per <http://emedicine.medscape.com/article/299054-overview>

Plaučių uždegimo komplikacijos

Arvydas Valavičius

Klaipėdos universitetinė ligoninė

Reikšminiai žodžiai: plaučių uždegimas, komplikacijos, plaučių abscesas, pleuros empiema, mirtingumas.

Santrauka. Visuomenėje įgytas plaučių uždegimas – viena iš dažniausių mirties priežasčių šiuolaikiniame pasaulyje. Sukūrus antibiotikus, mirtingumas itin smarkiai sumažėjo, bet visgi tebėra 8–15 proc. bendrosios terapijos skyriuose ir iki 30 proc. – intensyviosios terapijos padaliniuose.

Kiekvieną kartą diagnozuojant ir gydant plaučių uždegimą iš karto reikia įvertinti galimus blogos prognozės veiksnius, kurie gali pabloginti ar komplikuoti plaučių uždegimo baigtį:

- amžius – daugiau 65 metų;
- gretutinės ligos, kaip antai: cukrinis diabetas, inkstų nepakankamumas, širdies nepakankamumas, lėtinės plaučių ligos, alkoholizmas, imunosupresijos būklė, vėžys;
- gydymas ar gyvenimas slaugos/globos įstaigose pastaruju laikotarpiu;
- gyvybiniai požymiai, rodantys sunkią ligos eigą: kvėpavimo dažnis > 30 k./min., sistolinis kraujospūdis < 90 mm Hg, diastolinis kraujospūdis < 60 mm Hg, kūno temperatūra > 38,3° C;
- aptemusi sąmonė ar kitos infekcijos požymiai;
- blogi kraujo rodikliai: leukocitų mažiau kaip 4 tūkst. ar daugiau kaip 30 tūkst./mm, arterinio kraujo įsotinimas deguonimi – mažiau kaip 60 mm Hg, inkstų nepakankamumas, hematokritas – mažiau kaip 30 proc.;
- daugiaskiltis pažeidimas plaučių rentgenogramoje;
- bakteremija: *S. pneumoniae*, *Legionella spp.*, *gramneigiamą infekciją ar Staph. aureus*.

Reikia nepamiršti, kad ir streptokokas gali būti atsparus antibakteriniam gydymui. Tokių streptokokų paplitimas didėja nuo 1990 metų. Kai kurių studijų duomenimis, penicilinui ir makrolidams atsparių padermių paplitimas yra atitinkamai 18–20 proc. ir 24–36 proc.

Galimas atsparumas įtariamas, kai:

- amžius – daugiau kaip 65 metų;
- anksčiau taikytas antibakterinis gydymas cefalosporiniais ar makrolidais;
- ankstesnis ilgalaikis lėtinųjų ligų gydymas chinolonais;
- alkoholizmas;
- imunosupresijos būklės (ilgalaikis gydymas gliukokortikoidais);
- daug gretutinių ligų;
- buvimas slaugos ar palaikomojo gydymo įstaigose.

GALIMOS PNEUMONIJOS KOMPLIKACIJOS

Ūminis didesnio ar mažesnio laipsnio kvėpavimo nepakankamumas pasireiškia daugumai plaučių uždegimu

sergančių ligonių, kai plaučiai dėl uždegimo pažeistos parenchimos negali normaliai aprūpinti deguonimi kraujo ir kartu viso organizmo. Pagrindinis simptomas – įvairios kilmės dusulys, staiga naujai atsiradęs arba labai pasunkėjęs ankstesnis. Apklausiant ligonį, įvertinamas fizinio krūvio toleravimas, galima pagal Niujorko širdies asociacijos skalę. Dusulys ramybėje ir apsitaraujant rodo sunkų kvėpavimo nepakankamumą, o po stipraus fizinio krūvio – lengvą kvėpavimo funkcinių nepakankamumą. Naudingas ir 6 min. ėjimo mėginys, kurį atliekant pakartotinai galima objektyviai stebėti kvėpavimo funkcijos dinamiką. Kartu būna ir kitų klinikinių požymių: padažnėjęs alsavimas, tankesnė širdies veikla, arterinė hipertenzija arba hipotenzija. Sunkaus laipsnio kvėpavimo nepakankamumo atvejais sutrinka kalba, pakinta sąmonė, sumažėja SpO₂ kvėpuojant kambario oru – nesiekia 90 proc., priverstinė sėdima padėtis. Laboratoriškai įvertinama tiriant arterinio kraujo dujas. Kvėpavimo nepakankamumas būna, kai:

- paO₂ < 60 mm Hg;
- paCO₂ > 50 mm Hg;
- pH < 7,3.

Įvertinus kvėpavimo funkcijos būklę, sprendžiama dėl gydymo taktikos. Niekada nepakenkia deguonies tiekimas pro nosies kateterį. Deguonies reikia tiek, kad SpO₂ pasiektų daugiau kaip 90 proc. arba PaO₂ arteriniame kraujyje būtų daugiau kaip 60 mm Hg.

Jeigu gydymas deguonimi pro nosies kateterį neveiksmingas ir kvėpavimo nepakankamumas progresuoja (stiprėja dusulys, kvėpavimo dažnis > 30 k./min., hipotenzija) sprendžiama dėl papildomos ventiliacijos neinvaziniais kvėpavimo aparatais arba dirbtine plaučių ventiliacija.

Lengvėjantis kvėpavimo funkcijos nepakankamumas – tai sveikimo požymis.

LĒTINĖS INFEKCIINĖS APATINIŲ KVĖPAVIMO TAKŲ LIGOS

Plaučių abscesas, bronchektazės, empiema yra vienos dažniausių plaučių uždegimo komplikacijų. Jos turi įtakos tolesniam ligonio likimui: gali lemti mirtį ar neįgalumą, ilgalaikį gydymą bei dideles išlaidas.

Plaučių abscesas

Plaučių abscesas dažniausiai susiformuoja dėl pūlingo burnos turinio aspiracijos arba nekrozinės pneumonijos. Kliniškai pasireiškia krūtinės skausmu, karščiavimu, kosuliu, dusuliu, svorio mažėjimu, gausiais pūlingais skrepliais, dvoku iš kvėpavimo takų. Tačiau neretai pasitaiko, kad ligoniai, dažniau priklausomi nuo alkoholio ar narkotikų, psichikos ligoniai, jokių kitų požymių nenurodo, iki pradeda smarkiau pūlingai skrepliuoti ar justį dvoką. Jie dėl žalingų įpročių ar ligos nepastebi pradinių pneumonijos požymių (karščiavimo, krūtinės skausmo ir kt.) ir atvyksta pas gydytoją jau esant griuvimo stadijai. Tai kartais ir suklaidina per pirminę apžiūrą: ligonis abscesui būdingais simptomais nesiskundžia, o pirminės apžiūros metu kai kurių reiškinų galima ir nepastebėti, juolab, kad abscesą patvirtina tik rentgeninis tyrimas. Tiriant ligonį reikia atlikti šiuos tyrimus:

- Tiesinę ir šoninę krūtinės rentgenogramas proceso dydžiui ir lokalizacijai įvertinti.
- Krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją nustatyti pakitimų dydžiui, aplinkinės pneumoninės infiltracijos dydžiui bei galimai kitų rentgeninių pakitimų priežastiai (stemplės angos išvaržai, žarnų repozicijai į krūtinės ląstą, pneumotoraksui su skysčiu, onkologiniam procesui).
- Fibrobronchoskopiją įvertinti galimai kliūčiai bronchų sistemoje, lėmusiai hipoventiliaciją (onkologiniam procesui, svetimkūniui, aspiracijai, bronchų deformacijai) bei paimiti mikrobiologinius mėginius, išplovus rūgščiai atsparioms bakterijoms (TBC) ieškoti. Atliekant fibrobronchoskopijos procedūrą kartais pavyksta abscesą atverti, tada pūlingas sekretas pasišalina savaime.
- Skreplių mikrobiologinius tyrimus ir tyrimus dėl RAB (rūgščiai atsparios bakterijos).

Bronchų išskyrose randama įvairių bakterijų: aerobinių – nuo 30 iki 60 proc. atvejų, *Kaestabet* anaerobinių – apie 20 proc. atvejų, kai nėra imunosupresijos, ir retai – jai esant. Gali būti, kad tai priklauso nuo bronchų išskyrų ėmimo technikos: bakterijos žūva susilietusios su oru. Aišku, randamas bakterijų kokteilis. Imunosupresinės būklės ligoniams dažniausiai nustatoma *P. aeruginosa*, *Hemophilus spp.*, *X. maltophilia*, *H. influenza*, *Enterobacter spp.*, *K. oxytoca*, *Legionella spp.*, *M. avium* ir *Candida spp.* Vartojantiems daug gliukokortikoidų išskirta *Nocardia asteroides* ir *Cryptococcus neoformans*.

Gydymo pagrindas – antibakteriniai preparatai pagal numatomą sukėlėją. Svarbu koku nors būdu sukelti savaiminį pūlingo skreto pasišalinimą iš pūlinio. Tam daromos posturalinio drenažo procedūros, kartotinės bronchoskopijos. Jeigu absceso padėtis leidžia, atliekamas absceso transkutinis drenavimas. Chirurginiu būdu abscesai gydomi retai, nes operuojant pūline infekcija galima užkrėsti visą krūtinės ląstos ertmę, tada baigtis gali būti bloga. Operuojama, kai būna stiprus kraujavimas, nesustabdomas konservatyviomis priemonėmis, arba pūlinys didelis ir nebelikę plaučio – šiuo atveju šalinama didesnė dalis ar visas plautis.

Mirtingumas – apie 20 proc. Mirtingumą didina šie veiksniai:

- gretutinis platus uždegimas;
- anemija (mažiau kaip 10 g/dl);
- *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *K. pneumoniae* infekcija;
- absceso dydis turi reikšmės, bet ji statistiškai nereikšminga.

Parapneumoninis skystis pleuros ertmėje

Įvairus kiekis skysčio gan dažnai komplikuoja plaučių uždegimą. Susidarius palankioms sąlygoms, plaučių uždegimą sukėlę mikroorganizmai patenka į periferines alveoles, uždegimo procesas apima ir pleuros lapelius. Dėl padidėjusio jų laidumo uždegimo skystis pradeda skverbtis į pleuros ertmę ir, netaikant adekvataus gydymo, skysčio daugėja. Didėnis nei 7,2 skysčio pH dirgina pleuros lapeliuose esančias nervų galūnes, ir ligoniui prasideda stiprus skausmas pažeistoje vietoje. Procesui užsitęsęs, skysčio padidėja tiek, kad trukdo ligonio plaučiui normaliai kvėpuoti, ir kvėpavimo nepakankamumas dar labiau sunkėja. Dėl uždegimo užsikemša kraujagyslės, dėl to sutrinka skysčio pasišalinimas iš pleuros ertmės. Jei skystis nepašalinamas ar negydoma, jis užsikrečia, ir prasideda pleuros ertmės empiema, empieminio skysčio pH nesiekia 7,2.

Kliniškai pasireiškia stipriu skausmu krūtinėje, sustiprėjančiu įkvėpiant. Tačiau, skysčio kiekiui didėjant, gan dažnai skausmas apimsta, ir galima klaidingai nuspręsti, kad ligonio būklė pagerėjo, juolab, kad dėl to ir auskultuojant nebegirdėti uždegimo požymių. Alsavimas būna susilpnėjęs. Diagnozė labai lengvai ir greitai patikslinama atlikus pleuros ertmės ultragarsinį tyrimą. Jo specifiskumas prilyginamas kompiuterinės tomografijos. Aišku, jei yra galimybė, reikia atlikti krūtinės kompiuterinę tomografiją. Patikslinama skysčio kiekis, lokalizacija, uždegimo apimtis bei galimos kitos skysčio pleuros ertmėje priežastys. Skysčio kilmei ir pobūdžiui patikslinti atliekama pleuros ertmės diagnostinė gydomoji punkcija. Jeigu randama pūlingo skysčio ar pH yra mažesnis nei 7,2, atliekama skubi pleuros ertmės drenažo procedūra. Paprastai tinkamai gydant, klinikinis pagerėjimas pastebimas per savaitę.

Pleuros ertmės empiema

Pleuros empiema – šių dienų pulmonologijos problema. Nepaisant šiuolaikinio antibakterinio gydymo galimybių, empiemos atvejų nuo 1990 metų daugėja. JAV ir Jungtinėje Karalystėje kasmet ji diagnozuojama apie 65 tūkst. ligonių, iš kurių 15 proc. miršta, o 30 proc. reikia chirurginės pagalbos.

Empiemą dažniausiai sukelia kompleksas bakterijų. Reikia pabrėžti, kad apie 40 proc. atvejų priežastinis sukėlėjas nenustatomas. Sukėlėjai linkę keistis. Pastarųjų metų tyrimuose bandyta nustatyti naujus sukėlėjus. 2005 metais 52 Jungtinėje Karalystėje centruose ištyrus ligonius, sergančius pleuros empiema, 32 proc. rasta *Streptococcus millerii*, 13 proc. – *S. pneumoniae*, 11 proc. – *S. aureus* ir 10 proc. – enterobakterijų (lentelė), daugiausiai ligoniams, sergantiems cukriniu diabetu ar onkologinėmis ligomis. Taivane dažniau rasta gramneigiamų bakterijų, o Ispanijoje – *S. aureus*.

Pastebėta, kad empiemų daugėja jauniems ligoniams (18–50 m.): nuo 7,6 proc. 1996–2001 m. iki 14,9 proc. 2005–2011 m. Manoma, kad tai lėmė 3,19a ir 1 serotipo pneumokokų plitimas: jų randama iki 40 proc. pneumokokinės empiemos atvejų. Jaunesniems ligoniams labiau tikėtina pneumokokinės kilmės empiema, o vyresniems ir sergantiems sunkiomis gretutinėmis ligomis – *S. aureus* ir gramneigiamų bakterijų. Mirtingumas šioje grupėje netgi JAV yra didelis – iki 20 proc. atvejų. Kodėl keičiasi

Lentelė. Empiemos atveju randami mikroorganizmai

Mikroorganizmai	Dažnumas (proc.)
<i>Strep. millerii</i> grupė	32
<i>Strep. pneumoniae</i>	13
Kiti streptokokai	7
<i>S. aureus</i>	11
Anaerobai	16
<i>Enterobacter</i>	7
<i>Proteus</i>	3
<i>Haemophilus influenzae</i>	3
Kiti	8

sukėlėjai, nėra visiškai aišku. Manoma, kad minėtų serotipų pneumokokai yra atsparūs fagocitozei, aktyviau skverbiasi į audinius, greičiau pasiekia pleuros ertmę ir ją užkrečia.

Gydymo pagrindas – skubus pleuros ertmės drenažas kuo didesniai kiekiui pūlių pašalinti ir antibakteriniai vaistai. Skirtini 2 ar 3 klasės cefalosporinai, derinami su anaerobiniu preparatu, klindamicinas, adekvatus skysčių kiekis, papildoma deguonies terapija, baltymų pusiausvyros palaikymas.

Priklausomai nuo ligonio bendrosios būklės, gretutinių ligų, gydymas gali užtrukti nuo savaičių iki mėnesių arba net pereiti į lėtinę būklę.

Profilaktika – šiuolaikinės pneumokokinės vakcinos gali sutrukdyti patogenų invaziją ir kolonizaciją kvėpavimo takuose, tuo pačiu sumažinti galimybę susirgti pneumokociniu plaučių uždegimu ir pleuros empiema.

MIRTINGUMAS

Nepaisant naujausių medicinos laimėjimų, mirtingumas nuo plaučių uždegimo tebėra didelis netgi ekonomiškai stipriose šalyse – nuo 9 iki 11 procentų. Tyrimais bandoma nustatyti galimas mirties priežastis bei skatinančius veiksnius. Antai, Kanadoje atliktame tyrime tirti 3042 plaučių uždegimu sergantys ligoniai, gydyti stacionaro sąlygomis; iš jų mirė 246 (8,1 proc.). Vertinta sunkumo laipsnis, funkcinė būklė, konsultacijos, med. seserų darbas, konsultantai ir ankstyvasis bei vėlyvasis mirtingumas. Ligonų amžiaus vidurkis – 69 ± 17 metų, vyrų buvo 52,5 proc., slaugos ar globos įstaigų gyventojų – 31 proc., 62 proc. judėjo patys, 7,2 proc. reikėjo vežti vežimėliu, 3,4 proc. buvo lovos režimo, dėl blogėjančios būklės į RITS perkelti 5,4 proc. ligonių.

Nustatyta, kad labai reikšmingas mirtingumo veiksny – galimybė judėti. Iš ligonių, kuriuos reikėjo vežti vežimėliu, mirė net 20,1 proc., buvusių priverstinai gulimos padėties – 25,2 proc., o laisvai judančių mirtingumas buvo 4,0 proc., ir amžiumi jie buvo vyresni (73 ir 74 m.).

Gydymas taip pat turėjo įtakos. Gydytų vien tik levofloksacinu bei cefuroksimo ir azitromicino deriniu mirtingumas buvo atitinkamai 5,3 ir 5,4 proc., o kitais antibiotikais gydytų ligonių grupėje mirė 12,2 proc.

Stebėtina, bet, lyginant su kitais tyrimais, pirmos antibiotikų dozės skyrimo laikas ligoniui patekus į priėmimo skyrių neturėjo įtakos mirtingumui. Grupėje ligonių, kuriems gydymas pradėtas nuo 0 iki 4 val., mirė 9,2 proc., tarp 4 ir 8 val. – 8,6 proc., o po daugiau kaip 8 val. – 8,7 proc.

Ligonio bendroji būklė, amžius, konsultantų reikalingumas, gydymo vieta veikė ir ankstyvąjį, ir vėlyvąjį (> 5 dienų) mirtingumą. Pneumonijos gydymo algoritmų laikymasis sumažina ankstyvąjį mirtingumą, bet neturi įtakos vėlyvajam.

Mažas limfocitų ir didelis kalio kiekis padidina ankstyvąjį mirtingumą, o vėlyvojo neveikia. 65 proc. mirusiųjų per pirmąsias penkias dienas nustatyta limfocitopenija, palyginti su 29 proc. išgyvenusiųjų. Kol kas negalima paaiškinti šio reiškimo priežasties, gali būti, kad tai susiję su maitinimusi. Atkreipiamas dėmesys, kad ŽIV mirtingumui įtakos neturėjo: nė vienas iš 25 ŽIV užsikrėtusių ligonių nuo pneumonijos nemirė. Hiperkalemija, galimas slaptos inkstų nepakankamumo žymuo, irgi gali būti mirties rizikos veiksny.

Kiti tyrėjai atkreipia dėmesį, kad ir sumažėjęs, ir padidėjęs gliukozės kiekis taip pat gali prognozuoti didesnį mirtingumą. Tiriama ir vit. D kiekio įtaka paveikti plaučių uždegimo baigtį.

Tuo tarpu antibiotikų pasirinkimas turi įtakos vėlyvajam mirtingumui ir neturi ankstyvajam.

Didelę reikšmę turi gydymo vieta. Nurodoma, kad gydymo įstaigoje nepakankamas slaugytojų skaičius ar nepakankama jų kvalifikacija padidina mirtingumą, ir atvirkščiai – gydymas skyriuose, kuriuose dirba patyrę gydytojai ir slaugos personalas, mirtingumą sumažina. Kriterijumi buvo pasirinktas ligonių, gydytų toje įstaigoje nuo plaučių uždegimo, skaičius: kuo jis didesnis, tuo mirtingumas mažesnis.

Specialistų konsultacijos poreikis buvo susijęs su didesniu mirtingumu, nes specialistai kviečiami būtent tada, kai ligos eiga komplikuoja ir sunki dėl įvairių priežasčių.

Taigi plaučių uždegimas – gana sunki problema gydytojo praktikoje ir, nepaisant antibakterinio gydymo pasiekimų, komplikuojasi gyvybei pavojingomis būklėmis, lemiančiomis didelį mirtingumą.

COMPLICATION OF PNEUMONIA

ARVYDAS VALAVICIUS

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY KLAIPĖDA UNIVERSITY HOSPITAL

Keywords: pneumonia, lung abscess, empiema pleurae, mortality.

Summary. This article about complication of pneumonia and factors influencing in mortality.

LITERATŪRA

1. Joaquin Burgos et al. The Increasing Incidence of Empiema. *Curr Opin Pulm Med.* 2013; 19(4): 350-356.
2. Naresh G. Mansharamani et al. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9.
3. Thomas J Marrie et al. Factor Influencing In-Hospital Mortality in Community-Acquired pneumonia. *CHEST* 2005; 127: 1260-1270.
4. Jeffrey Rubins et al. Pleural Effusion Treatment and Management, 2012 Mdscape referens.
5. Emma Hitt Vitamin D levels Linked to Mortality in Patient With Pneumonia. *Respirology* 2011; 16: 611-616.
6. Deborah F. Low Levels of Hospital Nurses Linked To Patient Deaths. *N Engl J Med* 2002; 346(22): 1715-1722.

Vaikų bronchiolitas: smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimo priežastys ir pasekmės

Laimutė Vaidelienė

LSMU MA Vaikų ligų klinika

Reikšminiai žodžiai: smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimas, bronchiolitas, vaikai.

Santrauka. Bronchiolitas yra dažniausia smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimo forma. Tai bendras pavadinimas, apimantis įvairias uždegimo ligas, pažeidžiančias bronchioles. Ūminis virusinis bronchiolitas – dažniausia vaikų smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimo forma. Tačiau patofiziologiniai pokyčiai smulkiuosiuose kvėpavimo takuose būdingi ir daugeliui kitų būklių: įvairioms kvėpavimo takų infekcijoms, jungiamojo audinio ligoms, imunodeficito būklėms, esant plaučių pažeidimui dėl įvairių aplinkos veiksnių, alergenų, vaistų, po plaučių ar kaulų čiulpų transplantacijų. Vaikams šios būklės retos. Jiems bronchiolių pažeidimus dažniausiai sukelia sunkios virusinės kvėpavimo takų infekcijos, o dažniausia iš retų pirminio bronchiolių pažeidimo formų – obliteracinis (konstriktinis) bronchiolitas. Nors šios ligos prognozė vaikams paprastai palanki, vis dėlto persirgtas obliteracinis bronchiolitas gali būti fibrozių pokyčių, nuolatinio oro srauto apribojimo, bronchektazių susiformavimo priežastis.

Priežastinių veiksnių įvairovė ir patologijos retumas lemia vėlyvą bronchiolių pažeidimo diagnostiką. Tačiau pastaraisiais dešimtmečiais ištobulėję neinvaziniai tyrimo metodai, ypač kompiuterinė tomografija, leidžia anksčiau nustatyti smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimus netgi neatliekant plaučių biopsijos. Naujos klinikinės žinios ir diagnostikos galimybės gali padėti anksčiau diagnozuoti smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimus vaikams ir skirti ankstyvą efektyvesnę gydymą.

ĮVADAS

Kai kalbama apie pokyčius smulkiuosiuose kvėpavimo takuose, pirmiausiai prisimenama suaugusiųjų lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL). Vaikų smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimas visų pirma asocijuojasi su palyginti dažna liga – ūminiu virusų sukeltu bronchiolitu. Tačiau patofiziologiniai pokyčiai smulkiuosiuose kvėpavimo takuose būdingi ir daugeliui kitų būklių.

Suaugusiųjų smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimai labiau ištirti ir aprašomi sergant įvairiomis kvėpavimo takų infekcijomis, jungiamojo audinio bei žarnų uždegimo ligomis, imunodeficito būklėmis, difuziniu panbronchiolitu, esant plaučių pažeidimui dėl įvairių aplinkos veiksnių (ypač rūkymo), vaistų, taip pat po plaučių ir kaulų čiulpų transplantacijų. Reikia nepamiršti, kad ne tik LOPL, bet ir astma gali lemti smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčius. Difuzinis panbronchiolitas – beveik išimtinai suaugusių vyrų liga, bet daugelis kitų ligų gali pažeisti ir vaikų smulkiuosius kvėpavimo takus. Be jau minėtų patologijų, reikia nepamiršti pūlinių plaučių ligų (pvz., cistinės fibrozės (CF)), kuriomis sergant pažeidžiami ne tik stambesni bronchai, bet ir bronchiolės. Neišnešiotiems naujagimiams būdinga lėtinė naujagimių plaučių liga, kurią

nesubrendusiems plaučiams sukelia surfaktanto stoka, toksinis O₂ poveikis bei mechaninės ventilacijos barotrauma, taip pat yra nulemta smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimo. Taigi, smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimai gali būti labai įvairūs tiek savo klinicine išraiška, tiek ir patohistologiniais bei rentgeniniais pokyčiais.

Bronchiolitas – dažniausia smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimo forma. Tai bendras pavadinimas, apimantis įvairias uždegimo ligas, pažeidžiančias smulkiuosius kvėpavimo takus – bronchioles [8]. Skiriami pirminiai bronchiolitai, bronchiolių pažeidimai sergant parenchimos (jungiamojo audinio) ligomis ir bronchiolių pažeidimai sergant stambesnių bronchų ligomis. Šiame straipsnyje aptariami pirminiai vaikų bronchiolitai, jų klinikinės bei patohistologinės formos, diagnostikos ypatumai bei galimos pasekmės.

VAIKŲ SMULKIŪJŲ KVĖPAVIMO TAKŲ TYRIMO PROBLEMAS

Smulkiaisiais laikomi kremzlinio karkaso neturintys kvėpavimo takai, kurių vidinis skersmuo yra mažesnis nei 2 mm [1, 12]. Jie prasideda maždaug aštuntąją bronchų



Pav. Ūminis bronchiolitas (4 mėn. kūdikis)

Plaučių hiperinflacija, išsilyginęs diafragmos kupolas ir atelektazės dešinės viršutinės ir kairės apatinės skilties projekcijose.

generacija, tęsiasi kaip terminalinės bronchiolės (smulkiąsi kvėpavimo takai, neskaitant alveolių) bei respiracinės bronchiolės (spindis < 0,5 mm) ir atsiveria į dujų apykaitos aparatus – alveoles. Sveikuose suaugusio žmogaus plaučiuose smulkiųjų kvėpavimo takų pasipriešinimas oro tėkmei (rezistentiškumas) sudaro tik mažą dalį bendro kvėpavimo takų pasipriešinimo [1, 13]. Kad spiogramoje matytųsi FEV₁ (forsuoto iškvėpimo tūrio per 1 sek.) pokyčiai, smulkiųjų bronchų obstrukcija turi būti net 75 proc. [1, 14]. Vaikų kvėpavimo takų spindis siauresnis, sienelės puresnės, geriau vaskuliarizuotos, be to, kūdikiai dėl anatominių savitumų kvėpuoja tik pro nosį, todėl 50 proc. kvėpavimo takų pasipriešinimo jiems lemia viršutiniai kvėpavimo takai. Dėl to dar sunkiau įvertinti iškvėpimo srovę ir plaučių tūrį, ypač sergant viršutinių kvėpavimo takų infekcinėmis ligomis. Be to, kasdienėje praktikoje mažiems vaikams kvėpavimo funkcija netiriama dėl nesugebėjimo bendradarbiauti atliekant reikiamus kvėpavimo manevrus.

Smulkieji kvėpavimo takai prastai matomi ir rentgenogramose, todėl šios patologijos diagnostika sudėtinga. Bronchiolitu apibūdinami smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimai geriausiai diagnozuojami pagal patohistologinius pokyčius [1, 8]. Tačiau tam būtinas biopsinės medžiagos tyrimas, kuris daugumai pacientų, ypač vaikų, neatliekamas. Problemų kyla dėl to, kad bronchoskopijos metu atlikta transbronchinė biopsija dažnai neapima smulkiųjų kvėpavimo takų, o tikslus patohistologinis tyrimas galimas tik atliekant chirurginę procedūrą – transtorakalinę biopsiją.

Ištobulinta didelės skiriamosios gebos kompiuterinė tomografija (KT), kaip neinvazinis tyrimas, įtraukta į diagnostikos algoritmus ir padeda atrinkti pacientus biopsiniam tyrimui. Tačiau nė vienas tyrimas neapima visų galimų bronchiolito priežasčių, todėl smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimo diagnostika yra kompleksinė: pradedant anamneze bei klinikiniais duomenimis, KT tyrimu bei kvėpavimo funkcijos įvertinimu ir baigiant histologiniu diagnozės patikslinimu. Plaučių audinio biopsija ne visada galima ir ne visada būtina. Be to, tas pats histologinis vaizdas būdingas įvairios kilmės bronchiolitui. Pavyzdžiui, obliteracinis bronchiolitas (OB) gali būti nustatytas sergant jungiamojo audinio ligomis, kvėpavimo takų infekcijomis, esant lėtiniam hipersensitivityviniam pneumonitui, inhaliaciniam pažeidimui, dėl vaistų ir daugelio kitų priežasčių [1, 6].

Siekiant palengvinti diagnostiką, ieškoma ligos aktyvumo žymenų. Studijų duomenimis, padidėjęs kiekis KL-6 baltymo, gaminamo suaktyvėjusių plaučių epitelio ląstelių, nustatomas kraujo serume tiems transplantuotiems pacientams, kuriems vystosi OB [9]. Kol kas tai ateities perspektyvos.

Dėl ribotų patofiziologinių procesų ištyrimo galimybių, ypač vaikams, smulkieji kvėpavimo takai dažnai vadinami „tyliąja zona“. Tačiau iš tiesų ši zona labai dažnai pažeidžiama, nes siauruose kvėpavimo takuose infekcija bei įvairios dalelės greičiau sukelia pilnutinę obstrukciją. Todėl smulkieji kvėpavimo takai (bronchiolės) pažeidžiami daugelio ligų atveju, o juose atsiradęs uždegimas (bronchiolitas) yra dažniausia riboto oro srauto kvėpavimo takuose priežastis.

PIRMINIAI VAIKŲ BRONCHIOLIŲ PAŽEIDIMAI

Ūminis bronchiolitas

Ūminis bronchiolitas, dažniausia vaikų smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimo priežastis, beveik išskirtinai kūdikiams būdinga ūminė virusinė kvėpavimo takų infekcija. Ji pasireiškia viršutinių kvėpavimo takų uždegimu ir apatinių kvėpavimo takų obstrukcija, atsiradusia dėl uždegimo pokyčių smulkiuosiuose bronchuose ir bronchiolėse. Uždegimas lemia epitelio ląstelių nekrozę, gleivinės ir pogleivio edemą ir gleivių hipersekreciją. Dėl bronchiolių

spindžio susiaurėjimo ir užsikimšimo sutrinka plaučių ventilacija bei perfuzija ir pasireiškia ūminis kvėpavimo nepakankamumas.

Dažniausi ūminio bronchiolito sukėlėjai yra respiraciniai sincitiniai virusai (RSV) – 60 proc. atvejų, taip pat žmogaus metapneumovirusai, paragripo, gripo, adeno-, rinovirusai. Riziką susirgti ūminiu bronchiolitu didina neišnešiotumas, mažas gimimo svoris, jaunesnis nei 6 mėn. amžius, pasyvus rūkymas, dirbtinis maitinimas, greutinė patologija: bronchopulmoninė displazija (lėtinė naujagimių plaučių liga), įgimtos širdies ydos, CF bei šeiminei alergijos anamnezė.

Pagrindiniai klinikiniai ūminio bronchiolito simptomai yra kosulys, dusulys, švokštimas bei kvėpavimo distreso simptomai. Sergant sunkios eigos bronchiolitu, ryškėja kvėpavimo nepakankamumo simptomai, mikrocirkuliacijos (perfuzijos) sutrikimai, hipoksemija (blyškumas, cianozė), tachikardija. Galimos apnėjos. Plaučiuose abipus girdimi krepituojuantys karkalai ekspiracijos pabaigoje. Galimi skysčių ir elektrolitų pusiausvyros sutrikimai, maitinimosi problemos.

Krūtinės ląstos rentgenogramose matoma hiperinflacija, difuziniai intersticiniai ir peribronchiniai pokyčiai, galimi hipoventiliacijos plotai, atelektazės (pav.).

Sunkios eigos bronchiolitas gydomas stacionare, kartais intensyvosios terapijos skyriuje. Kadangi liga virusinė, taikomos simptominės gydymo priemonės.

Ilgalaikės ūminio bronchiolito pasekmės

Nors ūminio bronchiolito eiga kartais būna labai sunki, vystosi kvėpavimo nepakankamumas, apnėjos ir reikia gydyti intensyvosios terapijos skyriuje, kitos pulmoninės komplikacijos – retos.

Daugelis studijų patvirtina, kad ūminis bronchiolitas trunka vidutiniškai 15 dienų ir dažniausiai visiškai praeina be pasekmių per 3–4 sav. Kelių studijų duomenimis, sunkios eigos stacionare gydomas bronchiolitas pneumonija komplikuojasi tik 1 proc. atvejų [11].

Vis dėlto iki 25 proc. kūdikių bronchiolito simptomai gali užsitęsti ilgiau nei 21 dieną [11, 20]. Lėtiniai kvėpavimo takų simptomai labiausiai priklauso nuo bronchiolito sunkumo [15].

Nustatyta sąsaja tarp ūminio bronchiolito ir sergamumo kvėpavimo takų ligomis vėlesniu laikotarpiu. Manoma, kad tam įtakos turi ir genetinė predispozicija, ir aplinkos veiksniai [15].

Ilgalaikės bronchiolito komplikacijos yra šios: užsitęsęs ar pasikartojantis švokštimas bei astma vaikui paaugus ir alerginis išjautrinimas, taip pat obliteracinis bronchiolitas [11].

Bronchiolitas ir astma

Sunki bronchiolito eiga siejama su vėliau pasireiškiančiais švokštimo epizodais ir bronchų astmos išsivystymu [11, 20]. Dviem perspektyviosiomis studijomis nustatyta, kad po persirgto RSV bronchiolito 12 mėn. laikotarpiu dažniau hospitalizuojama dėl pasikartojančio švokštimo [16, 17].

Šešių atvejo ir kontrolės studijų apžvalgoje nurodoma, kad švokštimų dažnumas yra statistiškai reikšmingai didesnis 6 metų amžiaus vaikams, praėjus 5 metams po persirgto sunkaus stacionare gydyto RSV bronchiolito (40 proc.), lyginant su kontroline grupe (11 proc.) (SR – 3,8, 95 proc. PI 1,6–9,3, $p < 0,001$). Tarp grupių nenustatyta reikšmingų vaikų alergijos paplitimo, šeiminių alergijos anamnezės ir astmos šeimoje skirtumų [15].

Kūdikystėje persirgto RSV bronchiolito ryšys su švokštimo epizodais ir astma paauglystėje nėra aiškus. Tucson studija (angl. *Tucson Children's Respiratory Study*), tyrusi didelę kūdikystėje stacionarizuotų vaikų kohortą, įrodė reikšmingai dažnesnius švokštimo epizodus sulaukus 11 metų, tačiau nenustatė statistiškai reikšmingo ryšio 13 metų amžiaus paaugliams [15]. Neįrodyta ir alergijos įtaka šių vaikų švokštimo dažnumui. Tuo tarpu nedidelės hospitalizuotų dėl RSV bronchiolito kūdikių atvejo ir kontrolės studijos duomenimis, 13 metų vaikų grupėje buvo didesnis astmos/pasikartojančio švokštimo ($p < 0,001$), alerginio rinokonjungtyvito ($p = 0,004$) bei išjautrinimo alergenams (serumo IgE, $p = 0,038$) dažnumas [15]. Kol kas nevisiškai aišku, ar RSV bronchiolitas sukelia ilgalaikius pokyčius plaučiuose ar sunkesnę šios infekcijos eigą lemia genetinė ir anatominė/fiziologinė individo predispozicija.

Maža studija, tyrusi suaugusių 18–20 metų pacientų sergamumą astma ir bronchų reaktyvumo ryšį su kūdikystėje persirgta RSV infekcija, reikšmingų

Lentelė. Vaikų obliteracinio bronchiolito etiologija

Poinfekcinis bronchiolitas	Adenovirusai (3, 7 ir 21 tipai) Gripo Paragripo Tymų Vėjaraupių Respiraciniai sincitiniai virusai (RSV) <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Po transplantacijos	Lėtinės plaučių ar širdies/plaučių transplantato atmetimo reakcijos Su kaulų čiulpų persodinimu susijusi transplantato prieš šeiminingą ligą
Jungiamojo audinio ligų nulemtas	Reumatoidinis artritas Sjogren sindromas Sisteminė raudonoji vilkligė
Lėtinis hipersensityvinis pneumonitas	Paukščių antigenai Pelėsiai
Aspiracinis	Skrandžio turinys: gastroezofaginis refluksas (GERL) Svetimkūniai
Vaistų sukeltas	Penicilaminai Kokainas
Stevens-Johnson sindromą lydintis	Idiopatinis Vaistų sukeltas Infekcijos nulemtas

sąsajų nenustatė. Tačiau buvo įrodyta, kad sunki RSV infekcija kūdikystėje lemia prastesnę kvėpavimo funkciją suaugus (pokyčiai spirometrijoje, SR – 5,27, 95 proc. PI 1,6–17,35) [15].

Apibendrinant galima teigti, kad kūdikiai, persirgę sunkios eigos ūminiu virusiniu bronchiolitu, turi būti atidžiau stebimi dėl vėlesnių pokyčių plaučiuose.

Obliteracinis bronchiolitas

Obliteracinis (konstriktinis) bronchiolitas (OB) – vaikams reta fibrozinė lėtinės obstrukcinės plaučių ligos forma, pažeidžianti smulkiuosius kvėpavimo takus ir lemianti dalinę ar visišką jų obliteraciją. Paplitimas tarp vaikų nėra tiksliai žinomas [11, 21].

Suaugusiųjų OB etiologijoje vyrauja inhaliaciniai pažeidimai (toksinių įkvėpjamųjų medžiagų sukeltas bronchiolitas), hipersensityvinis pneumonitas, potransplantacinės reakcijos ir autoimuninės ligos. Kvėpavimo takų infekcijų įtaka suaugusių pacientų smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimui nėra aiški, ir ši priežastis tikrai daug retesnė nei vaikams. Daugeliu atvejų jiems poinfekcinis bronchiolitas aprašomas kaip obliteracinį bronchiolita sukelti pneumonija, tačiau galimas ir virusų (pvz., respiracinio sincitinio viruso, RSV) ar bakterijų (pvz., *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*) sukeltas obliteracinis bronchiolitas [1]. Lokalių smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimų suaugusiesiems būna ir sergant tuberkulioze ar ne tuberkuliozės mikobakterijų sukelta infekcija [1, 18].

Vaikams OB paprastai pasireiškia po sunkios virusinės apatinių kvėpavimo takų infekcijos. Dažniausiai nustatomi adenovirusai, ypač 1, 3, 7 ir 21 tipų, tačiau manoma, kad OB gali sukelti ir RSV [10]. Lentelėje pateikiami galimi vaikų OB etiologiniai veiksniai [11].

Dėl nežinomų priežasčių poinfekcinis OB vaikams dažniau diagnozuojamas pietų pusrutulyje (Argentinoje, Čilėje, Naujojoje Zelandijoje ir Australijoje), bet nustatomas ir kitose pasaulio dalyse [9]. Argentinoje atliktos studijos duomenys rodo, kad OB gali sukelti ne tik adenovirusai, bet ir mechaninė ventilacija [10]. Tačiau autoriai neatsako į klausimą, ar mechaninė ventilacija gali būti atskiras rizikos veiksnys OB atsirasti ar tiesiog rodo ūminio infekcinio bronchiolito sunkumą.

Manoma, kad didėjantis vietinių Kanados gyventojų, polineziečių Naujojoje Zelandijoje bei tikrųjų pietų Korėjos gyventojų sergamumas OB gali priklausyti ir nuo genetinių faktorių. Viena nauja studija nustatyta, kad Amerikos indėnams būdingas HLA-DQB1*0302 antigenas vis dažniau nustatomas Argentinos vaikams, sergantiems OB [9].

OB – tai terminalinių ir respiracinių bronchiolų uždegimas ir fibroziniai pokyčiai. Įvykių grandinė greičiausiai prasideda kvėpavimo takų epitelio ląstelių pažeidimu, lemiančiu laikiną ląstelių funkcijos sutrikimą ir nekrozę. Lokali nekrozę sukelia fibrininio pūlingo eksudato kaupimasis bronchiolės spindyje ir gausesnį

miofibroblastų augimą apnuogintame pogleivyje. Miofibroblastų proliferacija skatina kolageno ir mukopolisacharidinės rūgšties kaupimąsi bei lemia bronchiolės spindžio susiaurėjimą. Taip pat gali atsirasti antrinių pokyčių: susiformuoti dideli polipai, vadinami Masson kūnais (angl. *Masson body*), lydintys histiocitų bei kapiliarų proliferaciją [11].

Vaikų OB kliniškinis vaizdas gali būti panašus į ūminio virusinio bronchiolito, tik be rinito ir karščiavimo. Be to, juo gali sirgti ir vyresnio amžiaus vaikai. Pagrindiniai jų nurodomi simptomai yra kvėpavimo sutrikimas (dyspnea), kosulys ir fizinio krūvio netoleravimas. Fiziniai duomenys nespecifiniai – auskultuojant gali būti girdimas švokštimas ir krepitacija. Kūdikiai gali atrodyti pagerėję po ūminio bronchiolito, tačiau nuolatiniai kvėpavimo simptomai vis dar būna išlikę, jie paprastai trunka daugiau nei 60 dienų ir gali būti laikomi užsitęsusių švokštumu [11]. Krūtinės ląstos rentgenogramoje matomas gausus intersticinis plaučių piešinys ir ryški hiperinfliacija.

KT vaizduose gali būti mozaikinių pokyčių, oro spąstų fenomenas, storesnės bronchų sienelės, bronhektazės, atelektazės ir/ar gleivių kamščiai [1, 19].

Sergančių OB kūdikių kvėpavimo funkcijos tyrimais nustatyta patohistologinių plaučių pakitimų funkcinė išraiška: sunki negrįžtama bronchų obstrukcija, sumažėję plaučių tūriai ir padidėjęs kvėpavimo takų pasipriešinimas [10, 11].

Neabejotinai tiksliausiai OB diagnozuojamas mikroskopuojant biopsinę medžiagą. Kadangi transbronchinės biopsijos dažnai neinformatyvios, rekomenduojama transtorakalinė biopsija imant du plaučio audinio mėginius. Kad nereikėtų daryti šio invazinio tyrimo, 1990 metais buvo sukurti kriterijai OB sindromui nustatyti. Jie apima kvėpavimo funkcijos sutrikimus (kurie dažniausiai vertinami tik vyresniems vaikams) ir didelės skiriamosios gebos KT matomus būdingiausias OB pokyčius: mozaikinę perfuziją, neryškų kraujagyslinį piešinį ir centrines bronhektazes [11].

Nors vaikų sergamumas OB ir mirtingumas nuo šios ligos neaiškus, studijos patvirtina, kad poinfekcinio OB prognozė geresnė nei kitų jo formų, būdingesnių suaugusiesiems [9, 22]. Adenovirusų sukeltas OB vaikams retai būna mirtinas, tačiau gali tapti lėtine liga [11]. Dažniausiai ilgaiui fibrozinis kraujagyslinis jungiamasis

audinys rezorbuojasi, kvėpavimo takų spindis bei epitelis normalizuojasi.

Vaikų OB gydymas sudėtingas ir dažnai nesėkmingas. Gydant OB, efektyvūs gali būti makrolidai (azitromicinas) dėl uždegimą slopinančio poveikio [1, 11]. Gliukokortikoidai, vartojami praėjus ūminės ligos fazei, kai OB jau diagnozuotas, neturi įtakos galutiniam rezultatui [1, 10, 22]. Bandoma taikyti eksperimentinį gydymą: imunomodulatorius, monokloninius antikūnus (infliksimaną), ciklosporino purškalą [11].

Nors dažniausiai OB prognozė vaikams palanki, vis dėlto persirgta liga gali tapti fibrozinių pokyčių, nuolatinis oro srauto ribotumo, bronhektazių susiformavimo priežastimi [1, 11, 22].

Trečdaliui vaikų, sergančių poinfekciniu OB, gali pasireikšti Swyer-James (MacLeod, kai diagnozuojama suaugusiesiems) sindromas. Tai ilgalaikė komplikacija, nustatoma vaikams, persirgusiems adenovirusine pneumonija ar bronchiolitu. Sindromas aprašomas kaip asimetrinis OB, dėl oro spąstų ir suplastėjusios arterinės kraujotakos suformuojantis mažesnį, šviesesnį plautį [1, 11]. Tai vyksta nesubrendusio plaučio fibrozinių pažeidimų gijimo metu mažėjant alveolių bei plaučių kraujagyslių kiekiui.

Retai, persirgus sunkios eigos OB, gali progresuoti lėtinis kvėpavimo nepakankamumas ir gali tekti transplantuoti plaučius.

APIBENDRINIMAS

Vaikų smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimų etiologija skiriasi nuo suaugusiųjų. Pastariesiems vyraujantys respiraciniai (rūkorių) bronchiolitai, panbronchiolitai ar mineralinių dulkių sukelti smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimai vaikams nebūdingi. Ūminis virusinis bronchiolitas – dažna kūdikių patologija. Tuo tarpu kitos bronchiolito formos retos, dažnesnis – obliteracinis bronchiolitas. Ankstyvą diagnostiką sunkina vaikų amžius bei invazinis diagnostinių procedūrų pobūdis. Be to, nemaža dalis lėtinių bronchiolių pažeidimų vaikams būna geribinės eigos, be ryškių kliniškų simptomų, o pakitimai grįžtami. Todėl dažnai smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimai lieka nediagnozuoti.

Nauji neinvazinės diagnostikos metodai atveria geresnes galimybes tirti „tyliąją kvėpavimo takų zoną“. Tikimasi daugiau sužinoti apie vaikų smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimus, jų kliniki-

nes ir histologines formas, o tam reikia atlikti vyresnio amžiaus vaikų smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimų studijų. Tada bus galima remtis ne tik suaugusiųjų bronchiolių pažeidimų tyrimais.

Kol kas vaikų bronchiolių pažeidimo diagnostika tebėra kompleksinė: pradedant anamneze bei klinikiniais duomenimis, KT tyrimu bei kvėpavimo funkcijos įvertinimu ir baigiant pagal galimybes histologiniu diagnostikos patikslinimu.

BRONCHIOLITIS IN CHILDREN: CAUSES AND CONSEQUENCES OF SMALL AIRWAYS DISEASE

LAIMUTĖ VAIDELIENĖ
LUHS MA CLINIC OF CHILDREN DISEASES

Keywords: small airways disease, bronchiolitis, children.

Summary. Bronchiolitis is the most frequent form of injury to small airways. It is the common name for various inflammatory conditions, which associated with involvement of bronchioles. Acute viral bronchiolitis – usually a form of injury to small airways of children. However pathophysiological changes of small airways are common for most other conditions: various airway infections, connective tissue diseases, immune deficiencies, lung or bone marrow transplantation, diseases related to environmental exposures to pollutants, allergens and drugs. These conditions are rare for children. Bronchioles injury of children is usually caused by severe viral airway infections. The most frequent type of these rare forms of primary bronchiolar injury – obliterative (constrictive) bronchiolitis. Despite the fact that the prognosis of such illness is favorable for children, bronchiolitis obliterans can be the cause of fibrotic changes, airflow limitation or bronchiectasis.

Wide variety of causative factors and the rarity of the pathology lead to late diagnosis of bronchiolar injury. Non-invasive methods for the diagnosis have been greatly improved by progress in CT scan imaging, and novel possibilities may even increase our ability to monitor small airways disease without the requirement of lung biopsy. New clinical knowledge and diagnostic possibilities may result in earlier diagnosis of small airway damage for children and assignment of early and more effective treatment.

LITERATŪRA

1. P.R.Burgel, A. Bergeron, J. De Blic et al., Small airways diseases, excluding asthma and COPD: an overview. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 131-147.
2. V.Poletti, G.Casoni, M.Zampatori et al., Bronchiolitis. *Eur Respir Mon* 2011; 54: 84-103.
3. K.Fakhoury, A.Kanu. Causes of bronchiectasis in children. UpToDate 2013 Jul.
4. T.Craig Allen, Pathology of small airways disease. *Arch Pathol Lab Med*, 2010, 134: 702-713.
5. S.Sonnappa, Ventilation inhomogeneity as an indicator of airways disease in preschool children with wheeze. Doctoral theses, 2009, University College London.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 22) redakcijoje.

Informuoto paciento sutikimo principai

Danielius Serapinas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: informuoto paciento sutikimas, gydytojas, konsultavimas.

Santrauka. Gydytojo pareiga informuoti pacientą neatsiejama nuo pareigos gauti informuoto paciento sutikimą, būtina bet kokioms medicininiams procedūroms ar intervencijoms pradėti. Pagrindiniai reikalavimai informuoto paciento sutikimui yra racionalumas, pakankama ir aiški informacija, laisva valia bei atitikimas teisės aktų numatytus formos reikalavimus. Gauti informuoto paciento sutikimą nėra absoliutus reikalavimas, nes pacientas turi teisę pareikšti norą nežinoti apie savo sveikatos būklę, gali susiklostyti ir tokios aplinkybės, kai gydytojas neturi galimybės informuoti paciento, o pacientas ar jo atstovas negali duoti sutikimo. Šio straipsnio pagrindiniai tikslai – apibrėžti informuoto paciento sutikimo doktriną ir reikalavimus, keliamus informuoto paciento sutikimui.

IVADAS

Spartėjanti biomedicinos mokslo pažanga, nauji gydymo būdai ir metodai, kintančios technologijos padeda sveikatos priežiūros paslaugų srityje pasiekti vis geresnių rezultatų. Dėl šios priežasties auga sveikatos priežiūros paslaugų apimtys, todėl jas būtina reguliuoti teisės normomis, garantuojančiomis gerą paslaugų kokybę, įtvirtinančiomis gydytojų ir pacientų teises bei pareigas, gydytojų ir pacientų santykių pobūdį [1]. Vienas pagrindinių bioetikos principų nuo Hipokrato laikų primum non nocere, t. y. pirmiausia – nepakenkti. Iš to išplaukia žalos nedarymo, geradarystės, pareigos gydyti bei gerbti paciento autonomiją principai, kurie nuo seniausių laikų laikomi medicinos etikos pagrindu. Neretai pasitaiko atvejų, kai, tarkim, su sisteminio gydymo schema sutikęs pacientas po kurio laiko atvyksta nutraukęs gydymą, ir ligai paūmėjus. Kyla klausimas, ar gydytojas viską padarė, kad pacientas tinkamai suprastų ir galėtų vykdyti gydytojo duotus gydymo nurodymus. Jei tai buvo padaryta, tada pacientas pats prisiima atsakomybę už gydytojo sudaryto gydymo plano vykdymą. Konsultacija kabine, kurios metu „čia ir dabar“ gydytojas visiškai atsakingas už pacientą, trunka vidutiniškai 15–20 minučių, kitą paros dalį gydytojas negali kontroliuoti paciento ir tuo pačiu būti atsakingas už tai, kaip jis laikosi paskirto gydymo re-

žimo. Paciento informavimas, kaip etinis reikalavimas, yra neatsiejamas nuo pagarbos pacientui bei jo autonomijai. Pagarbos paciento autonomijai principas garantuoja penkias labai svarbias pacientų teises: teisę į pasirinkimą, teisę į asmens privatumą, teisę į informaciją, teisę į konfidencialumą bei teisę nebūti diskriminuojamam [2]. Gydytojo pareiga informuoti pacientą yra neatsiejama nuo pareigos gauti informuoto paciento sutikimą, kuris būtinas bet kokioms medicininiams procedūroms ar intervencijoms pradėti. Bet kokie gydytojo veiksmai be informuoto paciento laisvo sutikimo yra neteisėti, išskyrus teisės aktuose numatytus išimtinis atvejus. Straipsnyje aptariama informuoto paciento sutikimo doktrina, reikalavimai, keliami informuoto paciento sutikimo taikymui, Lietuvos Respublikos teisės aktai, reglamentuojantys informuoto paciento sutikimą, ir teismų praktika Lietuvoje.

INFORMUOTO PACIENTO SUTIKIMO DOKTRINA

Sveikatos priežiūros srityje vis labiau įsitvirtina gydytojo ir paciento santykiai, paremti abipusiu bendradarbiavimu, atsisakant anksčiau vyravusio paternalizmo principo, kai visus sprendimus priimdavo gydytojas. Tokių pokyčių lemia įsitvirtinantis autonomijos principas, kuris skatina žmogaus gebėjimą savarankiškai pasirinkti ir atlikti veiksmus.

Pagarba paciento autonomijai medicinos etikoje išreiškiama informuoto paciento laisvo sutikimo reikalavimu [3]. Priešingai paternalizmui, autonomija iš esmės reiškia tai, kad subjektas yra geriausias savo interesų atstovas, todėl pats gali spręsti, kas jam yra svarbu, kokioms vertybėms teikia pirmenybę, vadovaujasi savo laisva valia, be išorinės įtakos ir jokios prievartos.

Autonomiją sudaro trys elementai:

- saviraiška atliekant veiksmus;
- laisvė;
- racionalumas.

Saviraiška atliekant veiksmus parodo žmogaus vertybes, norus bei troškimus ir galimybę juos įgyvendinti. Laisvė autonomijoje yra bene svarbiausias elementas, kurį sudaro asmens vidinė ir išorinė laisvė, reiškianti, kad priimdamas sprendimus asmuo nėra veikiamas jokios pašalinės įtakos ar prievartos. Tai sąmoningas ir savanoriškas paciento apsisprendimas, leidžiantis arba neleidžiantis gydytojui imtis atitinkamų veiksmų. Laisvas sutikimas yra niekaip nesuderinamas su prievarta, spaudimu, tiesiogiai ar netiesiogiai bandant paveikti paciento apsisprendimą. Visgi gydytojo nuomonė yra labai svarbus veiksnys, padedantis pacientui priimti sprendimą, tad gydytojo išvalgos ir profesionalumas gali labai prisidėti prie paciento pasirinkimo. Racionalumas siejamas su asmens gebėjimu suprasti jam pateiktą informaciją ir atitinkamai į ją reaguoti,

nustatyti, kas teisinga, suprasti esamą situaciją bei numatyti būsimas pasekmes. Racionalumui būdingas sąmoningas ir tikslingas paciento elgesys [4].

Be visų šių autonomijos elementų, būtina paminėti paciento kompetenciją. Tik kompetentingas pacientas gali priimti racionalius sprendimus. Paciento kompetencijai galima priskirti šiuos formalius gebėjimus:

- gebėjimas formuluoti deramus tikslus, ypač tolesnius ateities planus;
- gebėjimas nustatyti tų tikslų loginę seką;
- gebėjimas apibrėžti, kodėl siekiama pasirinktų tikslų;
- gebėjimas veiksmingai vykdyti ateities planus;
- gebėjimas atsisakyti arba keisti tų tikslų pobūdį, jei gaunami siekių neatitinkantys rezultatai [2].

Informuoto paciento sutikimas gali būti suprantamas kaip procesas, kurio metu asmuo, disponuodamas visa informacija ir būdamas laisvas apsispręsti, priima savo sprendimą dėl gydymo [5]. Informuoto paciento sutikimas yra bendradarbiavimo tarp gydytojo ir paciento rezultatas, turintis įtakos galutiniam sprendimui ir gydymo taikymui. Į informuoto paciento sutikimą reikia žvelgti kaip į procesą, kuris apima gydytojo ir paciento tarpusavio supratimą bei keitimąsi informacija gerbiant paciento autonomiją.

Svarbu paminėti, jog informuoto paciento sutikimas dažnai klaidingai painiojamas su sutikimo forma. Iš tikrųjų sutikimas yra informuoto paciento pritarimas tam tikrai procedūrai ar medicininei intervencijai gavus tinkamą, išsamią, nedviprasmišką informaciją iš gydytojo apie diagnozę, gydymo būdus, potencialią riziką, naudą bei galimas alternatyvas. Sutikimo forma yra tik vienas iš informuoto paciento sutikimo proceso dokumentų, nes sutikimas išreiškiamas ne tik raštu, bet ir žodžiu [6].

Informuoto paciento sutikimas yra teisinė priemonė apsaugoti paciento teises bei gauti visą informaciją apie ligos diagnozę, gydymo galimybes, alternatyvius gydymo būdus, numatomus rezultatus ar pasekmes, jei jis sutinka ar nesutinka gydytis. Gauti informuoto paciento sutikimą nėra absoliutus reikalavimas, mat jis turi teisę nežinoti savo ligos diagnozės. Lietuvos Respublikos teisės aktuose, kurie aptariami kitame šio darbo poskyryje, numatytos išimtys, kada gydytojas, veikdamas paciento naudai, gali nepranešti jam apie jo būklę, jei tai sukeltų didesnės žalos

sveikatai. Gydytojas, veikdamas teikiant būtinąją pagalbą, jei pacientas yra be sąmonės ar kitos būklės, kai nesugeba duoti sutikimo dėl savo gydymo, gali veikti ir gelbėti jo gyvybę be sutikimo.

Informuoto paciento sutikimas – apsauga ne tik pacientui, bet ir sveikatos priežiūros specialistui, kuris, suteikęs išsamią informaciją apie gydymą ir jo galimybes bei alternatyvas, nusiima subjektyvių sprendimų našą. Atsakomybė turi tekti ir gydytojui, ir pacientui. Sveikatos priežiūros specialistas, gavęs sutikimą bus tikras, kad pacientui gydymas ar kita intervencija yra priimtina ir jis sutinka, kad ji būtų atlikta, o pacientas, gavęs informaciją, bus ramus, jog be jo žinios nebus atliekami jokie veiksmai, dėl kurių jis nedavė sutikimo ar apie kuriuos jis nebuvo informuotas.

Informuoto paciento sutikimas, galima teigti, kartu yra ir etinis reikalavimas, kilęs iš pagrindinių medicinos etikos principų. Gydytojai, duodami Hipokrato priesaiką, prisiima pareigą gerbti pacientą ir jo autonomiją, nedaryti žalos, laikytis konfidencialumo bei kitų principų. Vis dėlto reikia pabrėžti, kad tai ne tik etinė, bet ir teisinė doktrina, įtvirtinta teisės aktais pagarbos paciento autonomijai pagrindu.

REIKALAVIMAI INFORMUOTO PACIENTO SUTIKIMUI

Ne kiekvienas paciento sprendimas dėl gydymo gali būti laikomas laisvu informuoto paciento sutikimu, nes toks sutikimas turi atitikti nustatytus reikalavimus. Lietuvoje bendruosius reikalavimus, keliamus informuoto paciento sutikimui nustato 1996 m. Lietuvos Respublikos Pacientų teisių ir žalos sveikatai atlyginimo įstatymo (toliau – LR PTSŽĮ) III skyrius „Informuoto paciento sutikimas“. Įstatymu įtvirtinta, jog paciento sutikimas turi būti pagrįstas informacija ir tinkamas. Šios sąlygos yra būtinos asmens valiai išreikšti dėl tam tikros procedūros ar gydymo. Jei nėra bent vienos iš šių sąlygų, paciento sutikimas laikomas netinkamu ir neturi teisinės reikšmės. Sutikimas laikomas pagrįstas informacija ir tinkamas, kai atitinka šias pagrindines sąlygas:

1. Yra duotas asmens, galinčio tinkamai išreikšti savo valią;
2. Yra duotas, gavus pakankamą ir aiškią informaciją;
3. Yra duotas paciento (jo atstovo) laisva valia;
4. Atitinka teisės aktų nustatytus formos reikalavimus [7].

Sutikimo formos reikalavimai yra nustatyti 2010 m. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymu „Dėl sutikimo dėl sveikatos priežiūros paslaugų teikimo formos reikalavimų aprašo patvirtinimo“. Jame aprašyta, kokia informacija sveikatos priežiūros įstaigoje specialistų turi būti pateikta, kad paciento sutikimas būtų laikomas tinkamu ir pagrįstu informacija, t. y.:

- informacija apie toje sveikatos priežiūros įstaigoje teikiamų mokamų, iš dalies mokamų paslaugų kainas bei galimybes jomis pasinaudoti;
- informacija apie nemokamas paslaugas bei galimybes jomis pasinaudoti;
- informacija apie siuntimo į kitas sveikatos priežiūros įstaigas tvarką;
- informacija apie įstaigos vidaus tvarkos taisykles;
- informacija apie sveikatos priežiūros paslaugas teikiančių specialistų profesinę kvalifikaciją, taip pat galimybę rinktis sveikatos priežiūros specialistą;
- informacija apie paciento pareigą bendradarbiauti su sveikatos priežiūros paslaugas paskyrusiu ir (ar) teikiančiu sveikatos priežiūros specialistu, vykdyti jo paskyrimus ir nurodymus, pranešti apie bet kokius nukrypimus nuo paskyrimų [8].

Taigi pacientas turi teisę gauti informaciją ne tik išimtinai susijusią su jo sveikatos būkle, ligos diagnoze, rizikomis ar galimomis komplikacijomis, bet ir visą informaciją apie sveikatos priežiūros įstaigoje teikiamas paslaugas, jų kainas bei galimybę jomis pasinaudoti. Visa tai reglamentuoja LR PTSŽĮ 5 str.

Labai svarbus ir pačios informacijos pateikimo būdas. Gydytojas, atsižvelgdamas į paciento amžių, sveikatos būklę, patirtį, išsilavinimą bei kitus veiksnius, galinčius lemti asmens suvokimą, privalo suteikti visą būtiną informaciją, paaiškinti medicinos terminus, kurių pacientai nesupranta, ypač susidūrę su jais pirmą kartą. Informacijos pateikimo būdai gali būti įvairūs: vaizdinės projekcijos, žmogaus kūno dalių modeliai, iliustruoti lankstinukai, knygos ir pan., kad pacientas kuo geriau suprastų jam siūlomą atlikti procedūrą. Tyrimais nustatyta, kad atliekant operacijas ar net tokias procedūras kaip bronchoskopija kyla mažiau komplikacijų, jei pacientui kuo vaizdžiau ir aiškiau apie ją būna paaiškinta iš amksto.

Galimos ir tokios situacijos, kai gydytojui sunku įvertinti, ar pacientas viską suprato teisingai ir tinkamai.

Tam reikalingas atgalinis ryšys, kuriuo pacientas parodo, ar tikrai suprato jam pateiktą informaciją. Sutikimas gali būti išreiškiamas žodžiu, raštu arba konkliudentiniais veiksmais. Viskas priklauso nuo to, kokio sudėtingumo procedūra ar intervencija bus atliekama. Raštiškas sutikimas reikalingas sudėtingesnėms procedūroms ar intervencijoms atlikti: kaip antai operacijoms, įvairiems tyrimams ar kitoms invazinėms procedūroms. Konkliudentiniais veiksmais galima laikyti paciento atėjimą į sveikatos priežiūros įstaigą darant prielaidą, kad jis sutinka būti apžiūretas, įvertinta jo sveikatos būklė, paskirti tyrimai ar gydymo procedūros, pvz.: pamatuotas kraujo spaudimas, paklaustas širdies ritmas, paimta kraujo tyrimui ir pan. Tai reglamentuoja 1996 m. LR PTSŽĮ 16 str. 1 dalis. Svarbu pabrėžti, kad sveikatos priežiūros įstaiga turi užtikrinti, jog visa informacija bus pateikta paciento lankymosi metu, o tos įstaigos darbuotojai atsakys į visus iškilusius klausimus.

1996 m. LR PTSŽĮ 17 str. įtvirtinta paciento sutikimo rašytinė forma. Šis reikalavimas taikomas konkrečioms chirurginėms operacijoms, invazinėms ir intervencinėms procedūroms atlikti. Kad sutikimas būtų laikomas tinkamu, pacientui privalo būti paaiškinta operacijos ar procedūros esmė, jų alternatyvos, pobūdis, tikslai, žinomos ir galimos komplikacijos, pasekmės atsisakius gydymo bei kitos aplinkybės, kurios gali turėti įtakos paciento apsisprendimui. Visa ši informacija turi būti pateikta atsižvelgiant į paciento amžių, sveikatos būklę jam suprantama forma. Rašytinės formos paciento sutikimas akcentuojamas ir Lietuvos Respublikos teismų praktikoje, kuri aptariama kitame šios darbo poskyryje.

Reikėtų pabrėžti, jog paciento informavimas nėra tik gydytojo prievolė. Į sveikatos priežiūros įstaigą kreipęsis asmuo turi ir pats rodyti iniciatyvą išsiaiškinti tai, ko jis nesuprato ar kas jam liko neaišku iš gydytojo pateiktos informacijos. Jei pacientas neužduoda klausimų, tai dar nereiškia, jog jis tikrai viską suprato. Gydytojas privalo įsitikinti, kad jo pateikta informacija buvo aiški ir suprantama, o pacientui neliko klausimų apie būsimą procedūrą, jos alternatyvas ar pasekmes.

Dar vienas ir labai svarbus reikalavimas – informacijos patikimumas. Tai reiškia, jog informacija, teikiama pacientui, turi atitikti naujausias medicinos ir mokslo tendencijas, pasieki-

mus bei patikrintą ilgalaikę medicinos praktiką. Gydytojas turi pateikti tik tą informaciją, kuri yra reikalinga konkrečiu atveju, ji neturi būti perteklinė ir sudėtinga. Informacijos pateikimo detalumas ir apimtis priklauso nuo procedūros sudėtingumo, rizikos bei galimų šalutinių poveikių. Kuo didesnė rizika sveikatai, kuo platesnės žmogaus gyvenimo sferas apima galima žala, tuo labiau būtina apie ją pranešti, nes toks informavimas lems asmens motyvuotą sprendimą [5]. Taigi, kai gydytojas pacientui aiškina, pavyzdžiui, apie širdies operacijos atlikimą bei riziką ir apgamo šalinimo procedūrą, informacijos kiekis ir sudėtingumas bus skirtingas.

Lietuvos Respublikos Konstitucijos [9] 21 straipsnyje yra įtvirtintas informuoto asmens sutikimo pagrindas: žmogaus asmuo yra neliečiamas ir be jo žinios ir laisvo sutikimo negali būti atliekami moksliniai ar medicinos bandymai. Toliau pateikiami dokumentai, kurie detaliau reglamentuoja informuoto paciento sutikimą.

1994 m. *Sveikatos sistemos įstatymas* [11]. Šio įstatymo keliuose straipsniuose užsimenama apie informuoto paciento sutikimo reikalavimą. 1) 15 str. „Sveikatinimo veiklos būtiniosios sąlygos“ įtvirtinta, jog viena iš būtinųjų sveikatinimo sąlygų yra asmens sutikimas gauti sveikatos priežiūros paslaugas, išskyrus įstatyme numatytus atvejus, kai tokios paslaugos gali būti suteikiamos ir be jo sutikimo. 2) 20 str. „Diagnostikos ir gydymo priemonių taikymo ypatumai“ įtvirtinta, jog sveikatos priežiūros specialistai gali panaudoti naujus, moksliskai pagrįstus, bet dar nustatyta tvarka neįregistruotus vaistus, neapčiuotus profilaktikos, diagnostikos ir gydymo metodus, medicinos aparatūrą ir instrumentus tik stengdamiesi pacientą išgydyti, išgelbėti ar pratęsti jo gyvybę. Tokiu atveju sveikatos priežiūros specialistai privalo gauti paciento sutikimą, jei pacientas yra nesąmoningas ar nepilnametis – jo tėvų, artimųjų, globėjų ar atstovo sutikimą. Tam taip pat reikalingas sveikatos priežiūros įstaigos medicinos etikos komisijos sutikimas. Tokiam asmens, jo atstovų ar medicinos etikos komisijos sutikimui yra keliamas rašytinės formos reikalavimas. 3) 21 str. „Žmogaus kraujo ir jo produktų transfuzija“ taip pat numato, jog kraujo iš donoro gali būti paimta tik jo laisva valia ir sutikimu.

1996 m. *Pacientų teisių ir žalos sveikatai atlyginimo įstatymas* [7]. 2010 m. kovo 1 d. įsigaliojusioje naujoje įstatymo redakcijoje daug dėmesio skiriama paciento informavimui bei sutikimui. Prieš teikiant bet kokias sveikatos priežiūros paslaugas, išskyrus tam tikrus atvejus, numatytus įstatyme, sveikatos priežiūros specialistai turi gauti paciento sutikimą. Labai svarbus įstatymo 17 straipsnis, kuriame yra įtvirtinti reikalavimai informuoto paciento sutikimui. Pacientams, kuriems suėjo 16 metų, sveikatos priežiūros paslaugos teikiamos tik gavus jo sutikimą, išreikštą laisva valia, po išsamios ir aiškios informacijos suteikimo. Toks sutikimas atitinka teisės aktų keliamus reikalavimus, išskyrus tam tikrus atvejus, kai pacientas arba jo atstovas tokio sutikimo duoti negali (pvz.: teikiant būtinąsias medicinos pagalbos paslaugas, taip pat atliekant priverstinį (būtinąjį) paciento guldyimą į stacionarinę sveikatos priežiūros įstaigą).

2000 m. *Biomedicininių tyrimų etikos įstatymas* [12]. Pagrindinės šio įstatymo sąvokos apibrėžia, kas yra informuoto asmens sutikimas: „aiškus, sąmoningai duotas rašytinis tiriamojo sutikimas dalyvauti biomedicininiame tyrime“. Vienas pagrindinių principų ir reikalavimų, įtvirtintų įstatymo 4 str., jog biomedicininiame tyrime atlikti būtinas „savanoriškas tiriamojo asmens sutikimas“. Tai pabrėžiama ir kituose šio įstatymo straipsniuose. 8 str. „Asmens sutikimas“ detalizuoja informuoto asmens sutikimo reikalavimus. Šis straipsnis įtvirtina rašytinės formos sutikimo reikalavimą. Prieš duodamas sutikimą, asmuo suprantama forma pasirašytinai supažindinamas su biomedicininio tyrimo tikslu, planu, taikomais metodais, ir kt.

1995 m. *Psichikos sveikatos priežiūros įstatymas* [13]. Šio įstatymo 15 straipsnis detalai nurodo, jog psichiatras privalo informuoti pacientą jam suprantama forma, paaiškindamas specialius terminus apie jo sveikatos būklę, ligos diagnozę, galimus gydymo būdus, gydymo prognozę bei kitas aplinkybes, kurios gali turėti įtakos jo apsisprendimui sutikti gydytis ar atsisakyti siūlomo gydymo, taip pat apie pasekmes, jei tokio gydymo atsisakytų. Šis straipsnis taip pat numato ribojimus, kada pacientui informacija yra neteikiama tol, kol išnyksta pavojus jam bei aplinkiniams, o informuojamas jo atstovas.

Įstatyme akcentuojama, jog be paciento sutikimo gydymas negali būti skiriamas, išskyrus priverstinio hospitalizavimo atvejus, norint išgelbėti paciento gyvybę ir kai jam gresia realus pavojus.

ATVEJAI, KAI PACIENTO NEINFORMAVIMAS YRA PATEISINAMAS

Kiekvienas pacientas, gebantis savarankiškai priimti sprendimus ir veikdamas autonomiškai gali ir turi teisę būti neinformuotas. Tokia jo valia privalo būti aiškiai išreikšta, bet jokiu būdu ne numanoma. Labai svarbu, kad pacientas suvoktų neinformavimo pasekmes ir prisiimtų už tai atsakomybę. LR PTSŽĮ 6 str. yra numatyta asmens teisė nežinoti: „informacija apie paciento sveikatos būklę, ligos diagnozę, sveikatos priežiūros įstaigoje taikomus ar gydytojui žinomus kitus gydymo ar tyrimo būdus, galimą riziką, komplikacijas, šalutinį poveikį, gydymo prognozę negali būti pacientui pateikiama prieš jo valią. Atsisakymą gauti informaciją pacientas turi aiškiai išreikšti ir patvirtinti parašu [7]“. Taigi šiuo atveju pacientas, išreikšdamas savo valią nežinoti, privalo būti tinkamai informuotas apie tokio atsisakymo pasekmes. Šio įstatymo 2 dalyje įtvirtinta, kad tokie apribojimai yra netaikomi, kai dėl paciento atsisakymo gauti informaciją gali atsirasti žalingų padarinių pacientui ar kitiems asmenims. Tokia išimtis numatyta ir Lietuvos Respublikos Civilinio kodekso 6.728 str. 2 dalyje: „informacijos pateikimo pacientui apribojimai netaikomi, kai dėl paciento nenoro (atsisakymo) gauti informaciją gali atsirasti žalingų pasekmių pacientui ar kitiems asmenims [10]“. Taigi gydytojas, atsižvelgdamas į paciento situaciją ir būklę, turi nuspręsti, kaip jam tinkamiau pasielgti. Tačiau praktikoje gali būti sunku numatyti ir įvertinti paciento elgesį bei veiksmus. Gydytojas atsiduria situacijoje, kai turi pasirinkti – gydytojo pareigą informuoti ar paciento teisę nežinoti.

Asmens valios pareiškimui nežinoti taip pat galioja jau anksčiau minėtos trys sąlygos: visapusiška ir išsami informacija, sutikimas duotas laisva valia ir sprendimas priimtas kompetentingo paciento. Jis galios tik tuo atveju, jei bus pasirašytas paciento, gerai informuoto apie pasekmes, jis bus niekieno neveikiamas ir supras

savo veiksmų reikšmę. Svarbus asmens kompetencijos klausimas, nes tik gerai informuotas ir racionaliai vertinantis situaciją pacientas gali priimti teisingus sprendimus. Geram medicinos specialistui turėtų būti žinoma: jeigu pacientas neklausinėja, tai nereiškia, kad jis nenori sužinoti, kas ir kaip ketinama daryti [2]. Taigi viena pagrindinių sąlygų yra aiškiai išreikšta valia, ji negali būti numanoma.

Gydytojo pareiga informuoti pacientą ir gauti jo sutikimą nėra absoliuti, mat gali susiklostyti tokios aplinkybės, kai gydytojas neturi galimybės informuoti paciento, o pacientas ar jo atstovai negali duoti sutikimo. Lietuvos teisės aktuose numatyti išimtiniai atvejai, kada paciento (jo atstovo) sutikimo dėl procedūros nereikalaujama. Sutikimo nereikalaujama teikiant būtinąsias medicinos pagalbos paslaugas, kai pacientas negali savo valios išreikšti pats (dėl amžiaus ar sveikatos būklės) ir nėra galimybių gauti paciento atstovo (jei toks yra) sutikimo taip greitai, kaip tai būtina; taip pat guldant pacientą į stacionarinę sveikatos priežiūros įstaigą, kad būtų apsaugoti visuomenės interesai. Priverstinį (būtinąjį) paciento guldymą į stacionarinę sveikatos priežiūros įstaigą be paciento sutikimo reglamentuoja 1996 m. Žmonių užkrečiamųjų ligų profilaktikos ir kontrolės įstatymas [14], 1995 m. Psichikos sveikatos įstatymas [13]. Šiuo atveju paciento sutikimas yra numanomas, t. y. daroma prielaida, jog esant rimtai grėsmei paciento gyvybei jis sutiktų būti gydomas. Tam tikrai atvejais, pavyzdžiui, kai yra teikiamos būtinosios medicinos paslaugos, pacientas iš anksto gali būti pareiškęs nesutikimą, kad jam būtų taikomas gydymas, nors gydymo netaikymas būtų pavojingas jo gyvybei. LR PTSŽĮ 18 str. numato išimtis dėl nepilnamečių pacientų nuo 16 metų sveikatos priežiūros paslaugų taikymo. Jei sveikatos priežiūros paslauga turi būti teikiama pacientui nuo 16 metų, kuris negali būti laikomas gebančiu protingai vertinti savo interesų, ir nėra jo atstovų bei negalima su jais greitai susisiekti, tokiais atvejais sprendimus priima sveikatos priežiūrą teikiantis gydytojas, o prirėkus gydytojų konsiliumas. Tokios pat sąlygos numatytos ir nepilnamečiams iki 16 metų amžiaus.

Lietuvos Respublikos Civilinio kodekso 6.727 straipsnio 2 dalyje numatyta išimtis, kad gydytojas turi teisę nepranešti pacientui apie jo sveikatos

būklę, diagnozę, gydymo prognozes bei kitas aplinkybes, kai žinia aiškiai sąlygotų pacientui rimtą žalą (pakenktų paciento sveikatai ar net sukeltų pavojų jo gyvybei). Gydytojo sprendimu informacija suteikiama paciento atstovui ir tai prilygsta paciento informavimui, tačiau informacija pacientui privalo būti suteikta iš karto, kai išnyksta pavojus, kad toks pranešimas gali sukelti rimtas pasekmes paciento sveikatai.

Sprendimas pranešti ar nepranešti pacientui užkrauna gydytojui sunkią našta: jo subjektyvi nuomonė gali nesutapti su paciento nuomone, ir tai vienaip ar kitaip gali paveikti paciento sveikatos būklę. Visais atvejais sunku numatyti asmens psichologinę būklę ir pasirengimą priimti tam tikrą informaciją, susijusią su ligos diagnoze. Tikimybė, kad gydytojas gali suklysti, yra labai didelė, tad norit priimti geriausią sprendimą tam tikroje situacijoje gydytojas turėtų konsultuotis su paciento artimaisiais, jei tik pacientas nėra pareiškęs valios, jog niekas negalėtų susipažinti su jo medicinos dokumentais. Pacientas turi teisę nurodyti asmenis, kuriems konfidenciali informacija negali būti teikiama. Tai reglamentuoja 1996 m. PTSŽĮ. Šiame įstatyme įtvirtinta, jog „asmenims, tiesiogiai dalyvaujantiems gydant ar slaugant pacientą, atliekantiems paciento sveikatos ekspertizę, be paciento sutikimo konfidenciali informacija gali būti suteikiama tais atvejais ir tiek, kiek tai būtina paciento interesams apsaugoti [7]“. Tad galima daryti išvadą, jog gydytojas turi teisę konsultuotis su kolegomis dėl sprendimo pranešti ar nepranešti pacientui apie jo sveikatos būklę, o tai padidina tikimybę padaryti kuo mažiau žalos pacientui.

PRINCIPALS OF PATIENT INFORMED CONSENT

DANIELIUS SERAPINAS
LUHS MA DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND
IMMUNOLOGY

Keywords: informed consent, doctor, consultation.

Summary. The obligation of doctors to inform patients is inseparable from the requirement to receive informed consent. The two parts are mandatory for any medical procedures and interventions. The main requirements for the informed consent include rationality, sufficient and clear information, free will and the form of consent conforming to the legal acts. However, the informed consent is not an absolute requirement as the patient has a right to remain uninformed. Additionally, under certain circumstances it might be impossible to inform patients or to receive consent from patients or their duly authorised representatives. The objectives of the article is to frame the concept and the requirements for informed consent.

Literatūros šaltiniai (iš viso 14) redakcijoje.

Krūtinplėvės patologija: skubioji chirurginė pagalba pulmonologijoje

Romaldas Rubikas

LSMU MA Širdies, krūtinės ir kraujagyslių chirurgijos klinika

Reikšminiai žodžiai: krūtinės chirurgija, pulmonologija, krūtinplėvė, pneumotoraksas, empiema.

Santrauka. Krūtinės chirurgijos ir pulmonologijos sąveikos būtinybė bene geriausiai matoma diagnozuojant ir gydant krūtinplėvės (pleuros) ligas ir/arba jų komplikacijas (spontaninį pneumotoraksą, pleuros empiemą ir kt.). Krūtinės chirurgai dirba tik didelėse Lietuvos ligoninėse, todėl daugumą šiomis ligomis sergančių pacientų pradeda gydyti pulmonologai. Aprimus ūminės ligos simptomams, neretai paaiškėja ją sukėlusios priežastys, lieka pataloginių pokyčių arba atsiranda ligos atkryčių, kuriuos reikia gydyti tik chirurgiškai. Tokiems pacientams turi būti pasiekama krūtinės chirurgo pagalba.

KRŪTINPLĖVĖS ANATOMIJOS PAGRINDAI

Krūtinės ąstos vidų išklojanti pasieninė, *pleura parietalis*, ir plaučius gaubianti plautinė arba visceralinė, *pleura pulmonalis seu visceralis*, krūtinplėvė klinikinėje praktikoje vadinama pleura, todėl šiame straipsnyje toliau vartosime šį terminą. Žemiau plaučio šaknies pasieninė ir visceralinė pleura sudaro klostę, vadinamą plaučio raiščiu, *lig. pulmonale*. Tarp pasieninės ir plautinės pleuros lapelių yra uždara ertmė, *cavum pleurae*. Normaliomis sąlygomis tai tik siauras tarpelis, kuriame yra iki 20 ml serozinio skysčio. Tarp krūtinės sienos, tarpuplaučio ir diafragmos pasieninė pleura sudaro kišenes. Didžiausia ir giliausia yra šonkaulinė diafragmos kišenė, *recessus costodiaphragmaticus*. Pleuros ertmė yra svarbi plaučių funkcijai, tačiau jos išnykimas (obliteracija) dėl ligų, traumų ar operacijų nesukelia sunkių pasekmių.

Kliniškai reikšminga pleuros ertmė tampa, kai joje susikaupia daugiau serozinio skysčio negu normalu arba atsiranda oro, kraujo ar pūlių. Tai pasekmė ligų arba sindromų, kurie tokiais atvejais vadinami pagal pleuros ertmės turinį pneumotoraksu, hemotoraksu, pūliniu pleuritu (pleuros empiema) ir kt. Skubios chirurginės pagalbos

reikia, kai pleuros ertmėje susikaupęs pataloginis turinys suspaudžia ir nustumia vidaus organus, sukelia kvėpavimo nepakankamumą, intoksikaciją bei kitas patalogines būkles. Pulmonologijoje taip dažniausiai nutinka pacientams, sergantiems spontaniniu pneumotoraksu ir pleuros empiema.

SAVAIMINIS PNEUMOTORAKSAS

Savaiminiu, arba spontaniniu, pneumotoraksu (SPT) vadinamas oro susikaupimas pleuros ertmėje be išorinio poveikio (traumos, medicininės procedūros ir kt.).

SPT vadinamas **pirminiu, arba idiopatinu**, kai nuodugnai ištyrus pacientą jo priežastis lieka neaiški. **Antrinį, arba pataloginį**, SPT sukelia oringų organų (trachėjos, bronchų ir plaučių, rečiau ryklės ir stemplės) destruktiją sukeliančios ligos.

Oras į sandarią pleuros ertmę savaime negali patekti, todėl, gerėjant pacientų tyrimo galimybėms bei kokybei, mažėja pirminio ir didėja antrinio SPT dalis bendroje jo etiologijos struktūroje. Buliozinė plaučių emfizema yra neabejotinai dažniausia antrinio SPT priežastis. Rečiau SPT sukelia infekcinės ir parazitinės ligos (pneumonija,

pūlinys, aktinomikozė, aspergiliozė, echinokokozė ir kt.), diseminuotos ligos (sarkoidozė, alveolitas), plaučių ir pleuros navikai, pleuros ir plaučių sąaugų plyšimas, endometriozė.

Dažniausiai oro susikaupia vienoje pleuros ertmėje. Abiejų pusių SPT pasitaiko labai retai. Kai oro pleuros ertmėje sparčiai daugėja, SPT vadinamas progresuojančiu. Plaučio parenchimos ir plautinės pleuros, pavyzdžiui, plyšusios bulos vietoje, lopai gali tapti savotišku vožtuvu, praleidžiančiu orą tik viena kryptimi – į pleuros ertmę. Kaskart įkvepiant, pleuros ertmėje oro vis daugėja, todėl vis labiau spaudžiami ir stumiami plautis bei tarpuplaučio organai. Labiausiai nuo to nukenčia plonasienė viršutinė tuščioji vena, *v. cava superior*. Dėl joje sulėtėjusio kraujo tėkmės atsiranda veido cianozė, išsiplečia kaklo venos, o sumažėjus į širdį grįžtančio kraujo tūriui, sumažėja širdies sistolinis bei minutinis tūriai. Toks SPT, pabrėžiant jo patogenezę bei skubios chirurginės pagalbos būtinybę, vadinamas vožtuviniu.

Ligos eiga palankesnė, kai plaučio defekto kraštai sulimpa arba jį uždengia fibrinas ar kraujo krešulys. Toks SPT vadinamas stabilium, nes oro tūris pleuros ertmėje nebedidėja. Pacientai palengva pripranta prie pakitusios savo būklės ir į gydymo įstaigą kreipiasi pavėluotai, jau atsiradus SPT komplikacijoms (plaučio atelektazei, pneumonijai, seroziniam ar pūliniam pleuritui).

Pro pasieninės pleuros defektus, pvz., plyšus plaučio ir pleuros sąaugai, oras skverbiasi į krūtinės sieną, o po to ir į kaklą, veidą bei kitas kūno dalis. Dėl to išryškėja paciento išvaizdą labai pakeičianti poodinė emfizema. Kartu su oro nuosrūviu dažniausiai dėl tų pačių priežasčių (bulų, plaučių ir pleuros sąaugų plyšimo, parenchimos destrukcijos) gali prasidėti įvairaus intensyvumo kraujavimas pleuros ertmėje. Toks dviejų patologinių sindromų derinys, vadinamas pneumohemotoraksu, pasitaiko 1–12 proc. SPT sergančių pacientų. Pneumotoraksas, atsiradęs atsivėrus plaučių pūliniams, vadinamas piopneumotoraksu arba komplikuota pleuros empiema.

Pirmieji bet kokios kilmės SPT simptomai yra labai panašūs: dusulys, kosulys, skausmas, skardūs perkusinis ir išnykę arba labai susilpnėję auskultaciniai garsai ligos pažeistoje krūtinės pusėje. SPT reikia atskirti nuo visų dusulį sukeliančių ligų, pirmiausiai nuo plaučių emfizemos, didelių bulų, cistų bei diafragmos išvaržų (gastrotorakso). Kai įprastinėse krūtinėse rentgenogramose sunku pastebėti aiškius šių ligų skirtumus, daroma kompiuterinė tomografija.

Skubioji krūtinės chirurgija. Svarbiausias veiksnys, renkantis SPT skubios diagnostikos bei gydymo metodus, yra pacientų funkcinė, pirmiausia – kvėpavimo ir kraujotakos, būklė. Kai pacientai smarkiai dūsta, būtina nedelsiant drenuoti pleuros ertmę. Jeigu būklė patenkinama, reikia atlikti vaizdo torakoskopiją. Ji ne tik informatyviausias SPT priežasčių nustatymo, bet ir gydymo metodas turint reikiamus instrumentus bei patirties. Urgentinė torakotomija atliekama tik tada, kai po pleuros ertmės drenavimo nesumažėja kvėpavimo nepakankamumas, išlieka oro

nuosrūvis pro drenus ir pneumotorakso požymių krūtinės rentgenogramoje arba kompiuterinėje tomogramoje.

Elektyvi (planinė) krūtinės chirurgija. Palankiais SPT atvejais po pleuros ertmės drenavimo oro joje nelieka per kelias valandas. Krūtinės chirurginė procedūra reikalinga, jeigu SPT klinikiniai ir rentgeno požymiai (kvėpavimo nepakankamumas, oro nuosrūvis pro drenus, plaučio atelektazė) išlieka ilgiau negu savaitę. Kitos indikacijos atlikti planinę operaciją yra SPT atkrytis arba jį sukėlusios plaučių ir (arba) pleuros ligos, pvz.: buliozinė emfizema, cistos, navikai.

Atvėrus krūtinės łąstą, pirmiausiai surandama SPT priežastis. Dažniausia yra plyšusios plaučių bulos arba visceralinės pleuros defektai, atsiradę nuplyšus plaučio-pleuros sąaugai. Daugeliu atvejų pakanka kraštinės plaučio audinio rezekcijos. Nedideles, pavienes bulas galima susiūti kisetine siūle ir „panardinti“ į plaučių parenchimą. Labai svarbus operacijos etapas – pasieninė pleurektomija. Pašalinus pasieninę pleurą, plautis ilgainiui suauga su krūtinės siena. Dėl neoangiogenezės pagerėja plaučio parenchimos periferinių sričių kraujotaka, o išnykus pleuros ertmei, nelieka ir kartotinio SPT tikimybės. Deja, šis procesas gana lėtas, todėl pageidaujamų pleurektomijos rezultatų reikia laukti kelis mėnesius.

PLEUROS EMPIEMA

Pleuros empiema (PE), arba pūliniu pleuritu, vadinamas nespecifinės, specifinės bei mišrios infekcijos sukeltas pasieninės ir plautinės pleuros uždegimas, kurio produktai (pūliai, fibrinas, detritas ir kt.) kaupiasi pleuros ertmėje.

PE vadinama **pirmine**, kai infekcija į pleuros ertmę patenka atvirųjų krūtinės traumų, medicininių procedūrų ar operacijų metu. Daug dažniau pasitaiko **antrinė** PE, kuri yra krūtinės, rečiau – kaklo ir pilvo organų infekcinių uždegimo ligų komplikacija. Liga dažniausiai apima vieną pleuros ertmę, bet pasitaiko ir abiejose. Pūlingas skystis gali užpildyti visą pleuros ertmę arba sudaryti vieną arba kelias ribotas (inkapsuluotas) sankaupas. Per pirmąją, **eksudacinę-fibrininę**, PE stadiją plautinė ir pasieninė pleura sustorėja, o tarp jų esančioje ertmėje susikaupiantis skystis tampa klampus, su gausia łąstelių priemaiša. Fibrino sluoksnis dar plonas, todėl, laiku pašalinus skystį, netrukdo plaučiui išsiskleisti ir užpildyti pleuros ertmę. Antroji, **fibrininė-pūlinė**, PE stadija prasideda, kai skystis pleuros ertmėje tampa pūlingas, o fibrino sluoksnis – storas ir vientisas. Po 3–4 savaičių prasideda trečioji, **fibrozės**, stadija, kuri reiškia, jog PE tapo lėtine. Pleuros ertmės turinys jau tirštas su gausia detrito ir fibrino priemaiša. Fibroblastai giliai įsikverbia į plautinę ir pasieninę pleurą, kuri dėl didelio kolageno kiekio tampa stora ir kieta. Kartu su fibrino ir detrito sluoksniu („šarvu“) patologiškai pakitusi pleura suspaudžia plautį ir sukelia jo atelektazę. Panašūs pokyčiai pasieninėje pleuroje apima tarpšonkaulinius raumenis, todėl sumažėja krūtinės sienos paslankumas.

Pūlinio pleurito (empiemos) ir pneumotorakso derinys vadinamas piopneumotoraksu. Jį sukelia oringo organo, pvz., stemplės, perforacija arba plaučių pūlinių proveržis į pleuros ertmę. Šį momentą pacientas prisimena kaip staigų savo savijautos ir būklės pablogėjimą, pasireiškusi stipriu krūtinės skausmu, dusuliu, kosuliu. Kitos galimos PE komplikacijos: plaučio atelektazė, krūtinės sienos flegmona, šonkaulių osteomielitas, mediastinitas, perikarditas, podiafragminis pūlinys, peritonitas, sepsis.

Ligos anamnezė (pneumonija, plaučių, stemplės diagnostinės bei gydomosios procedūros ir operacijos), intoksikacija, kvėpavimo nepakankamumas, duslus perkusinis garsas, silpnai girdimi kvėpavimo garsai auskultuojant leidžia pagrįstai įtarti PE. Krūtinės ląstos rentgenogramose matyti pleuros ertmėje susikaupusio oro ir skysčio (šiuo atveju pūlių) vienas ar keli horizontalūs paviršiai. Pleuros ertmės skysčio, išsiurbto punkcine adata, vaizdo ir kvaipo įvertinimas, bakteriologinis, citologinis, biocheminis tyrimai baigia PE bei kitų pleuros ertmės ligų (pleurito, hemotorakso, chilotorakso) diferencinę diagnostiką.

PE gydoma kompleksiai. Kvėpavimo takų sanavimas vaistais (bronchodilatoriais, mukolitikais), kineziterapija, fibrobronchoskopija ar minitracheostomija reikalingos visais PE atvejais. Detoksikacija, empirinė ir etiotropinė, kai nustatoma patogeninių mikroorganizmų, gydymas antibiotikais pradedamas atsiradus pirmiesiems infekcinio uždegimo pleuros ertmėje klinikiniams požymiams bei laboratorinių tyrimų rodmenims.

Skubioji krūtinės chirurgija. Aspiracinė pleuros ertmės punkcija daugeliu šios ligos atvejų yra tik diagnostinė priemonė. Gydyti šiuo būdu galima tik ribotą (inkapsuliuotą), nekomplikuotą PE. Eksudacinėje-fibrininėje ir fibrininėje-pūlinėje ligos stadijose dažniausiai taikomas irigacinis-aspiracinis pleuros ertmės drenavimas. Skubioji torakotomija daroma tik dėl kai kurių PE sukėlusiu ligų, pvz., stemplės perforacijos, pooperacinės broncho fistulės ir kt.

Elektyvi (planinė) krūtinės chirurgija. PE chirurgiškai gydoma, kai irigacinis-aspiracinis pleuros ertmės drenažas tampa neveiksmingas arba liga pasiekia fibrozės stadiją. Per operaciją, kuri vadinama pasienine pleurektomija ir plaučio dekortikacija, pašalinama patologiškai pakitusi pasieninė pleura ir plautį dengiantis fibrino, detrito bei pūlių sluoksnis („šarvas“). Kai dėl sunkios paciento būklės tokios operacijos negalima daryti, PE gydoma atviruoju būdu, vadinamu pleurostomija. Pasirinktoje vietoje krūtinės sienoje suformuojama anga, per kurią sanuojama užkrėsta

pleuros ertmė. Jeigu po sanacijos liekamoji pleuros ertmė savaime neužgyja, atliekamos plastinės operacijos naudojant krūtinės sienos raumenis ir/arba didžiąją taukinę.

PLEURAL PATHOLOGY. URGENT THORACIC SURGERY IN PNEUMONOLOGY

ROMALDAS RUBIKAS

DEPARTMENT OF CARDIAC, THORACIC AND VASCULAR SURGERY, LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: thoracic surgery, pneumonology, pleural cavity, spontaneous pneumothorax, pleural empyema.

Summary. Spontaneous pneumothorax and pleural empyema are most common chest diseases requiring co-operation of thoracic surgery and pneumonology. Regardless of causative mechanism, both diseases in an acute phase have to be thought of as severe condition, which needs adequate and expeditious treatment. The primary goal of managing spontaneous pneumothorax and empyema is to evacuate the air and/or purulent collections and assure re-expansion of the lung. This article discusses the tactics in diagnosis and treatment, focusing on indications for urgent thoracic interventions, patients follow-up and elective surgery in selected cases.

LITERATŪRA

- Cardillo G, Carleo F, Carbone L et al. Long term function following videothoroscopic talc poudrage for primary spontaneous recurrent pneumothorax. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 802-805.
- Qureshi R, Nugent A, Hayat J, Qureshi M, Norton R. Should surgical pleurectomy for spontaneous pneumothorax be always thoracoscopic? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surg* 2008; 7: 569-572.
- Gupta D, Hansell A, Nichols T, Duong T, Ayres JG, Strachen S. Epidemiology of pneumothorax in England. *Thorax* 2000; 55: 666-671.
- Noppen M, De Keukeleire T. Pneumothorax. *Respiration* 2008; 76(2): 121-127.
- Ayed AK, Chandrasekaran C, Sukumar M. Aspiration versus tube drainage for spontaneous pneumothorax: a randomized study. *Eur Respir J* 2006; 477-482.
- Henry M, Arnold T, Harvey J. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. *Thorax* 2003; 58(Suppl.2): 39-52.
- Chan DTL, Sihoe ADL, Chan S et al. Surgical treatment for empyema thoracis: is video-assisted thoracic surgery "better" than thoracotomy? *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 225-231.
- Wozniak CJ, Paull DE, Moezzi JE et al. Choice of first intervention is related to outcomes in the management of empyema. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1525-1530.
- Tacconi F, Pompeo E, Fabbi E, Mineo TC. Awake video-assisted pleural decortication for empyema thoracis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37: 594-601.
- Minimal Access Thoracic Surgery. Mancke K, Rosin RD/ Editors. Chapman and Hall, London, 2003.
- Thoracic Surgery. Pearson FG/ Editor. Churchill Livingstone, London, 2002.
- Rubikas R. Urgentinė krūtinės chirurgija. Kaunas, KMA leidykla, 2000.

Miego hipoventiliacijos sindromas

Guoda Pilkauskaitė, Skaidrius Miliauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: miego hipoventiliacijos sindromas, hipoventiliacija, hiperkapnija.

Santrauka. Miego hipoventiliacijos sindromas pasireiškia padidėjusiu anglies dvideginio kiekiu arteriniame kraujyje miegant ir dažnai yra lydimas kraujo įsotinimo deguonimi sumažėjimo. Dažniausi simptomai: rytiniai galvos skausmai, nepailsėjimas miegant, mieguistumas dieną. Ankstyva diagnostika ir efektyvus gydymas padeda išvengti sunkių komplikacijų.

Terminas hipoventiliacija reiškia nepakankamą ventilaciją, kai sutrinka deguonies ir anglies dvideginio apykaita. Hipoventiliaciją gali sąlygoti įvairios būklės. Tarptautinėje ligų klasifikacijoje TLK-10 AM yra kodas G47.33 – miego hipoventiliacijos sindromas [1]. Šio sindromo pavadinimas rodo, kad kalbama apie hipoventiliaciją, kuri atsiranda būtent miego metu. Miego sąlygotas hipoventiliacijos sindromas kartu su obstrukcine miego apnėja ir centrine miego apnėja priskiriami kvėpavimo sutrikimams miego metu.

Miego hipoventiliacijos sindromui būdingas miegant padidėjęs anglies dvideginio kiekis arteriniame kraujyje ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mm Hg}$) arba neproporcingai padidėjęs PaCO_2 kiekis palyginti su jo kiekiu nemiegant [2]. Be to, miegant kraujo įsotinimas deguonimi (SpO_2) būna mažesnis nei 90 proc. daugiau nei 5 minutes su mažiausiu $\text{SpO}_2 < 85 \text{ proc.}$ [3]. Būklės, kurios lemia miego hipoventiliacijos sindromą, yra labai įvairios: kvėpavimo sistemos ligos, kaip antai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL), cistinė fibrozė, įvairios plaučių parenchimos ligos, centrinė ir obstrukcinė miego apnėja. Miego hipoventiliaciją sukelia ir

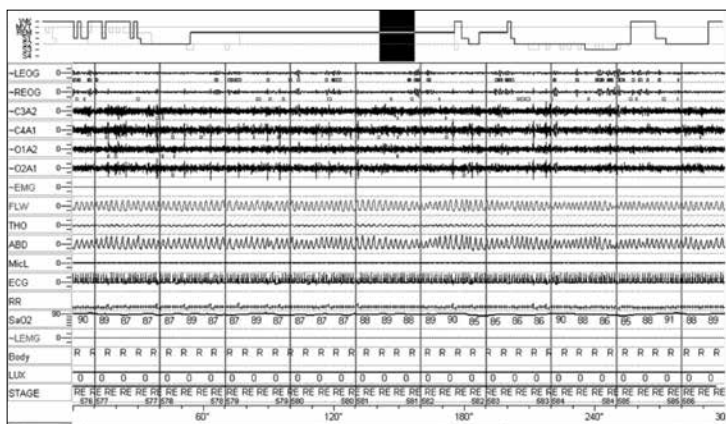
nutukimo hipoventiliacijos sindromas, kuris neretai būna lydimas obstrukcinės miego apnėjos. Yra nemažai įgimtų ligų, kurios pasireiškia miego hipoventiliacija, kartais net pavojinga gyvybei. Įgimto centrinės alveolinės hipoventiliacijos sindromo atveju gyvybei pavojingos apnėjos su hipoventiliacija pastebimos jau pirmaisiais gyvenimo mėnesiais. Jis pasireiškia 1 iš 200 tūkst. naujagimių ir negydomas baigiasi mirtimi. Sergantys Arnold-Chiari malformacija ar Prader-Willi sindromu sulaukia vyresnio amžiaus. Miego hipoventiliacijos, o vėliau ir lėtinio kvėpavimo nepakankamumo priežastis gali būti įvairios įgimtos ar įgytos krūtinės ląstos deformacijos. Daugybė įvairiausių neurologinių ligų sąlygoja šio sindromo išsivystymą. Nereikėtų pamiršti, kad ir smegenų insultas bei įvairūs centrinės nervų sistemos augliai gali pasireikšti kvėpavimo reguliacijos sutrikimais. Be to, kai kurie preparatai, ypač opioidai, pasižymi kvėpavimo funkciją slopinančiu poveikiu.

Bet kurios priežasties sukeltas kvėpavimo nepakankamumas miegant, pasireiškiantis hipoksemija ir (arba) hiperkapnija gali pasunkėti dėl fiziologinių procesų, ypač paradoksinio (REM) miego laiku įvykus raumenų atonijai, kai kvėpavimo darbą reguliuoja diafragma, sumažėja minutinė ventilacija ir kvėpuojamasis tūris, dėl ko hipoksemija ir (arba) hiperkapnija dar labiau padidėja. Gelbstintysis mechanizmas, gerinantis ventilaciją, yra atsirandantys žadinimo (mikroprabudimo) ar atsibudimo epizodai, kurie sąlygoja miego fragmentaciją, nuovargį, o vėliau ir kognityvinius sutrikimus [4]. Didėja plaučių kraujagyslių pasipriešinimas, dėl to gali išsivystyti lėtinės plautinės širdis. Ankstyva diagnostika ir tinkamas gydymas yra būtini norint išvengti pavojingų komplikacijų [5].

DIAGNOSTIKA

Dažniausi miego hipoventiliacijos simptomai yra rytiniai galvos skausmai, nepailsėjimas miegant, mieguistumas dieną, besikartojančios kvėpavimo takų ligos, lėtinės plautinės širdies požymiai.

Esant minėtiems simptomams, reikėtų apžiūrėti pacientą atkreipiant dėmesį, ar nėra lėtinio kvėpavimo nepakankamumo požymių, atlikti auskultaciją, pamatuoti kraujo įsotinimą deguonimi (SpO_2) pulsoksimetru. Šie objektyvaus tyrimo duomenys gali nerodyti jokių pataloginių pokyčių.



Pav. Paciento, kuriam patvirtintas miego hipoventiliacijos sindromas, polisomnograma

5 min. atkarpoje fiksuotas deguonies kiekio (SaO_2) sumažėjimas paradoksinio (REM) miego metu. Kiti registruoti parametrai bei pataloginių pokyčių.

LEOG, REOG – okulograma; C3M2, C4M1, O1M2, O2M1 – encefalograma; EMG – smakro raumenų miograma; FLW – oro srauto kreivė; THO, ABD – krūtinės ir pilvo judesių kreivės; MicL – mikrofonas; ECG – elektrokardiograma; RR – širdies susitraukimų dažnis; LEMG – kojų raumenų tonusas; Body (R) – kūno padėtis (R – pacientas guli ant dešiniojo šono).

1 lentelė. Nepakankamos ventiliacijos rizika (pagal 7)

Rizika	Priežastis
Didelė	Įvairios nervų-raumenų ligos Aukštas nugaros smegenų pažeidimas (virš C5) Įgimta skoliozė kartu su neurofibromatoze ar <i>osteogenesis imperfecta</i>
Vidutinė	Patologinis nutukimas Ankstyva skoliozė (iki 5 metų amžiaus) ir gyvybinės talpos sumažėjimas < 50 proc. būtinio dydžio II tipo spinalinė raumenų atrofija Sanklotos (angl. <i>overlap</i>) sindromas, kai $FEV_1 < 1,5 l$
Maža	III tipo spinalinė raumenų atrofija Pacientai, kuriems yra plaučių emfizema ir taikoma nuolatinė deguonies terapija (rizika padidėja, esant galutinei ligos stadijai) Intersticinė plaučių liga (rizika didėja, esant galutinei ligos stadijai)

Reikėtų atlikti plaučių funkcijos tyrimus (spirometriją, įvertinant forsuito iškvėpimo tūrį per pirmąją sekundę (FEV_1), gyvybinę plaučių talpą (VC), išmatuoti kvėpavimo raumenų jėgą), krūtinės ląstos rentgenografiją ir arterinio kraujo dujų tyrimą. Kadangi pacientams hipoventiliacija pasireiškia tik miego metu, būtini tyrimai, kuriais registruojama ventiliacija naktį. Tai visos nakties oksimetrija, perkutaninis CO_2 matavimas, poligrafija (matuojant SpO_2 , oro srautą ir krūtinės judesius) [6]. Tiksliausias diagnostikos metodas – visos nakties polisomnografija.

Polisomnografija – tai tyrimas, kurio metu rašoma encefalograma (padedanti nustatyti ne tik kada pacientas miega, bet ir kokia yra miego stadija), elektrokardiograma, SpO_2 (dar naudingiau, jeigu išmatuojamas ir perkutaninis CO_2), oro srauto, krūtinės ir pilvo judesių kreivės, kojų raumenų tonusas, kūno padėtis (pav.). Polisomnografija padeda atskirti miego hipoventiliacijos sindromą nuo kitų kvėpavimo sutrikimų miegant.

GYDYMAS

Prieš pradėdant gydyti pacientus, pirmiausia reikėtų kuo tiksliau išsiaiškinti miego hipoventiliacijos priežastį ir ją koreguoti. A. K. Simonds naujausiame kvėpavimo sutrikimų miegant vadovėlyje siūlo tokį pacientų priežiūros planą [7]:

- naktinės hipoventiliacijos rizikos įvertinimas išsiaiškinant didelės rizikos atvejus (1 lentelė);
 - nuolatinis būklės vertinimas, atliekant miego tyrimus, kartu vertinant ir $PaCO_2$;
 - būklių, kurias galima keisti, korekcija, pvz., nutukusiems pacientams – svorio mažinimas;
 - pradėti taikyti ventiliaciją pacientams, sergantiems nervų-raumenų ar krūtinės ląstos ligomis, kai pasireiškia nakties hipoventiliacijos simptomų;
 - gydyti deguonimi, jei $SaO_2 < 90$ proc., esant normaliam $PaCO_2$;
 - stebėjimas, kad būtų užtikrinta adekvati ventiliacija.
- Visi gydymo metodai pateikti 2 lentelėje. Reikėtų atkreipti dėmesį, kad gydymas deguonimi gali būti ir žalingas, nes gali pagilinti hiperkapniją, sukelti komą ar net mirtį. Nuolatinio teigiamo slėgio ventiliacija (angl. *continuous positive airway pressure*, CPAP) – pirmaeilis gydymo metodas tik tiems pacientams, kuriems nustatyti kvėpavimo sutrikimai miegant, bet netinkamas, pvz., nervų-raumenų sistemos ligų sąlygotai hipoventiliacijai gydyti. Dažniausiai efektyviai gydoma dviejų slėgių ventiliacija (BiLevel), daugumai pacientų ji veiksminga ventiliuojant pro nosies kaukę.

Tam, kad būtų užtikrinta tinkama alveolinės venti-

2 lentelė. Miego hipoventiliacijos gydymo metodai (pagal 6)

Gydymo metodas	Komentaras
Gydytas deguonimi	Tinka, kai ventiliacijos/perfuzijos sutrikimas sąlygoja hipoksemiją (pvz., hipoventiliacija kartu su plaučių parenchimos ligomis, bet skiriamas deguonis gali ir pagilinti hipoventiliaciją)
CPAP ventiliacija	Kada viršutinių kvėpavimo takų funkcijos sutrikimas yra miego metu atsirandantis hiperkapnijos priežastis (pvz., kai kuriems pacientams esant nutukimo hipoventiliacijos sindromui, sanklotos (angl. <i>overlap</i>) sindromui, skoliozei)
BiLevel ventiliacija	Dažniausiai skiriama miego hipoventiliacijai gydyti, pagerina objektyvius rodiklius ir pacientų savijautą
Tūrinė neinvazinė plaučių ventiliacija	Dažniausiai skiriama, kai BiLevel ventiliacija neefektyvi. Taikoma, kai reikia ventiliuoti pro tracheostomą arba būtina nepertraukiama ventiliacija visą parą

liacijos kontrolė, pakanka paprastesnių tyrimo metodų, pvz., pulsoksimetrijos ir $PaCO_2$ matavimo. Šiuolaikiniai ventiliatoriai turi atminties blokus, kuriuose fiksuojamas ventiliatoriaus darbas ir paciento ventiliacijos rodikliai. Tai padeda gydytojui spręsti apie ventiliacijos efektyvumą [7].

Žinoma, kad alkoholis ir kai kurie vaistai (benzodiazepinai, barbitūratai, opioidai) slopina kvėpavimo funkciją, ir miego hipoventiliacijos sindromas yra kontraindikacija juos vartoti, nes gali ištikti komą, o kartais net mirtis [8].

Reikėtų turėti omenyje, kad miego hipoventiliacija gali išnykti tinkamai koreguojant ją sukėlusią priežastį. Kyla klausimas, ar tikslinga specialiomis priemonėmis koreguoti miego hipoventiliacijos sindromą. Įrodyta, kad nutukusiems pacientams taikant CPAP ar neinvazinę ventiliaciją prieš bariatrinę operaciją sumažinama anestezijos keliamo rizika, pagerėja žaizdų gijimas [7]. Pacientus, kuriems nustatyta kifoskoliozė, sukelianti miego hipoventiliaciją, būtina pradėti gydyti kol dar nėra lėtinio kvėpavimo nepakankamumo [9]. Dažnam šių pacientų gydymo deguonimi nepakanka. Įrodyta, kad pacientų, kurie gydomi neinvazine plaučių ventiliacija namų sąlygomis, išgyvenamumas yra geresnis nei tų, kuriems taikomas nuolatinis gydymas deguonimi [10, 11].

Nors iki šiol Lietuvoje Valstybinė ligonių kasa nekompensuoja miego hipoventiliacijos sindromo gydymo išlaidų, reikėtų žinoti, kad simptominiams pacientams galima padėti: siųsti į specializuotus miego tyrimų centrus, kur bus patikslinta diagnozė ir parinktas gydymo metodas.

SLEEP-RELATED HYPOVENTILATION SYNDROME

GUODA PILKAUSKAITĖ, SKAIDRIUS MILIAUSKAS
LSMU MA DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY

Keywords: sleep-related hypoventilation syndrome, hypoventilation, hypercapnia.
Summary. Sleep-related hypoventilation syndrome is characterized by elevated $PaCO_2$ during sleep usually accompanied by arterial oxygen desaturation. The most frequent symptoms are morning headache, unrefreshing sleep, daytime sleepiness. Early diagnosis and effective treatment prevents severe complications.

LITERATŪRA

1. TLK-10 AM. Prieiga per www.vlk.lt
2. Muir JF. Hypoventilation syndromes. ERS handbook of respiratory medicine. Ed. Palange P, Somonds AK. 2010; 414-416.
3. Caples SM, et al. Central sleep apnea, hypoventilation syndromes and periodic breathing disorders. Sleep apnea. 2006; 180-191.
4. Be Backer WA. Central sleep apnoea, pathogenesis and treatment: an overview and perspective. Eur Res J. 1995;8:1372-1383.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 11) redakcijoje.

Vitamino D koncentracijos pokyčių įtaka astmos išsivystymui ir eigai

Laura Žilinskaitė, Brigita Šitkauskienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: vitaminas D, astma.

Santrauka. Astma yra visame pasaulyje paplitusi lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, kurios patogenezė iki galo neištirta. Mokslininkai kelia hipotezę, kad viena iš astmos patogenezės grandžių galėtų būti susijusi su vitamino D stoka. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti mokslinių tyrimų, vertinančių vitamino D reikšmę astmos patogenezėje, duomenis. Daugumos tyrimų rezultatai rodo, kad astma sergančių asmenų kraujyje nustatoma reikšmingai mažesnė vitamino D koncentracija nei sveikų asmenų bei randamas ryšys tarp vitamino D kiekio ir eozinofilų, bendrojo imunoglobulino E ir plaučių funkcijos rodiklių.

IVADAS

Astma – lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, labai paplitusi visame pasaulyje [1]. Remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) 2011 m. duomenimis, pasaulyje ja serga 235 mln. žmonių [2]. Astma – dažniausia lėtinė vaikų liga. Nors jos patogenezės mechanizmai aktyviai tiriami ir nemažai jų jau nustatyta, vis dėlto ligos patogenezė vis dar nevisiškai aiški. Pagal vieną iš mokslininkų teorijų, astmos išsivystymas gali būti susijęs su vitamino D stoka. Šis vitaminas geriausiai žinomas kaip kalcio ir fosforo apykaitoje dalyvaujanti ir kaulų mineralizaciją skatinanti medžiaga [3]. Moksliniai tyrimai rodo, kad vitamino D vaidmuo yra kur kas svarbesnis ir platesnis [4, 5]. Jis gali dalyvauti onkologinių, endokrininių, kardiovaskulinių, psichikos, autoimuninių, alerginių ir respiracinių ligų, įskaitant astmą, patogenezėje [6, 7, 8]. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti mokslinius vitamino D įtakos astmos patogenezei tyrimus.

VITAMINAS D IR JO APYKAITA

Vitaminas D priklauso riebaluose tirpių vitaminų grupei. Kalcitriolis yra veikli vitamino D forma (1,25-(OH)₂D₃). Jo sintezė vyksta trimis etapais [9]. Pirmiausiai ultravioletinė saulės spinduliuotė odos epidermio keratinocituose 7-dehidrocholesterolį verčia į previtaminą D₃, kuris virsta vitaminu D₃ (cholecalciferoliu). Vitaminą D iš odos į kraują perneša savitasis baltymas. Vitaminas D₃ į organizmą patenka ir su maistu: valgant žuvį, pieną ir jo produktus. Vėliau kepenyse vitaminas D₃ hidroksilinamas į 25-OH-D₃, po to inkstų artimųjų vamzdelių mitochon-

drijose 25-OH-D₃ antrą kartą hidroksilinamas, ir susidaro hormonas kalcitriolis. Pagrindiniai hormonai, kurie reguliuoja vitamino D apykaitą, yra kalcitoninas ir parathormonas (PTH). Kalcitoninas slopina 1,25-(OH)₂D₃ sintezę inkstuose, o parathormonas skatina. Suvokti vitamino D apykaitą svarbu tiriant jo koncentraciją kraujo serume. Norint iširti tikrąją vitamino D koncentraciją, reikia matuoti 25-OH-D₃ kiekį kraujo serume. Šia forma yra kaupiamos vitamino D atsargos organizme. Tiriant veikliosios vitamino D formos kiekį (1,25-(OH)₂D₃), reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad ši forma jau yra du kartus metabolizuota kepenyse ir inkstuose, jos apykaita labai priklauso nuo hormonų, kuriuos gamina skydliaukė ir prieskydinės liaukos, todėl, esant šių organų funkcijos sutrikimui, galimi klaidingi vitamino D koncentracijos tyrimo rezultatai.

Vitamino D koncentraciją rekomenduojama tirti rudėnį ir žiemą, nes vasarą visada nustatoma didesnė ir neatspindi tikrojo sukaupto vitamino D kiekio organizme. Rekomenduojama vitamino D kiekio (25-OH-D₃) norma kraujo serume yra 30–150 ng/ml [43]. Tokias plačias normos ribas lėmė skirtingas saulėtų dienų skaičius įvairiuose regionuose. Šalyse, kuriose šiltasis metų laikas trunka trumpiau, vitamino D koncentracija yra mažesnė lyginant su karšto klimato šalimis. Naujausiose publikacijose nurodoma, kad 25-OH-D₃ koncentracija kraujo serume turi viršyti 20 ng/ml, nes tada gerokai sumažėja vėžio, infekcijų, širdies ir kraujagyslių, metabolinių ligų, kaulų lūžių rizika [10]. Vis dėlto rekomenduojama vitamino D koncentraciją palaikyti didesnę nei 30 ng/ml. Tam reikėtų kasdien suvartoti 1500–2000 TV vitamino D [10]. Ženkliama vitamino D stoka laikoma 0–10 ng/ml, saikiu stygiumi – 10–30 ng/ml, o >150 ng/ml – toksišku kiekiu [3].

VITAMINAS D ASTMOS PATOGENEZĖJE

Mokslų literatūroje pateikiama prieštarų duomenų apie vitamino D vaidmenį astmos patogenezėje. Vieni autoriai nurodo, kad astma sergančių vaikų ir suaugusiųjų kraujyje vitamino D kiekis būna reikšmingai mažesnis nei kontrolinės sveikųjų grupės [6, 7, 8]. Kiti mokslininkai nenustato statistiškai reikšmingo vitamino D kiekio skirtumo tarp grupių [11, 12]. Kai kurie tyrimai rodo, kad nepakankamas vitamino D kiekis susijęs tik su sunkiu astmos paūmėjimu [13].

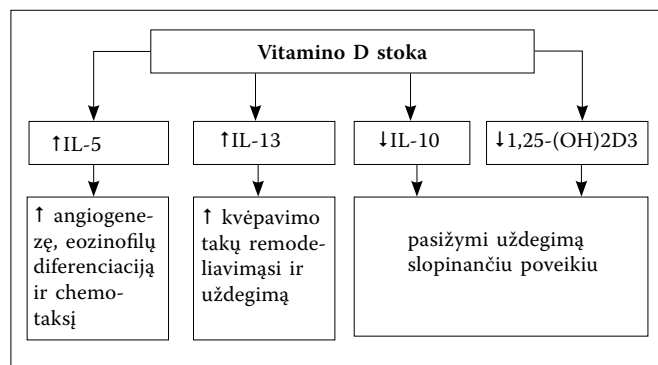
Vitamino D vaidmuo astmos patogenezėje aiškinamas poveikiu T ląstelėms (pav.). Tyrimuose pastebėta, kad T limfocitų pagalbininkų (Th) 1 ir Th2 santykis bei padidėjęs uždegimo mediatorių kiekis reikšmingai susijęs su vitamino D kiekiu [14]. Th2 ląstelės aktyvina interleukiną (IL) 5 ir granulocitų bei makrofagų kolonijas stimuliuojantį faktorių (GM-SCF). Šios medžiagos skatina angiogenezę, eozinofilų diferenciaciją ir chemotaksį. Th2 ląstelės aktyvina ir IL-13 gamybą, kas sužadina uždegimą ir persitvarkymo procesus kvėpavimo takuose [15, 16]. Vitaminas D skatina didėti IL-10 kiekį, o jis yra uždegimą slopinantis citokinas [17]. Sumažėjus šio interleukino kiekiui, pakinta santykis tarp uždegimą skatinančių ir slopinančių citokinų, o tai skatina uždegimo vystymąsi kvėpavimo takuose.

Mokslininkai aiškina, kad veikioji vitamino D forma (1,25-(OH)2D3) gali slopinti uždegimą plaučių audinyje [18]. Žinoma, kad vitamino D receptoriai yra išsidėstę kvėpavimo takų bei bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse [19]. Plaučiuose esantys vitamino D receptoriai gali patys versti 25-OH-D3 į veikliąją vitamino D formą 1,25-(OH)2D3 [20, 21]. Vitamino D receptorių ir hidroksilazės, kuri metabolizuoja veikliąją vitamino D formą, sintezė kvėpavimo takų lygiųjų raumenų ląstelėse yra padidėjusi, todėl vitamino D gamyba, panaudojimas ir ardyimas vyksta labai greitai. Astmos patogenezėje dalyvauja daug genų, susijusių su vitaminu D: vieni susiję su astma ir alergija, kiti – tik su astma [22].

Manoma, kad yra ryšys tarp vitamino D ir alerginių ligų, ypač vaikų [8, 23, 24]. Tai galima paaiškinti vitamino D poveikiu T ląstelėms ir jų išskiriamiems mediatoriams. Kai kurių tyrimų duomenimis, tarp vitamino D koncentracijos ir eozinofilų bei bendrojo imunoglobulino (Ig) E kiekio yra neigiamas ryšys [25, 26, 27]. Tai irgi rodytų, kad vitamino D stoka susijusi su alergija ir skatina alerginės astmos vystymąsi. Tačiau kiti mokslininkai teigia, kad mažesnis vitamino D kiekis randamas nealerginės astmos atveju, palyginti su alergine astma, ir nėra ryšio tarp vitamino D kiekio ir eozinofilų bei bendrojo IgE [11, 6, 7, 13].

Kai kurie autoriai nurodo, kad vitamino D kiekis susijęs su FEV₁ ir FEV₁/FVC [6, 7]. Remiantis šiais duomenimis, galima daryti prielaidą, kad pakankamas kiekis vitamino D galbūt pagerintų plaučių funkcijos rodiklius sergant astma. Moksliniai tyrimai, atlikti su sveikais asmenimis, rodo, kad vitaminas D apsaugo nuo tabako dūmų sukeliama poveikiu kvėpavimo takams [28]. Galima daryti prielaidą, kad pakankama vitamino D koncentracija galėtų sulėtinti tiek sveikų, tiek astma ar kitomis plaučių ligomis sergančių rūkančių asmenų kvėpavimo takuose vykstančius pokyčius, sukeltus rūkalų.

Tyrimų su laboratoriniais gyvūnais duomenimis, vitaminas D sumažina uždegimo procesus [29]. Kai kurie mokslininkai pastebėjo, kad skyrus pacientams vartoti vitamino D preparatų sumažėja gliukokortikoidams atsparios ir vaikams neseniai



Pav. Vitamino D vaidmuo astmos patogenezėje

diagnozuotos astmos klinikiniai simptomai [30]. Vis dėlto nėra atlikta pakankamai tyrimų su gyvūnais ir astma sergančiais pacientais, kuriuose būtų stebima vitamino D vartojančių pacientų ligos eiga, todėl pateikti rekomendacijų skirti vitamino D papildų astmos gydymo rezultatams pagerinti, kol kas negalima.

APIBENDRINIMAS

Remiantis mokslų literatūra, vitamino D stoka gali skatinti astmos išsivystymą, sulėtinti ligos eigą. Moksliniai tyrimai rodo, kad mažesnė vitamino D koncentracija nustatoma astma sergančių ligonių kraujo serume ir reikšmingai skiriasi nuo sveikų asmenų tyrimo rezultatų. Vitamino D vaidmuo aiškinamas poveikiu T ląstelėms ir jų išskiriamiems mediatoriams. Žinoma, kad kvėpavimo takų ir bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse yra vitamino D receptorių, kuriuose šis vitaminas verčiamas į veikliąją formą, pasižyminčia uždegimą slopinančiu poveikiu. Atrasta daug genų, susijusių su vitaminu D, kurie taip pat dalyvauja astmos vystymosi procese. Kai kurie mokslininkai nustatė ryšį tarp vitamino D kiekio ir eozinofilų, bendrojo imunoglobulino E ir plaučių funkcijos rodiklių. Taigi rekomenduojama kraujyje palaikyti pakankamą kiekį vitamino D – toks jis būna, kai 25-OH-D3 koncentracija kraujo serume yra didesnė nei 30 ng/ml.

IMPACT OF VITAMIN D LEVEL ON DEVELOPMENT AND PROGRESS OF ASTHMA

LAURA ŽILINSKAITĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ
LUHS MA DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY

Keywords: vitamin D, asthma.

Summary. Asthma is a chronic inflammatory airway disease. Prevalence of this disease is high worldwide. However its pathogenesis is not fully understood. Scientists hypothesize that one of the way of asthma pathogenesis could be related to the lack of vitamin D. The aim of this article is to review research about vitamin D impact on asthma pathogenesis. Studies show that significantly lower vitamin D level is found in blood serum of patients with asthma compared to healthy people. Some scientists note that there is a relation between vitamin D level and eosinophil count, total immunoglobulin E and values of lung function.

Literatūros šaltiniai (iš viso 30) redakcijoje.

17 tipo T ląstelės pagalbininkės ir jų reikšmė alerginės astmos patogenezėje

Ieva Bajoriūnienė, Kęstutis Malakauskas, Raimundas Sakalauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: alerginė astma, 17 tipo T ląstelės pagalbininkės, interleukinas-17.

Santrauka. Astma yra lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga. Jai formuoti svarbūs genetiniai bei daug gyvenamos ir aplinkos veiksnių. Antrojo tipo T ląstelių pagalbininkių, jų išskiriamų citokinų bei eozinofilų įtaka alerginės astmos vystymuisi įrodyta daugeliu mokslinių tyrimų. Deja, šis mechanizmas ne visada gali paaiškinti kvėpavimo takų uždegimo bei klinikinių simptomų įvairovę sergant šia liga. Daugėja duomenų, rodančių, jog alergenų sukulto kvėpavimo takų uždegimo ypatumus, lėtąją ar vėlyvąją (kartais vadinamą dvifazę) astminę reakciją bei lėtinį kvėpavimo takų uždegimą lemia neutrofilai ir pakitusi jų funkcija. Pastaraisiais metais atlikti tyrimai su gyvūnų modeliais rodo 17 tipo T ląstelių pagalbininkių ir jų išskiriamų citokinų reikšmę neutrofilinio kvėpavimo takų uždegimo vystymuisi. Neutrofilų infiltracija į kvėpavimo takų nustatoma ir sergant alergine astma. Pastebėta, jog kvėpavimo takuose vyraujant neutrofilams dažnesnė sunki astmos eiga, ryškesnis plaučių funkcijos sutrikimas ir nepakankamas atsakas į įprastinį gydymą gliukokortikoidais. Šiame straipsnyje nagrinėjamos kvėpavimo takų ir sisteminio uždegimo ypatybės, atkreipiamas dėmesys į 17 tipo T ląstelių pagalbininkių ir neutrofilų svarbą alerginės astmos patogenezėje.

IVADAS

Astma yra lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga. Uždegimui padidinus bronchų reaktyvumą įvairiems dirgikliams, atsiranda bronchų obstrukcija, pasireiškianti dusulio, kosulio ar švokšimo epizodais, praeinanti savaime ar gydant [1]. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, šia liga pasaulyje serga net 300 milijonų žmonių [2]. Todėl įvairių šalių mokslininkai atlieka daug klinikinių stebėjimų ir mokslinių tyrimų išsiaiškinti astmos atsiradimo priežastis, provokuojančius veiksnius, uždegimo kvėpavimo takuose ypatumus, kurie ilgainiui sąlygoja ligos progresavimą ir plaučių funkcijos sutrikimą. Lietuvos sveikatos mokslo universiteto Medicinos akademijos Pulmonologijos ir imunologijos klinikos mokslininkų grupė kartu su Lietuvos mokslų taryba (LMT) rengdama nacionalinę programą „Lėtinės neinfekcinės ligos“ taip pat dalyvauja šios ligos tyrinėjimuose.

ASTMOS FENOTIPAI

Astma yra įvairialypė liga, kurios formavimuisi svarbūs genetiniai bei daug gyvenamos ir aplinkos veiksnių. Pagrindinis astmai būdingas požymis yra kintanti kvėpavimo takų obstrukcija, pasireiškianti dusulio ar kosulio epizodais, bet išskiriami keli skirtingi astmos fenotipai [3, 4]. Svarbiausią praktinę reikšmę turi astmos skirstymas į vadinamuosius klinikinius fenotipus, kurie skiriasi pagal simptomų dažnumą ir intensyvumą, paūmėjimų skaičių, atsaką į gydymą ar konkretų vaistą, ligos progresavimo bei kvėpavimo funkcijos blogėjimo spartą ir pan.

Alerginė astma – vienas dažniausių klinikinių astmos fenotipų. Jos skiriamasis bruožas – alergeno ir pakitusio organizmo imuninės sistemos atsakas, sukiantis plaučių audinio ir sisteminį uždegimą. Greita (I tipo) padidėjusio jautrumo imuninė reakcija (pagal P. Gell ir R. Coombs, 1993) yra svarbiausia alerginės astmos patogenezės grandis.

Pagrindiniai oro alergenai, Lietuvoje sukeltantys alergines kvėpavimo takų ligas, yra namų dulkių erkės (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), grybeliai, jų sporos (*Penicillium*, *Aspergillum*, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Candida*), naminių gyvūnų epidermis (katė, šuo, jūrų kiaulytė, triušis ir kt.), medžių žiedadulkės (beržas, lazdynas, alksnis, ąžuolas ir kt.), žolių žiedadulkės (paprastoji šunažolė, pašarinis motiejukas, kvapnioji gardūnytė, pievinė miglė, daugiametė svidrė, pašiaušėlis, eraičinas, ir kt.), piktžolių žiedadulkės (kartusis pelynas, varputis, balanda ir kt.). Vystantis alerginei astmai, viena kitą keičia kelios fazės: įsijautrinimo, ankstyvosios bei vėlyvosios astminės reakcijos [5]. Kiekvienoje jų veikia skirtingos ląstelės ir tarpininkai. Įsijautrinimo fazėje svarbiausios yra T ląstelės pagalbininkės ir jų išskiriami citokinai (interleukinas (IL)-4, IL-5, IL-9, IL-13). Ankstyvoje astminės reakcijos fazėje dalyvauja IgE klasės antikūnai, putliosios ląstelės, eozinofilai. Šios ląstelės išskiria bronchokonstriktinius mediatorius: leukotrienus ir tromboksanus, toksinius baltymus, kaip antai didysis bazinis baltymas ir eozinofilų katijoninis baltymas. Manoma, kad šios biologiškai veiklios medžiagos yra svarbios astmos patogenezėje, nes dalyvauja kvėpavimo takų spindžio susiaurėjimo, padidėjusio bronchų reaktyvumo ir bronchų sienelės remodeliacijos mechanizmuose [6]. Ši ankstyva bronchų obstrukcija pasireiškia praėjus vos kelioms minutėms (kartais valandai) po specifinio alergeno patekimo į kvėpavimo takus ir yra pagrindinė bei geriausiai ištirta alerginės astmos vystymosi grandis. Vėlyvojoje astminės reakcijos fazėje dalyvauja eozinofilai, neutrofilai, T ląstelės, makrofagai, taip pat dendritinės bei bronchų epitelio ląstelės. Ši vėlyvoji bronchų obstrukcija gali kilti praėjus 2–7 valandoms po alergeno patekimo. Besitęsiantis lėtinis uždegimas sukelia struktūrinius kvėpavimo takų pokyčius, o ilgai – ir plaučių funkcijos pažeidimus. Tačiau ne visiems asmenims, sergantiems alergine astma, išsivysto vėlyvoji (kitaip dar vadinama dvifazė) astminė reakcija [7]. Pagal reakcijos į alergeną rezultatus, skiriamas pacientų, kuriems pasireiškia vėlyvoji astminė reakcija, fenotipas. Mechanizmas, kodėl ne visiems asmenims po sąlyčio su alergenu pasireiškia vėlyvoji astminė reakcija, iki šiol nėra iki galo ištirtas. Daugėja duomenų, rodančių, kad alergenų sukulto kvėpavimo takų uždegimo ypatumus, lėtąją ar dvifazę astminę reakciją bei lėtinį kvėpavimo takų uždegimą, lemia kitos ląstelės, kaip antai neutrofilai ir/ar pakitusi jų funkcija (chemotaksis, fagocitozė, susidariusios reaktyviosios deguonies formos, apoptozė) [8].

T LĄSTELĖS PAGALBININKĖS ALERGINĖS ASTMOS PATOGENEZĖJE

T ląstelės pagalbininkės (Th) ir jų išskiriami citokinai yra uždegimo sergant astma reguliatoriai ir svarbiausi dalyviai. I tipo T ląstelės pagalbininkės (Th1) išskiria interferoną (IFN)- γ , interleukiną (IL)-2, IL-12, IL-18, tumoro nekrozės faktorių (TNF)- α , TNF- β . Jų veikimas lemia autoimunines ligas ir yra svarbus apsaugoti nuo viduląstelių mikroorganizmų. II tipo T ląstelės pagalbininkės (Th2) ir jų citokinai

IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 bei granulocitų ir monocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius (GM-CSF) yra reikšmingi uždegimo sergant alerginėmis ligomis veiksniai [9]. Yra duomenų, kad Th2 ir Th1 santykis taip pat svarbus reguliuojant alerginių ligų vystymąsi [10].

Mokslininkai neabejoja, jog Th2 bei eozinofilinis kvėpavimo takų uždegimas yra astmos patogenezės pagrindas [11]. Tačiau šis mechanizmas ne visada gali paaiškinti kvėpavimo takų uždegimo bei klinikinių simptomų įvairovę sergant astma. Taigi dabarties moksliniai tyrimai yra skirti analizuoti kitas uždegimo procese dalyvaujančias ląsteles ir mediatorius. Gana dažnai aiškinat astmos patogenezę, sprendžiant gydymo taktikos klausimus, minimas uždegimo fenotipas. Pastebėta, jog kvėpavimo takuose vyraujant neutrofilams dažnesnė sunki astmos eiga, ryškesnis plaučių funkcijos sutrikimas [12, 13] ir nepakankamas atsakas į gydymą inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais [14]. Yra duomenų, rodančių, jog neutrofilai aktyviai dalyvauja ir alergeno sukeltame imuniniame atsake, ypač vėlyvojoje alerginės reakcijos fazėje [15].

Pastaraisiais metais atrasta 17 tipo T ląstelių pagalbininkių (Th17) subpopuliacija. Jos išskiria šešis citokinus: IL-17 (dar vadinamas IL-17A), IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (dar žinomas kaip IL-25) ir IL-17F. IL-17 šeimos citokinai reikšmingi autoimuninių ir uždegimo ligų formavimuisi [16–18]. Pastaruoju metu atlikti eksperimentiniai astmos tyrimai su gyvūnų modeliais rodo svarbią jų įtaką ir kvėpavimo ligų vystymuisi. Th17 imuninis atsakas apibūdinamas specifiniu IL-17 poveikiu struktūrinėms kvėpavimo takų ir kitoms uždegimo ląstelėms, tai sukelia prouždegimo citokinų sekreciją, kas turi įtakos neutrofilų bei makrofaagų kaupimuisi uždegimo židinyje bei skatina tęstis uždegimą.

17 TIPO T LĄSTELĖS PAGALBININKĖS IR JŲ REIKŠMĖ SERGANT ALERGINE ASTMA

Eksperimentinių tyrimų su alerginės astmos gyvūnų modeliais rezultatai rodo, kad Th17 ir jų citokinai (IL-17A ir IL-17F) turi įtakos antigeno sukeltai neutrofilų migracijai ir uždegimo židinių, skatina Th2 sąlygotą eozinofilų susitelkimą kvėpavimo takuose [19].

Pastarųjų metų tyrimais nustatyta, kad sergant alergine astma kraujyje padaugėja Th17 [20], jų buvo padaugėję skrepliuose, bronchų bei alveolių nuoploose [21], bronchų biopsinėje medžiagoje, paimtoje per sunkios astmos paūmėjimą [22]). Nustatyta padidėjusi IL-17 koncentracija sergančių astma skrepliuose buvo susijusi su didesniu bronchų reaktyvumu metacholinui [23], taip pat su astmos sunkumu [24]. Didesnis skaičius Th17 buvo nustatytas ir sergantiems alerginiu rinitu, atliekant kraujo mėginius *ex vivo* stimuliavus *Dermatophagoides farinae* alergenu [25]. Kitas tyrimas patvirtino *Dermatophagoides farinae* alergenų ekstrakto sukeltą T ląstelių pagalbininkių, gaminančių IL-17, egzistavimą alergine astma sergančių ligonių periferiniame kraujyje [26]. Mūsų klinikos mokslininkai tirdami pacientus, sergančius alerginiu rinitu ir alergine astma, nustatė padidėjusį Th17 kiekį periferiniame kraujyje,

lyginant su sveikais asmenimis [27]. Th17 kiekis padidėjo ir po bronchų provokacijos namų dulkių erkės *Dermaphagoides pteronyssinus* alergenu, ypač tiems asmenims, kuriems išsivystė vėlyvoji bronchų obstrukcija [28]. Tyrimų duomenys leidžia manyti, kad Th17 ir IL-17 yra svarbūs vystytis lėtinės fazės alerginiam uždegimui sergant astma.

Pastaruoju metu tyrėjų dėmesys krypta į neutrofilus ir jų vaidmenį vystantis lėtiniam alerginiam uždegimui. Nustatyta, kad neutrofilų kiekis kvėpavimo takuose padidėja esant astmos paūmėjimui. Šių ląstelių suaktyvėjusi funkcija (leukotrienų (LT) A₂, LTB₂, tromboksano (TX) A₂, citokinų IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, TGF-β, proteazių, mieloperoksidazių, adhezijos molekulių, reaktyviųjų deguonies formų, eozinofilų katijoninio baltymo susidarymas ir perteklinis išskyrimas) sukelia lėtinį kvėpavimo takų uždegimą, o jam besitęsiant – sutrinka plaučių funkcija. Tyrimu nustatyta, kad įkvėpus alergeno kvėpavimo takuose padidėja IL-17 koncentracija – tai siejama su alergeno suaktyvintomis T ląstelėmis bei neutrofilų migracija į uždegimo židinį. Nustatyta, kad IL-17 gali skatinti neutrofilus susitelkti uždegimo židinyje ne tiesiogiai, o aktyvindamas bronchų struktūrines (fibroblastų, epitelio ir lygiųjų raumenų) ląsteles [29]. Nepaisant to, kad tyrimų atlikta nemažai, duomenų apie neutrofilų reikšmę alerginei astmai vystytis nepakanka.

APIBENDRINIMAS

Alerginė astma skiriasi ne tik klinikiniais požymiais, bet ir kvėpavimo takų uždegimo pobūdžiu, nulemiančiu patofi-

ziologines ligos savybes. Pastaruoju metu ištirti ir aprašyti nauji astmos patogenezės veiksniai, kaip antai Th17, neutrofilai, bei jų funkcijų pokyčiai ir reikšmė vystytis uždegimui duoda pagrindą kitaip pažvelgti į alerginės astmos patogenezę, suprasti šios ligos ypatumus. Tai svarbu norint tinkamai gydyti alergine astma sergančius pacientus, apsaugoti nuo ligos komplikacijų, gerinti gyvenimo kokybę ir galbūt numatyti naujus profilaktikos ir gydymo metodus.

TH17 CELLS IN THE PATHOGENESIS OF ALLERGIC ASTHMA

IEVA BAJORIŪNIENĖ, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS, RAIMUNDAS SAKALAUSKAS
LUHS MA DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY

Keywords: allergic asthma, Th17 cells, interleukin-17.

Summary. Asthma is a chronic inflammatory disorder of the airways. It is heterogeneous disease, where many factors play a role, including genetic predisposition, life style and environment. The significance of T helper type 2 cells, their cytokines and eosinophils in allergic asthma development is evidence based. Therefore, this mechanism is not always sufficient to justify differences of inflammation and clinical symptoms of this disease. The latest data suggests that other leukocyte sub-populations may have major impact on allergen-induced airway inflammation, late (defined as dual) asthmatic reaction and persistent airway inflammation. Recently, the animal model studies showed important role of T helper type 17 cells, their cytokines and neutrophils in the development of allergic airway inflammation. Elevated levels of neutrophils have been found in the lungs of asthmatics at different steps of the development of the disease. This article analyzes the features of airway and systemic inflammation and highlights the role of T helper type 17 cells and neutrophils in pathogenesis of allergic asthma.

LITERATŪRA

- Sakalauskas R, Bagdonas A, Blažienė A, Bojarskas J, Danyla E, Dubakienė R et al. Lietuvos vaikų ir suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo sutarimas. Kaunas, 2007.
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop. Bethesda; National Institutes of Health; 2010. Available from: URL: <http://www.ginasthma.com>
- Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006;368:804–13.
- Krisiukėnienė A, Šitkauskienė B, Malakauskas K, Sakalauskas R. Peculiarities of induced sputum inflammatory cell counts in allergic versus non-allergic asthma. *Medicina (Kaunas)*, 2005;41(3):196–202.
- Kay AB. The role of T lymphocytes in asthma. *Chem Immunol Allergy* 2006;91:59–75.
- Devendra K, Shao AZ. Pathogenesis of allergic airway inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010;10:39–48.
- Kariyawasam HH, Aizen M, Barkans J, Robinson DS, Kay AB. Remodeling and airway hyperresponsiveness but not cellular inflammation persist after allergen challenge in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:896–904.
- Lommatzsch M, Julius P, Kuepper M, Garn H, Bratke K, Irmscher S et al. The course of allergen-induced leukocyte infiltration in human and experimental asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118: 91–7.
- Galli S J, Tsai M, Piliponsky A M. The development of allergic inflammation. *Nature* 2008;454:445– 54.
- Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis Ch, Cramer R et al. Immune Responses in Healthy and Allergic Individuals Are Characterized by a Fine Balance between Allergen-specific T Regulatory 1 and T Helper 2 Cells. *J Exp Med*. 2004 June 7; 199(11): 1567–75.
- Minai-Fleminger Y, Levi-Schaffer F. Mast cells and eosinophils: the two key effector cells in allergic inflammation. *Inflamm.Res.* 2009;58:631–38.
- Holgate ST, Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet* 2006;368:780–93.
- Shaw DE, Berry MA, Hargadon B, McKenna S, Shelley MJ, Green RH et al. Association between neutrophilic airway inflammation and airflow limitation in adults with asthma. *Chest* 2007;132:1871–75.
- Berry M, Morgan A, Shaw DE, Parker D, Green R, Brightling C et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax* 2007;62:1043–1049.
- Bloemen K, Verstraeten S, Van Den Heuvel R, Witters H, Nelissen I, Schoeters G. The allergic cascade: Review of the most important molecules in the asthmatic lung. *Immunology Letters* 2007;113:6–18.
- Toosi S, Bystryń J. Potential role of interleukin-17 in the pathogenesis of bullous pemphigoid. *Medical Hypotheses*, 2010;74(4):727–8.
- Ishizu T, Osoegawa M, Mei F-J, Kikuchi H, Tanaka M, Takakura Y, Minohara M, Murai H, Mihara F, Taniwaki T, Kira J. Intrathecal activation of the IL-17/IL-8 axis in opticospinal multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:988–1002.
- Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, Bamba T, Fujiyama Y. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003;52:65–70.
- Wakashin H, Hirose K, Maezawa Y, Kagami Sh, Suto A, Watanabe N et al. IL-23 and Th17 cells enhance Th2 Cell-mediated Eosinophilic Airway inflammation in Mice. *Am J Respir Care Med* 2008;178:1023–32.
- Hashimoto T, Akiyama K, Kobayashi N, Mori A. Comparison of IL-17 Production by helper T cells among atopic and nonatopic asthmatics and control subjects. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;137:51–54.
- Molet S, Hamid Q, Davoine F, Nutku E, Taha R, Pagé N, et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001 Sep;108(3):430–8.
- Pène J, Chevalier S, Preisser L, Vénéreau E, Guilleux MH, Ghannam S, et al. Chronically inflamed human tissues are infiltrated by highly differentiated Th17 lymphocytes. *J Immunol* 2008;180:7423–30.
- Barczyk A, Pierzchala W, Sozańska E. Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine. *Respir Med* 2003;97(6):726.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 29) redakcijoje.

Tiotropio *Respimat*[®] saugumas ir efektyvumas TIOSPIR tyrimo duomenimis

Virginija Kalinauskaitė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

IVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra viena pagrindinių sergamumo ir mirtingumo priežasčių pasaulyje. Liga pasireiškia nevisiškai išnykstančia kvėpavimo takų obstrukcija, kuri progresuoja ir lemia iškreiptą plaučių uždegimo reakciją į įkvėpiamas kenksmingas daleles ar dujas. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, LOPL nusineša maždaug 2 750 tūkst. gyvybių (4,8 proc. mirčių) per metus [1]. Prognozuojama, jog iki 2020 metų LOPL taps trečia dažniausia mirties priežastimi pasaulyje [2]. LOPL susirgusius asmenis labai svarbu tinkamai gydyti. Pagal GOLD (angl. *The Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease*) 2011 rekomendacijas, LOPL gydymas skiriamas įvertinus ne tik bronchų obstrukcijos spirometrinį FEV₁ (forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę) rodiklį, bet ir simptomų sunkumą, paūmėjimų anamnezę. Atnaujintose GOLD rekomendacijose (GOLD 2013) bronchus plečiantys vaistai išlieka pagrindiniai LOPL simptomus gydantys vaistai (tiek esant lengvai, tiek labai sunkiai LOPL). Gausu atliekamų klinikinių tyrimų, vertinančių LOPL gydymui skiriamų vaistų efektyvumą, saugumą. Kartais jų duomenys būna labai prieštaringi, todėl rezultatams patvirtinti arba paneigti reikia papildomų (lyginamųjų) klinikinių tyrimų. Tiotropis, vienas iš dažniausiai vartojamų bronchus plečiančių vaistų sergant LOPL, taip pat plačiai tyrinėjamas saugumo ir efektyvumo požiūriu.

TIOTROPIS RESPIMAT[®] AR TIOTROPIS HANDIHALER[®]

Tiotropis – ilgai veikiantis bronchus plečiantis anticholinerginis vaistas. Iki šiol atliktų klinikinių tyrimų duomenimis, vaistas pagerina LOPL pacientų plaučių funkciją, gyvenimo kokybę, fizinio krūvio toleravimą, suretina ligos paūmėjimus [3–9]. Daugelyje šalių tiotropis vartojamas sau-

sų miltelių forma (inhaliuojamas per *HandiHaler*[®], dozė – 18 µg) arba vandeninio tirpalo (inhaliuojamo per *Respimat*[®] inhaliatorių, dozės – 2,5 µg ir 5 µg).

Tiotropio *Respimat*[®] saugumu susirūpinta po to, kai, analizuojant trijų vienerius metus trukusių klinikinių tyrimų ir vieno 6 mėnesius trukusio placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo duomenis, buvo nustatyta daugiau mirčių tiotropio *Respimat*[®] 5 µg vartotojų grupėje (rizikos santykis – 1,33; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,93–1,92), ypač pacientų, turinčių širdies ritmo sutrikimų [10, 11]. Visa tai paskatino dar ir dabar besitęsiančias diskusijas apie galimą anticholinerginių vaistų sukeliama nepageidaujamą poveikį širdžiai, ypač dėmesys atkreiptas į tiotropį *Respimat*[®] inhaliatoriuje [16]. Remiantis anksčiau atliktomis saugumo analizėmis, kuriose buvo tirta tiotropio *Respimat*[®] 5 µg dozė [11], pradėtas didelės apimties atsitiktinių imčių perspektyvusis tiotropio *Respimat*[®] saugumą ir efektyvumą vertinantis tyrimas TIOSPIR.

PIRMIEJI TIOSPIR KLINIKINIO TYRIMO DUOMENYS

TIOSPIR (angl. *Tiotropium Safety and Performance in Respimat*) – atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, paralelinių grupių tyrimas, kurio tikslas – palyginti saugumą ir efektyvumą tiotropio, vartojamo per *Respimat*[®] inhaliatorių, su tiotropiu, vartojamu per *HandiHaler*[®] (atkreipiant dėmesį į mirties riziką ir širdies kraujagyslių ligas (ŠKL)). Tyrime dalyvavo 17 135 LOPL sergantys pacientai. TIOSPIR tyrime dalyvavo ne jaunesni kaip 40 metų asmenys, sergantys LOPL, rūkę ne mažiau kaip 10 pakmečių ir kuriems podilatacinio spirometriniu tyrimu nustatytas Genslerio indeksas (forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę ir forsutos gyvybinės plaučių talpos santykis, FEV₁/FVC) buvo ≤ 0,7, o FEV₁ ≤ 70 proc. būtinojo dydžio. Tyrime dalyvavo ir pacientai, sergantys ŠKL, išskyrus patyrusius miokardo infarktą per pastaruosius 6 mėn. ar gydytus

stacionare nuo 3–4 funkcinės klasės širdies nepakankamumo. TIOSPIR tyrime negalėjo dalyvauti asmenys, metų laikotarpiu patyrę nestabilų ar gyvybei grėsmingą širdies ritmo sutrikimą, dėl kurio reikėjo skirti naują ar keisti esamą gydymą. TIOSPIR tyrimo pacientai buvo suskirstyti į tris grupes vartoti 2,5 µg, 5 µg ar 18 µg tiotropio (pirmųjų dviejų grupių tiriamieji vaistą inhaliavo per *Respimat*[®], trečios – per *HandiHaler*[®] inhaliatorių) [21]. Kiekvienas tyrime dalyvavęs pacientas gavo po 2 inhaliatorius (vieną inhaliatorių su 1,25 µg ar 2,5 µg *Respimat*[®] arba 18 µg *HandiHaler*[®] inhaliatorių), tačiau tik viename iš jų buvo tiotropio (kitame – placebo). Pacientai tyrimo metu galėjo vartoti visus iki šiol vartotus vaistus LOPL gydyti, išskyrus anticholinerginius [21]. Svarbiausiu vaisto saugumo rodikliu pasirinktas laikas iki mirties (nepriklausomai nuo mirties priežasties), apskaičiuojamas naudojant proporcingos rizikos santykį ar santykinę mirties riziką tarp tiriamųjų grupių. Pirminiu vaisto efektyvumo rodikliu nuspręsta laikyti riziką pirmajam LOLP paūmėjimui įvykti, antriniu – LOPL paūmėjimų skaičių (ypač sunkių LOPL paūmėjimų), laiką iki pirmojo vidutinio sunkumo ar sunkaus LOPL paūmėjimo, laiką iki sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos nepageidaujamų reiškinių.

Tyrimo centre pacientai lankėsi kas 12 sav., paskutinis vizitas – praėjus 30 dienų po gydymo pabaigos. Spirometrijos tyrimai buvo atliekami centruose, turinčiuose patirties juos atlikti. Spirometrija buvo atlikta 1 370 tyrimo dalyvių per pradinį vizitą, vėliau kas 24 sav. matuojant rytinį FEV₁ ir FVC.

Pirminės mirtingumo analizės metu vertinti visų pacientų, įkvėpusių nors vieną tiriamojo vaisto dozę ir stebėtų iki tyrimo pabaigos, duomenys. Pacientų, kurių stebėjimas nutrūko be aiškios priežasties, duomenys buvo vertinti iki tos datos, kada paskutinį kartą atliktas stebėjimo vizitas. Vertinti tik tie su tyrimu susiję ir mirtimi pasibaigę nepageidaujami reiškiniai, kurie įvyko tyrimo metu ir per 30 dienų po tyrimo nutraukimo. Tyrimo trukmė – 2010-05–2011-04, tyrimas baigtas 2013 m. gegužės mėn. Tyrimo dalyvavo 17 183 pacientai, kurie atitiko įtraukimo kriterijus. Iš jų bent vieną tiriamojo vaisto dozę įkvėpė 17 135 pacientai. Vidutinė gydymo trukmė visose grupėse buvo 835 dienos, stebėjimo trukmė – 2,3 m. Tiriamo preparato vartojimo trukmė buvo 11 405 paciento metai tiotropio 2,5 µg *Respimat*[®], 11 343 paciento metai tiotropio 5,0 µg *Respimat*[®] ir 11 337 paciento metai tiotropio 18 µg *HandiHaler*[®] grupėse. Esminėmis charakteristikomis pacientų grupės nesiskyrė.

Mirtis nuo bet kurios priežasties stebėjimo laikotarpiu ištiko 7,7 proc. pacientų, vartojusių tiotropio 2,5 µg *Respimat*[®], 7,4 proc. – tiotropio 5 µg *Respimat*[®] ir 7,7 proc. tiotropio 18 µg *HandiHaler*[®] (1 A, B pav.). Panašūs rezultatai pastebėti ir analizuojant mirtimi pasibaigusius nepageidaujamų reiškinių dėl bet kurios priežasties duomenis

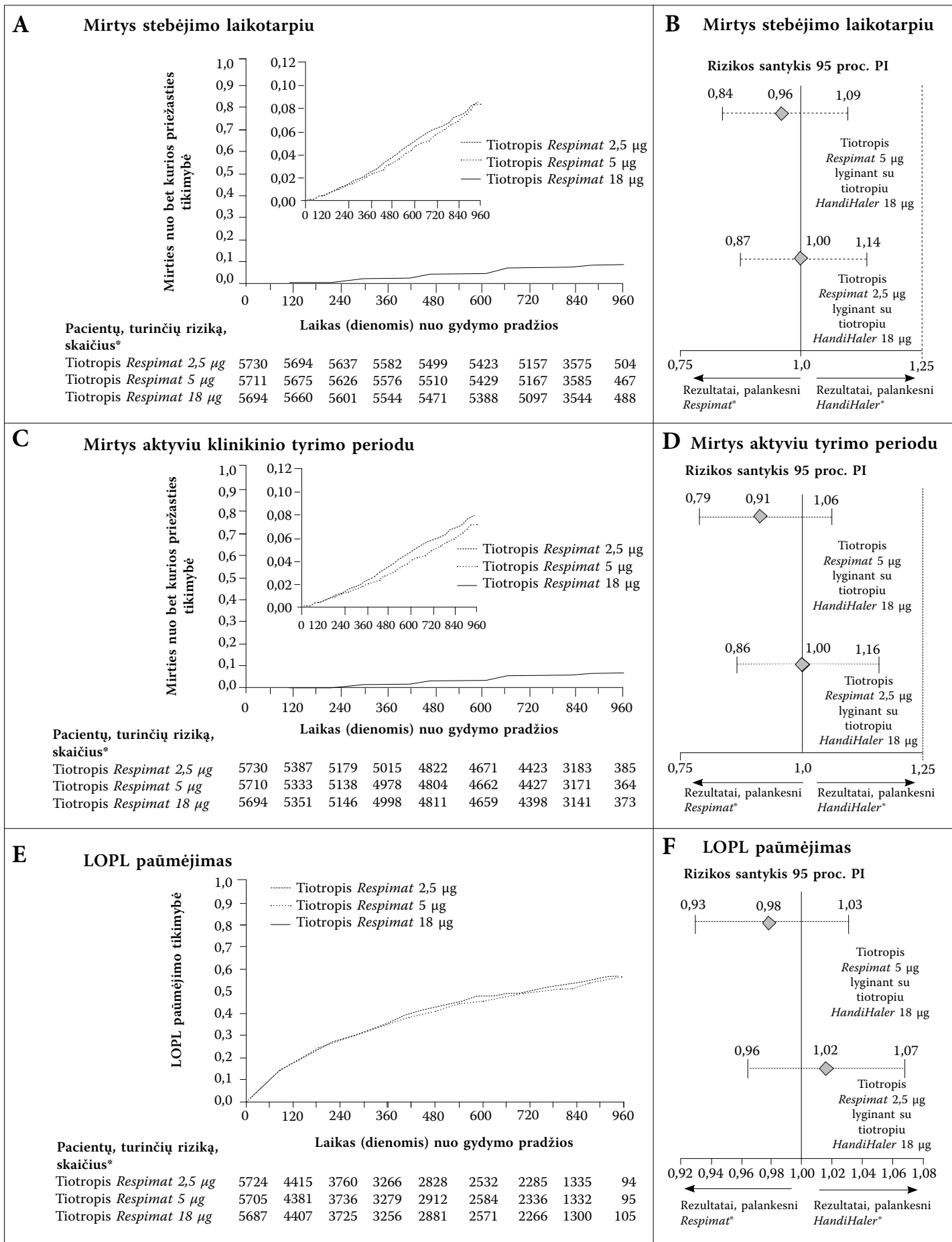
aktyviu klinikinio tyrimo TIOSPIR periodu – atitinkamai trijose grupėse 6,3 proc., 5,7 proc. ir 6,3 proc. (1 C, D pav.). Mirties priežastys buvo panašios visose grupėse, įskaitant ir mirtis nuo širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų (atitinkamai 2,1 proc., 2,0 proc. ir 1,8 proc. tiotropio 2,5 µg *Respimat*[®], tiotropio 5,0 µg *Respimat*[®] ir tiotropio 18 µg *HandiHaler*[®] grupėse). Nebuvo nustatyta reikšmingos sąsajos su mirtimi pasibaigusiais nepageidaujamais reiškiniais nei tiotropio 2,5 µg *Respimat*[®], nei tiotropio 5 µg *Respimat*[®], nei tiotropio 18 µg *HandiHaler*[®] grupėse. Ypač atkreiptinas dėmesys, kad nebuvo nustatyta didesnės mirties rizikos ir 1 221 anamnezėje širdies ritmo sutrikimų turėjusiam pacientui, vartojusiam tiotropio 5,0 µg *Respimat*[®], lyginant su tiotropio 18 µg *HandiHaler*[®] (atitinkamai 10,6 proc. ir 12,9 proc., rizikos santykis – 0,81; 95 proc. PI 0,58–1,12). Pirmojo LOPL paūmėjimo rizika, lyginant tiotropio 5 µg *Respimat*[®] ir tiotropio 18 µg *HandiHaler*[®] grupes (rizikos santykis – 0,98, 95 proc. PI 0,93–1,03), reikšmingai nesiskyrė (p = 0,42) (1 E, F pav.). Tiotropio 5 µg *Respimat*[®] grupėje LOPL paūmėjo 47,9 proc. pacientų, tiotropio 18 µg *HandiHaler*[®] grupėje – 48,9 proc. (laiko mediana iki pirmojo LOPL paūmėjimo – atitinkamai 756 ir 719 d.). Vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų rodikliai visose tiriamosiose grupėse buvo panašūs. 1 370 pacientams atlikto spirometrinio tyrimo rezultatai (lygintas FEV₁) tiotropio 5 µg *Respimat*[®] ir tiotropio 18 µg *HandiHaler*[®] grupėse reikšmingai nesiskyrė (FEV₁ skirtumas šiek tiek palankesnis tiotropio 18 µg *HandiHaler*[®] grupėje -10 ml, 95 proc. PI nuo -38 iki 18; savaitės vidurkis – nuo 24 iki 120), priešingai nei tiotropio 2,5 µg *Respimat*[®] ir tiotropio 18 µg *HandiHaler*[®] grupėse (FEV₁ skirtumas palankesnis tiotropio 18 µg *HandiHaler*[®], -37 ml, 95 proc. PI, nuo -65 iki -9).

Sunkūs nepageidaujami reiškiniai nustatyti 33 proc. pacientų.

Kaip ir tikėtasi, daugiau sunkių nepageidaujamų reiškinių buvo susijusių su plaučių pažeidimu visose trijose grupėse (atitinkamai 17,8 proc., 16,8 proc. ir 17,0 proc. tiotropio 2,5 µg *Respimat*[®], tiotropio 5,0 µg *Respimat*[®], tiotropio 18 µg *HandiHaler*[®] grupėse). Nepageidaujamų ŠKL komplikacijų tiotropio 2,5 µg *Respimat*[®] grupėje buvo 3,9 proc., tiotropio 5,0 µg *Respimat*[®] – 3,9 proc., tiotropio 18 µg *HandiHaler*[®] – 3,6 proc. pacientų, o širdies ritmo sutrikimų – atitinkamai 2,3 proc., 2,1 proc. ir 2,1 proc.

APIBENDRINIMAS

Išsamus nepageidaujamų reiškinių, atliekant klinikinius tyrimus, nagrinėjimas svarbus užtikrinant vartojamų vaistų saugumą. Kai klinikiniuose tyrimuose, kuriuose LOPL sergantys tiriamieji vartojo tiotropio 5,0 µg *Respimat*[®], nustatytas nepaaiškinamai didesnis pacientų mirtingumas [10, 11], buvo sumanytas TIOSPIR klinikinis tyrimas.



Pav. Mirtingumo ir LOPL paūmėjimų Kaplan–Meier kreivės ir rizikos santykiai
PI – pasikliautinis intervalas, LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga

* Pacientų, turinčių riziką, skaičius mažėjo dėl mirčių ar pacientui nutraukus dalyvavimą tyrime bei negalint atlikti stebėjimo vizitų. Po 660 dienų pacientų, turinčių riziką, skaičius ženkliai sumažėjo dėl klinikinio tyrimo užbaigimo.

Juo siekta patvirtinti arba paneigti galimą poveikio skirtumą vartojant tiotropį *Respimat*[®] ir *HandiHaler*[®] inhaliatoriuose. TIOSPIR tyrimą paskatino noras išsiaiškinti, kodėl labai panašios farmakokinetikos tiotropis, įkvepiamas per skirtingus inhaliatorius, lemia tokius skirtingus mirtinumo rodiklius (tyrimuose, kur tiotropis vartotas per *HandiHaler*[®] lyginant su placebo nustatytas mažesnis pacientų mirtinumas *HandiHaler*[®] grupėje [6, 22], priešingai nei tiotropis, vartojamas per *Respimat*[®] inhaliatorių [9]).

TIOSPIR tyrime mirtinumo rodiklis, tenkantis šimtui paciento metų, tiotropio 5,0 µg *Respimat*[®] grupėje buvo 3,22, o tiotropio 18 µg *HandiHaler*[®] – 3,36. Labai panašus mirtinumo rodiklis paskelbtas ir apibendrinamojoje klinikinių tyrimų, kuriuose tiriamieji vartojo tiotropio 5,0 µg *Respimat*[®], analizėje (2,64) [10], ir UPLIFT tyrime (3,94), atsižvelgiant į gana skirtingą tyrimų trukmę (nuo 6 mėn. iki 4 metų). UPLIFT tyrime mirties tikimybė per 4 metų laikotarpį buvo 14,4 proc. tiotropio grupėje ir 16,3 proc. placebo grupėje. Panašūs mirtinumo rodikliai nustatyti tiek ilgai veikiančio β₂ agonisto salmeterolio, tiek inhaluojamojo gliukokortikoido flutikazono grupėse TORCH (angl. *Towards a Revolution in COPD Health*) klinikiniame tyrime – tikėtinas mirtinumas per 3 metus flutikazono grupėje buvo 16,0 proc., salmeterolio grupėje –

13,5 proc., flutikazono ir salmeterolio derinio grupėje – 12,6 proc. TIOSPIR tyrimo duomenimis, mirtinumas pacientų, sirgusių širdies ir kraujagyslių ligomis, tiotropio *Respimat*[®] grupėje nebuvo didesnis nei tiotropio *HandiHaler*[®] grupėje. Tiotropio *Respimat*[®] grupėje per visą tyrimą nenustatyta ir dažnesnių ritmo sutrikimų. TIOSPIR tyrimo rezultatai prieštarauja neseniai paskelbtoms išvadoms, jog tiotropį *Respimat*[®] vartojančių LOPL pacientų mirštamumas yra didesnis nei vartojančių tiotropį *HandiHaler*[®]. Tyrimo autoriai pabrėžia, kad klinikiniame tyrime tiotropiu *Respimat*[®] gydyti tiriamieji sirgo sunkesne LOPL, širdies ir kraujagyslių ligomis, palyginti su gydytais tiotropiu *HandiHaler*[®]. Analizuojant TIOSPIR klinikinio tyrimo duomenis, nenustatyta jokių reikšmingų skirtumų tarp trijų tiriamųjų grupių vertinant tiek sunkius, gyvybei grėsmingus ar mirtimi pasibaigusius nepageidaujamus reiškinius, tiek nepageidaujamus reiškinius, susijusius su širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimu. Tiotropio *Respimat*[®] grupėse, lyginant su *HandiHaler*[®], pirmojo LOPL paūmėjimo rizika nebuvo didesnė, LOPL paūmėjimai nebuvo dažnesni. Taigi tiotropio 2,5 µg bei 5,0 µg *Respimat*[®] ir tiotropio 18 µg *HandiHaler*[®] grupėse, tiotropio efektyvumas ir saugumas TIOSPIR tyrime buvo panašūs.

LITERATŪRA

- Raherison C., Girodet P.O. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev* 2009; 18: 114, 213–221. <http://err.ersjournals.com/content/18/114/213.full.pdf>
- Chronic obstructive pulmonary disease 2012 update (COPD Review, Lancet). From the excellent Seminar in Lancet April 2012, the 2004 ATS statement, and our reviews of recent articles on COPD. *The Lancet*, Volume 379, Issue 9823, Pages 1341 - 1351, 7 April 2012. <http://pulmccm.org/2012/review-articles/chronic-obstructive-pulmonary-disease-2012-update-copd-review-lancet>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf
- Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2005:CD002876.
- Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3:127-36.
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
- Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364:1093-103.
- Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Current opinion in pulmonary medicine* 2010;16:97-105.
- Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:333-9.
- Idem. Summary of Product Characteristics (SPC): Spiriva Respimat 2.5 microgram solution for inhalation. eMC, 2013 (<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20134/SPC>).
- Boehringer Ingelheim. Tiotropium (Spiriva) Respimat: evaluation of fatal events. 2010 (http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/Pooled_proc.20analysis/PA_205.372_251_252_254_255_U10-3255-01.pdf).
- Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;342:d3215.
- Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD009285.
- Dong YH, Lin HH, Shau WY, Wu YC, Chang CH, Lai MS. Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax* 2013;68:48-56.
- Loke YK, Singh S. Risks associated with tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease: overview of the evidence to date. *Ther Adv Drug Safe* 2012;3:123-31.
- Singh S, Loke YK, Enright P, Furberg CD. Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications. *Thorax* 2013;68:114-6.
- Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a metaanalysis. *Thorax* 2006;61:854-62. [Erratum, *Thorax* 007;62:191.]
- Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Nannini LJ, Plaza Moral V, Schiavi EA. Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis. *Respir Med* 2009;103:1421-9.
- Kesten S, Leimer I, Jara M. Risk of major adverse cardiovascular events with inhaled anticholinergics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2009;301:1224-6.
- Salpeter SR. Do inhaled anticholinergics increase or decrease the risk of major cardiovascular events? A synthesis of the available evidence. *Drugs* 2009;69:2025-33.
- Wise RA, Anzueto A, Calverley P, et al. The Tiotropium Safety and Performance in Respimat Trial (TIOSPIR), a large scale, randomized, controlled, parallel-group trial-design and rationale. *Respir Res* 2013;14:40.
- Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:948-55.
- Bateman ED, Tashkin D, Siafakas N et al. A one-year trial of tiotropium Respimat plus usual therapy in COPD patients. *Respir Med* 2010;104:1460-72.
- Wise RA, Anzueto A, Cotton D et al. Tiotropium Respimat Inhaler and the Risk of Death in COPD. *N Engl J Med* 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1303342

Parengta pagal Wise RA, Anzueto A, Cotton D et al. Tiotropium Respimat Inhaler and the Risk of Death in COPD. N Engl J Med 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1303342

Candida spp. infekcija sergant lėtinėmis kvėpavimo ligomis

Rūta Nutautienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

IVADAS

Candida genties grybeliai yra natūralios žmogaus odos ir gleivinės mikrofloros dalis. Infekcinę ligą žmogui gali sukelti daugiau nei 20 *Candida* genties grybelio rūšių, bet dažniausias sukėlėjas yra *Candida albicans*. Net dviem trečdaliams sveikų asmenų burnos ertmėje galima rasti *Candida spp.* grybelių [1]. Susiklosčius tam tikroms sąlygoms, jie gali sukelti ligą, vadinamą kandidoze. Kandidozės klinikiniai požymiai labai įvairūs – priklauso nuo pažeidimo srities ir pobūdžio, *Candida* grybelio rūšies ypatumų, kitų asmens ligų bei jų gydymo, o labiausiai – nuo organizmo imuninės sistemos būklės. Dažniausias yra vietinis gleivinių pažeidimas (nosiaryklės, gerklės, burnos), kuris kyla dėl pasikeitusios normalios gleivinių floros. Paprastai liga būna lengvos eigos ir nesunkiai pagydoma vaistais nuo grybelių.

Imuninės sistemos būklė – svarbiausias veiksnys, nuo kurio priklauso *Candida spp.* infekcijos klinikiniai požymiai. Asmenims, kuriems yra T ląstelių nepakankamumas, kaip antai sergant įgytu imuninio nepakankamumo sindromu, sukeltu žmogaus imunodeficitu viruso, *Candida spp.* sukeltos vietinės infekcijos būna ne tik sunkesnės eigos, bet ir gresia sisteminės infekcijos pavojus. Krauju infekcija gali išplisti (pielonefritas, endokarditas, meningitas) ir esant anatominių anomalijų ar svetimkūnių (pvz., centrinės nervų sistemos šuntai). Krauju plintanti sisteminė *Candida spp.* infekcija gresia asmenims, kurių kraujyje mažai neutrofilų; sergantiems sunkiomis vidaus organų ligomis; gydomiems intensyviosios terapijos skyriuose.

PRIEŽASTIS

Aplinkoje egzistuoja daugiau kaip 200 rūšių mielių grybelio. Vieni iš jų, pvz., *Saccharomyces cerevisiae*, yra naudojami alkoholiniams gėrimams fermentuoti ir kulinarijoje įvairioms tešloms kildinti. Infekcinę ligą žmogui gali sukelti tik *Candida* genties mieliagrybiai. *Candida albicans* rūšis yra pats dažniausias tokių infekcijų sukėlėjas

(50–60 proc.), *Candida glabrata* (15–20 proc.), *Candida parapsilosis* (10–20 proc.), *Candida tropicalis* (6–12 proc.), rečiau – *Candida krusei*, *Candida kefyr*, *Candida guilliermondi*, *Candida lusitanae*, *Candida dubliniensis* [2].

Kadangi pastaruoju metu didėja atsparumas vaistams nuo grybelių, būtina tiksliai nustatyti mieliagrybių rūšį arba bent jau atskirti *Candida albicans* nuo kitų rūšių. *Candida albicans* sukeltoms infekcijoms gydyti vartojamas flukonazolis. Jam *Candida albicans* atsparumas yra nedidelis. Esant kitoms rūšims, kaip antai *Candida krusei*, kuris yra genetiškai atsparus flukonazolui, šis vaistas nerekomenduojamas [3].

ĮGIMTO IR ĮGYTO IMUNITETO VEIKSNIAI, APSAUGANTYS NUO CANDIDA SPP. INFEKCIJOS BURNOJE

Nepažeistas burnos gleivinės epitelis – apsauga nuo infekcijos. Seilėse yra mucino ir proteoglikanų, kurie gali prisijungti ir pagelbėti nuryti tam tikrus grybelius ir bakterijas. Įvairioms ligoms sutrikdžius seilių susidarymą ar išsiskyrimą (seilių liaukų uždegimai, chemoterapija, spindulinis kaklo srities gydymas, Sjogreno sindromas), mieliagrybių burnos ertmėje gali padaugėti. Seilėse esantys lizosimas, laktoferinas, histinas, defensinas ir sekretinis IgA taip pat slopina grybelių adheziją, kolonizaciją. Infekcijoms įtakos turi ir seilių pH. Rūgštys gali sukelti grybelių virulentiškumo veiksnio aspartil proteinazės aktyvesnę raišką. Įgyto imuniteto apsauga – tai pirmiausiai makrofagai, Langerhanso ląstelės, kurios gali fagocituoti mieliagrybius, pateikti juos T ląstelėms. Pati svarbiausia šioje imuniteto grandyje yra efektorinė T ląstelė. Burnos gleivinėje ir odoje gausu T limfocitų citotoksinių/supresorių, T limfocitų pagalbininkų bei atminties ląstelių [4].

CANDIDA SPP. GRYBELIŲ VIRULENTIŠKUMO VEIKSNIAI

Nors burnos ir ryklės kandidozė paprastai pasireiškia esant sutrikusiai imuninei

sistemai, labai svarbūs ir grybelio virulentiškumo veiksniai, būtini bakterijų kolonizacijai. *Candida spp.* grybeliai padedami adhezinių (mp65) prisijungia prie epitelio ląstelių, o sacharozė, maltozė, gliukozė ir kiti angliavandeniai adheziją sustiprina. Geba prisijungti prie epitelinių ląstelių yra *Candida spp.* grybelių virulentiškumo veiksnys. Toliau vyksta grybelių replikacija ir invazija į audinius, fosfolipazių, proteazių (iš jų ir aspartil proteazės SAP 1, 2, 3) sekrecija [5].

CANDIDA SPP. INFEKCIJOS BURNOJE IR RYKLĖJE RIZIKOS VEIKSNIAI

Candida spp. infekcijos burnoje ir ryklėje rizikos veiksniai yra šie:

- *Candida* grybelio rūšies virulentiškumas;
- Vietiniai ir sisteminiai organizmo apsaugos pažeidimai:
 - vietiniai veiksniai (dantų protezai, seilių liaukos sekrecijos ir sudėties pokyčiai, inhaliuojamųjų gliukokortikoidų vartojimas, burnos vėžys);
 - sisteminiai veiksniai (amžius, rūkymas, cukrinis diabetas, Kušingo sindromas, imunosupresija, piktybiniai navikai, nepakankama mityba, gydymas antibiotikais).

CANDIDA SUKELTAS BURNOS IR RYKLĖS UŽDEGIMAS SERGANT ASTMA IR LĖTINE OBSTRUKCIINE PLAUCIŲ LIGA

Astmai bei lėtinei obstrukcinei plaučių ligai gydyti vartojami inhaliuojamieji gliukokortikoidai mažina kvėpavimo takų uždegimą, dėl to sumažėja arba visiškai išnyksta uždegimo sukelta kvėpavimo takų obstrukcija, pagerėja ligos eiga ir baigtis. Vietinio poveikio gliukokortikoidai nesukelia sisteminių šalutinių reakcijų, bet vietinių nepageidaujamų reakcijų pasitaiko ne taip retai. Nepageidaujamas reakcijas sukelia ant burnos ir viršutinių kvėpavimo takų gleivinės susikaupusios įkvėptos vaisto dalelės bei jų vietinis imunosupresinis poveikis. 1994–2003 metais atliktų klinikinių tyrimų metaanalizės duomenimis, *Candida*

spp. infekcijų gydant inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais nustatyta beveik 4 kartus daugiau nei placebo grupėse, nepriklausomai nuo vaisto dozės, įkvėpimo įrenginio ar metodo [6].

Dažniausiai burnos ir ryklės kandidozę sukelia *Candida albicans*, nors galėtų būti *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*. Pastebėta, kad esant ženkliai imuninės sistemos patologijai ne *Candida albicans*, o kitos rūšys yra klininių požymių ir ligos sukėlėjai.

Candida spp. sukeltos ūminės burnos ir ryklės ligos būna dviejų formų:

- Pseudomembraninė – dažniausia, atrodo kaip dauginės baltos plokštelės skruostų, gomurio, liežuvio, ryklės gleivinėje;
- Atrofinė – dar vadinama dantų protezų stomatitu, dažnesnė vyresniems pacientams, dažniausiai būna po dantų protezais ir atrodo kaip eritema.

Lėtinė kandidozė gali būti keleriopa: lėtinė hiperplazinė kandidozė (kandidozinė leukoplakija), lėtinė atrofinė eritematozinė kandidozė, anguliarinis cheilitas (stomatitas).

Sergantys *Candida spp.* sukeltu burnos ir ryklės uždegimu paprastai neturi jokių nusiskundimų, bet gali būti juntamas perštėjimas ar skausmas valgant, ryjant, sutrikti skonio pojūtis. Imuninės sistemos ligomis sergantiems asmenims būdingas kandidozinis stemplės uždegimas. Taigi pakitus šių ligonių balsui, reikia pagalvoti ir apie *Candida* sukeltą gerklų pažeidimą. *Candida spp.* infekcija gali sukelti ir cheilitą, skausmingus lūpų kampučių įtrūkumus.

Candida spp. sukeltas burnos ir ryklės uždegimas diagnozuojamas lengvai: įtarti galima pamačius, o lengvai patvirtinti mikroskopuojant. Tiriamoji medžiaga paveikiama 5–20 proc. KOH tirpalu, mikroskopuojant matomos *Candida* grybų micelės ir hifai. Nors kultūrą nuo pažeistų sričių paimti ir ištirti visiškai lengva, tai daroma retai, nebent liga atspari gydymui ar kartojasi. Paprastai tokią ligą sukelia retesnė ar azolui atspari rūšis.

Candida sukelia ne tik burnos bei ryklės, bet kartu ir stemplės uždegimą. Svarbiausias jo simptomas – skausmingas rijimas ir skausmas nurijus (dažniausiai už krūtinkaulio). Stemplės uždegimas dažniausiai pasitaiko asmenims, sergantiems AIDS, kai CD4⁺ limfocitų skaičius nesiekia 200 ląstelių/mcl, arba sergant piktybinėmis kraujo ligomis, idiopatine CD4⁺ limfopenija. Pagrindinis sukėlėjas – *Candida albicans*, nors gali būti ir kitos rūšys. Diagnozė paprastai nustatoma endoskopijos metu, kai matyti baltos spalvos į plokšteles panašūs gleivinės

pažeidimai. Biopsinėje medžiagoje yra mielių grybelių hifų, pažeidžiančių gleivinės ląsteles, teigiama *Candida spp.* grybelio kultūra. Kai kada (ypač sergant AIDS) diagnozė nustatoma tik remiantis klinikiniais požymiais bei gydymo vaistais nuo grybelių rezultatu – skausmingas rijimas sumažėja jau po keleto dienų. Jei simptomai po 3–4 dienų nepagerėja, reikia atlikti endoskopiją ar biopsiją, nes simptomų priežastis, tikėtina, yra ne *Candida spp.* sukeltas stemplės uždegimas, o kita liga, kaip antai: *Herpes* viruso infekcija (CMV, HS), medikamentinis stemplės pažeidimas, uždegimo ligos, pvz., eozinofilinis stemplės uždegimas, ir pan.

GYDYMAS

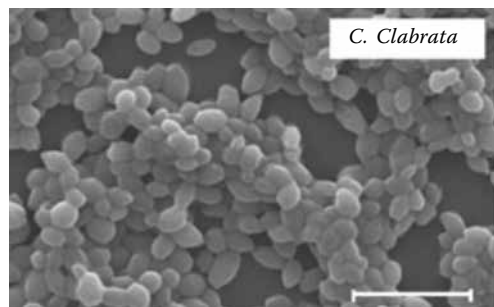
Burnos kandidozę predisponuojančių veiksnių nustatymas, šalinimas ir gydymas vietinio poveikio vaistais nuo grybelio – pagrindinė sėkmingo gydymo sąlyga. Inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais gydomi pacientai turėtų kruopščiai išsiskalauti burną po kiekvienos vaisto dozės įkvėpimo. Burnos higiena nepaprastai svarbi gydant šią ligą. Minkštu dantų šepetėliu turi būti valomi dantys, dantenos, liežuvys ir skuostų gleivinė. Dantų protezai taip pat valomi ir dezinfekuojami (chlorheksidinu) kasdien, mažiau naudojami. Valant ir skalaujant burną vaistais nuo grybelio, dantų protezai turi būti išimti. Nekomplikuota kandidozė gydoma nistatinu, amfotericinu. Prireikus sisteminio gydymo, vietinių vaistų vartojimas turi būti tęsiamas. Mikonazolis, imidazolis gali būti skiriami, bet dėl šalutinių reakcijų (viduriavimo ir vėmimo) jais gydoma nedažnai. Nistatinas – plačiausiai vartojamas vaistas. Jo yra įvairių geriamųjų formų, vartojamų 4 kartus per dieną 2 savaites. Klotrimazolis gali būti vartojamas, jei nistatinas pacientui neskanus. Sisteminis gydymas skiriamas, kai vietinis netoleruojamas, yra neefektyvus ar gresia sisteminė kandidozė. Profilaktika vaistais nuo grybelio skiriama pacientams, kurie serga onkologinėmis ligomis, turi sumažėjusi CD4⁺ ląstelių kiekį periferiniame kraujyje.

Rekomenduojama atkreipti dėmesį į mitybą, ją papildyti įvairiais probiotikais (*Lactobacillus acidophilus* ar *bifidobacterium*), valgyti daugiau česnako (fungicidai), riešutų (riebalų rūgščių), vitaminų A, E, B, seleno, taip pat raudonėlio, cinamono, šalavijo, gvazdikėlių.

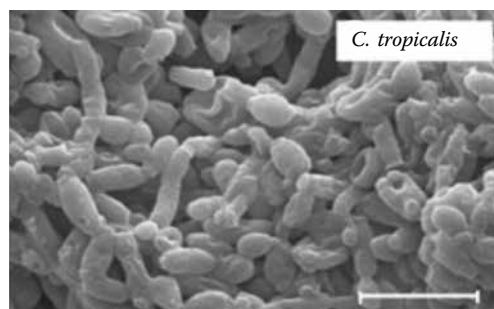
Simptominis gydymas skiriamas burnos perštėjimui ir skausmui palengvinti. *Miramile* purškalas – tai sudėtinis išoriškai vartojamas prepa-



1 pav. *Candida albicans* grybelis skrepliuose



C. Glabrata



C. tropicalis

2 pav. *Candida spp.* vaizdas pro elektroninį mikroskopą padidinus 5000 kartų (Williams WD et al, Periodontology, 2000 [5])

ratas, kurio sudėtyje yra miros tinktūros, ramunių skystojo ekstrakto, eukaliptų ir šalavijų tinktūrų. Veikia dezinfekuojamai sergant įprastomis burnos ir gerklės ertmės infekcijomis arba vartojant vaistų jų profilaktikai, slopina infekcijos sukeltą gleivinių pabrinkimą, dezodoruoja burnos ertmę. Vartojamas, kai yra burnos ir gerklės gleivinių uždegimas (tonzilitas, faringitas, laringitas, stomatitas, gingivitas), taip pat burnos ir gerklės infekcijų profilaktikai, burnos higienai.

LITERATŪRA

1. Singh N. Changing spectrum of invasive candidiasis and its therapeutic implications. *Clinical Microbiology and Infection*. 2001;7 Suppl 2:1.
2. Kleinegger CL, Lockhart SR, Vargas K, Soll DR. Frequency, intensity, species, and strains of oral *Candida* vary as a function of host age. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2246–2254.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 6) redakcijoje.

Žuvų taukų įtaka astmos vystymuisi

Rūta Nutautienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Astma – lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, kuria kasmet sergama vis dažniau. Ligos etiologija iki šiol nėra iširta, žinomi tik rizikos veiksniai. Skiriami 2 pagrindiniai patogenezės procesai: uždegimas ir remodeliavimasis. Žuvų taukuose esančios omega-3 PNRR slopina eikozanoidų susidarymą iš omega-6 PNRR, todėl mažina astmos riziką. Į žuvų taukų sudėtį įeinantys antioksidantai ir vitaminas D taip pat susiję su astmos vystymosi slopinimu bei lengvesne ligos forma.

ĮVADAS

Astma sergančių asmenų skaičius Vakarų šalyse sparčiai didėja. Greitai kylanti epidemiologinė kreivė siejama su besikeičiančiomis aplinkos sąlygomis ir gyvenimu, vis mažėjančiu dėmesiu genetiniams veiksniams. Pastarąjį dešimtmetį iškelta daugybė hipotezių apie dienos maisto raciono papildymą įvairiomis medžiagomis ir jų įtaką astmos vystymuisi. Itin daug dėmesio skiriama trijų maisto medžiagų grupėms: antioksidantams (vitaminams A, C, E, seleniui), PNRR ir vitaminui D [1]. Visų šių grupių maisto medžiagų įeina į žuvų taukų sudėtį. Šiame straipsnyje aptariama žuvų taukų įtaką astmos vystymuisi.

ŽUVŲ TAUKŲ SUDĖTIS

Žuvų taukai gali būti išgaunami iš šaltųjų vandenių įvairių rūšių žuvų. Tiesa, patys vertingiausi išgauti iš riebių jūrinių žuvų, t. y. menkių, lašišų, skumbrių ar silkų. Kad šaltųjų vandenių žuvis galėtų išgyventi žemos temperatūros sąlygomis, į jų sandarą įeina 20 anglies atomų ir ilgesnės PNRR: eikozapentaeno (EPR, 20:5) ir dokozaheksaeno (DHR, C22:6). Abi šios riebalų rūgštys priklauso omega-3 polinesočiųjų riebalų rūgščių grupei, kurių žmogaus organizmas nesintetina, ir dėl šios priežasties dar vadinamos nepakeičiamosiomis arba būtinosiomis riebalų rūgštimis. Be minėtų PNRR, žuvų taukuose yra ir kitų grupių maistinių medžiagų: antioksidantų (vitaminų A ir E) ir vitamino D [8].

ŽUVŲ TAUKŲ SUDEDAMŪJŲ DALIŲ POVEIKIS ASTMOS PATOGENEZĖS GRANDIMS

Su žuvų taukais gautos EPR ir DHR yra konkurenciniai arachidono rūgšties metabolizmo inhibitoriai ir konkuruoja su arachidono rūgštimi cikooksigenazių-2 ir lipoksigenazių-5 fermentuojamose reakcijose, kurių metu

gaminami eikozanoidai. Skiriamos keturios eikozanoidų grupės: prostaglandinai (PG), prostaciklinai (PC), tromboksanai (TXA) ir leukotrienai (LT), kurių kiekvienoje yra po 2–3 atitinkamų eikozanoidų klasės. Iš arachidono rūgšties gaminami 2 klasės TX ir PG ir 4 klasės LT, o iš omega-3 PNRR – 3 klasės TX ir PG, 5 klasės LT (LTB₅, C₅, D₅, E₅). Astmos patogenezėje, kaip aptarta anksčiau, iš eikozanoidų svarbūs LT ir PG. LTB₄ skatina uždegimo ląstelių chemotaksį, o LTC₄, D₄, E₄ ir PGD₄ – bronchų konstrikciją ir epitelio pokyčius [10]. Iš EPR ir DHR gauti eikozanoidai biologiškai labiau silpnesni, nei gauti iš arachidono rūgšties, dėl to šie eikozanoidai vadinami geraisiais, o gauti iš omega-6 PNRR – blogaisiais. LT₅ chemotaksinis aktyvumas polimorfonuklearams nustatytas 10–100 kartų silpnesnis nei LT₄, o agregacinės savybės – silpnesnės 20 kartų [11]. Todėl iš EPR ir DHR gauti eikozanoidai astmos patogenezėje atlieka slopinamąjį vaidmenį.

Arachidono rūgšties eikozanoidai (PGD₂, PGE₂, LTC₄, LTD₄ ir LTE₄) skatina uždegimo procesus plaučių audiniuose sergant astma, minėti eikozanoidai gali išprovokuoti bronchų spazmus. Astma sergančių asmenų kraujyje, bronchų ir alveolių išplovoje bei šlapime randama leukotrienų [25]. Tyrimais įrodytas žuvų taukų uždegimą slopinantis poveikis sergant astma; jie sumažino leukotrienų gamybą ir leukocitų chemotaksį. Lentelėje pateikti šių tyrimų rezultatai.

JAV 2006 metais, siekiant įrodyti žuvų taukų efektyvumą, atliktas tyrimas, kurio metu astma sergančių ligonių skreplių mėginyje buvo skaičiuojamas ir lyginamas eikozanoidų grupių procentinis pasiskirstymas vartojant bei nevartojant žuvų taukų ir po placebo efekto. Tiriamieji 3 savaites vartojo žuvų taukų kapsules, kurių sudėtyje buvo 3,2 g EPR ir 2,2 g DHR. Žuvų taukų vartotojų skreplių mikroskopiniu tyrimu nustatyta, kad sumažėjo eozinofilų, neutrofilų skaičius, 4 klasės LT, PGD₂, IL-1β ir TNF-α koncentracija bei padidėjo LTB₅ koncentracija.

Lentelė. Omega-3 polinesočiųjų riebalų rūgščių uždegimą slopinantis poveikis

Uždegimą slopinantis poveikis	Poveikio mechanizmas
Sumažėja arachidono rūgšties eikozanoidų gamyba (daugelis jų skatina uždegimą)	Mažina arachidono rūgšties kiekį ląstelės membranos fosfolipiduose; slopina arachidono rūgšties metabolizmą; mažina COX-2, 5-LOX ir 5-LOX aktyvinamo baltymo gamybą
Padidėja eikozapentaeno rūgšties eikozanoidų gamyba (daugelis jų mažiau skatina uždegimą nei arachidono rūgšties)	Didina eikozapentaeno rūgšties kiekį ląstelės membranos fosfolipiduose
Padidėja eikozapentaeno ir dokozaheksaeno rūgščių junginių kiekis (slopina uždegimą)	Didina eikozapentaeno ir dokozaheksaeno rūgščių kiekį ląstelės membranos fosfolipiduose
Sumažėja uždegimo citokinų gamyba (TNF alfa, IL-1 beta, IL-6 ir IL-8)	Slopina NFkB aktyvumą (per Ikb fosforilinimą) – sumažėja uždegimo genų raiška; slopina PPAR gama aktyvumą; keičia kitų transkripcijos faktorių aktyvumą; diferencijuojantis arachidono rūgšties poveikis eikozapentaeno rūgšties eikozanoidų gamybai
Sumažėja adhezinių molekulių gamyba	Slopina NFkB aktyvumą (per Ikb fosforilinimą); keičia kitų transkripcijos faktorių aktyvumą
Sumažėja leukocitų chemotaksis	Nevisiškai aiškus; galbūt mažina pernašos ląstelių receptorių jautrumą
Sumažėja reaktyviųjų deguonies formų gamyba Plazmos membranos mikroorganizacija Uždegimą slopinančių resolvinų ir protektinų gamyba RhoA kinazės aktyvumo slopinimas	Nevisiškai aiškus; galbūt keičia membranos struktūrą ir signalo perdavimą Slopinamas uždegimas Mažina bronchų lygiųjų raumenų padidėjusį jautrumą Ca2+

COX – ciklooksigenazė, Ikb – polipeptidinio geno branduolio faktorius kappa B ląstelių inhibitorius, IL – interleukinai, LOX – lipoksigenazė, NFkB – transkripcinis branduolio faktorius kappa B, PPAR gama – receptoriai, aktyvinantys peroksisomų proliferaciją, TNF – naviko nekrozės faktorius.

Pastebėta, kad astmos ligoniams gaunant papildomai EPR ir DHR neutrofilų fosfolipidų sluoksnio sudėtis gerokai pakinta: arachidono ar linoleno rūgštis pakeičia EPR ir DHR [12]. Tų pačių autorių 2003 metais atliktame tyrime nustatyta, kad pacientų, vartojančių žuvų taukus, šlapime sumažėja kiekis 4 klasės LT, TNF- α , IL-1 β [13]. Remiantis abiejų tyrimų duomenimis, prieita prie išvados, kad žuvų taukų PNRR slopina putliųjų ląstelių aktyvumą [12].

Be omega-3 PNRR svarbų vaidmenį astmos patogenezėje atlieka antioksidantai (vitaminas A ir E) bei vitaminas D. Pastebėta, kad stokojant vitamino D, padidėja rizika susirgti astma [14]. Kelių neseniai atliktų tyrimų duomenimis, vitaminas D slopina Th2 diferenciaciją [15, 16] ir taip stabdo astmos vystymąsi dar patogenezinės grandinės pradžioje. Be to, JAV 2009 metais atliktas tyrimas parodė, kad vaikų, kuriems serume nustatyta maža 25-hidroksi-cholekalciferolio koncentracija, astma esti sunkesnė nei turintiems normalią koncentraciją [17].

Neabejotinas ir antioksidantų vaidmuo astmos patogenezėje. Iš uždegimo ląstelių atsipalaidavę laisvieji deguonies radikalai skatina bronchų hiperreaktyvumą, žeidžia epitelio ląsteles ir didina jo pralaidumą [18]. Yra duomenų, kad sumažėjusi antioksidantų koncentracija susijusi su didesne rizika sirgti astma [19, 20] ir su sunkesne jos išraiška [21].

APIBENDRINIMAS

Į žuvų taukų sudėtį įeinančios omega-3 PNRR slopina putliųjų ląstelių aktyvumą ir taip mažina eikozanoidų susidarymą iš arachidono rūgšties. Todėl pastebimas teigiamas poveikis astmos patogenezėi. Žuvų taukuose esantys antioksidantai ir vitaminas D taip pat svarbūs slopinant bronchų astmos patogenezėje dalyvaujančias grandis, be to, lemia lengvesnę ligos formą. Rekomenduojama saugi omega-3 PNRR dozė – iki 3 g/d. Vartojant didesnę kiekį, galimas šalutinis poveikis.

LITERATŪRA

- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. Global burden of asthma developed for the Global Initiative for Asthma. Available at (accessed December 9, 2010): http://www.ginasthma.org/GuidelinesResources.asp?11_2&l2_0.
- Huang D, Xiao X, He X, Cui B, Wang Y, Li X, Fu S. Risk factors for bronchial asthma in school children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2011; 13: 370–372.
- Barnes P. Pathophysiology of asthma. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 3–10.
- Bradding P. The role of the mast cell in asthma: a reassessment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 45–50.
- Bradding P, Walls A., Holgate S., MD. The role of the mast cell in the pathophysiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1277–1284.
- Gould H, Sutton B. IgE in allergy and asthma today. *Nature Reviews Immunology* 2008; 8: 205–217.
- Kay A. The role of eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Trends in molecular medicine* 2005; 11: 148–152.
- Britton J. Dietary fish oil and airways obstruction. *Thorax* 1995; 50: 11–15.
- Raugalė A. Dar kartą apie vitaminą D ir žuvų taukus. *Pediatrija*, 2011, 53, 8–14.
- Caterina R, Basta G. n-3 Fatty acids and the inflammatory response – biological background. *European Heart Journal Supplements* 2001; 3: 42–49.
- Lee T, Menica-Huerta J, Shih C. et al. Characterization and biologic properties of 5,12-dihydroxy derivatives of eicosapentaenoic acid, including leukotriene B5 and the double lipoxygenase product. *J Biol Chem* 1984; 259: 2383–2389.
- Mickleborough T, Lindley M, Ionescu A, Fly A. Protective Effect of Fish Oil Supplementation on Exercise-Induced Bronchoconstriction in Asthma. *Chest* 2006; 129: 39–49.
- Mickleborough T, Murray R, Ionescu A. et al. Fish oil supplementation reduces severity of exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1181–1189.
- Litonjua A, Weiss S. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1031–1035.
- Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, Peek E, Urry Z, Richards D. et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest* 2006; 116: 146–155.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 25) redakcijoje.

Bilastino efektyvumas gydant alerginį rinokonjunktyvitą ir įvairios kilmės dilgėlinę

Laura Žilinskaitė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Pastaruoju metu labai padaugėjo alerginėmis ligomis sergančių žmonių, o alerginės kvėpavimo takų ligos jau tampa globaline problema. Viena iš dažniausių alerginių ligų – alerginis rinitas, jo paplitimas per pastarąjį dešimtmetį stiprios ekonomikos šalyse padidėjo dvigubai ir siekia 10–25 proc. Alerginis rinitas (AR) – tai alergenų sukeltas ir Ig E nulemtas dažniausiai lėtinis nosies gleivinės uždegimas, kuriam būdingi vienas ar keli požymiai: nosies užburkimas, rinorėja, čiaudulys, nosies niežulys. Kita varginanti ir sutrikdanti socialinį gyvenimą, darbą, miegą liga yra dilgėlinė. Dilgėlinė paplitusi visuose pasaulio kraštuose, ja serga įvairaus amžiaus žmonės. Rizika susirgti dilgėline per gyvenimą kiekvienam žmogui yra 1–5 proc.

Didėjantis alerginių ligų paplitimas verčia mokslininkus ieškoti efektyvesnių, ne tik histamino, bet ir uždegimą slopinančių poveikį sukeliančių vaistų, kurie galėtų būti saugiai vartojami ilgą laiką.

Bilastinas yra antros kartos antihistamininis vaistas (H1 receptorių blokatorius), neseniai patvirtintas 28 Europos Sąjungos šalyse simptomiškai gydyti alerginiam rinokonjunktyvitui ir dilgėlinei.

H1 RECEPTORIŲ BLOKATORIŲ VIETA GYDANT ALERGINĮ RINITĄ

Alerginis atsakas susideda iš dviejų fazių. Pirmoji, ankstyvoji, prasideda per keletą minučių, pakartotinai organizmui susidūrus su alergenu. Tuo metu vyksta putliųjų ląstelių degranuliacija, išsiskiria aktyvūs mediatoriai: histaminas, proteazės, cisteinil leukotrienai (LT), citokinai (įvairūs interleukinai (IL-4,5,6), bradikininas, alfa tumoro nekrozės faktorius (TNF- α)), chemotaktiniai faktoriai, TAF ir granuliocitų, makrofagų kolonijas stimuliuojantis faktorius (GM CSF). Vėlyvoji fazė prasideda po 2–4 val. Suaktyvėjusios uždegimo ląstelės toliau išskiria mediatorius, sąlygojančius vietinę edemą, audinių pažeidimą ir tolesnę uždegimo eigą. Vykstant ankstyvosios fazės procesams, atsiranda čiaudulys, nosies niežulys, rinorėja, o prasidėjus vėlyvajai fazei, paburksta nosies gleivinė (obstrukcija).

Histaminas yra monoaminas, kurio daug sintetinama organizmo ląstelėse iš L-histidino. Tai vienas pagrindinių mediatorių, esantis putliųjų ląstelių ir bazofilų granulėse bei išsiskiriantis prisijungus alergenui prie ląstelės membranos paviršiuje esančio specifinio IgE. Histaminas sintetinamas ir enterochrominėse, skrandžio gleivinės ląstelėse bei išsiskiria veikiant gastrinui ir acetilcholinui. Histamino

biologinis poveikis pasireiškia jam sąveikaujant su keturių tipų receptoriais: H1, H2, H3 ir H4. Histamino H1 ir H2 receptoriai aprašyti 1990 metais, H3 ir H4 – prieš keletą metų. Histaminas daugiausiai dalyvauja alerginio uždegimo reakcijose. Jį kartu su kitais mediatoriais (triptaze, leukotrienais, prostaglandiniais) išskiria putliosios ląstelės ir bazofilai. Alerginių reakcijų metu išsiskiriančio histamino kiekis yra daug didesnis (mikrogramai), palyginti su kitų mediatorių kiekiu (pikogramai).

Taigi histamino, kaip pagrindinio mediatoriaus alerginio rinito patofiziologijoje, vaidmuo neginčijamas. Vaistai, kurie blokuotų ne tik histamino receptorių, bet ir kitus uždegimo mediatorius, pradėtų veikti greitai ir veikti ilgai, būtų daug efektyvesni gydant alergines ligas. Gydant alerginį rinitą, šie vaistai veiksmingiausiai lengvina alerginės reakcijos ankstyvosios fazės simptomus.

OPTIMALUS ANTROS KARTOS ANTIHISTAMINIS VAISTAS

Dabar pasaulyje vartojama daugiau nei 40 antihistamininių vaistų. Alerginėms ligoms gydyti jų išrašoma dažniausiai. Antros kartos antihistamininiai vaistai yra selektyvūs, neslopina ar tik menkai slopina CNS, jų poveikis gana greitas ir ilgalaikis. ARIA ir EAACI kelia išskirtinius reikalavimus šios grupės vaistams (lentelė).

Antihistamininiai vaistai, selektyviai blokuojantys H1 receptorių, dar vadinami H1 receptorių antagonistais, nes prisijungia ir stabilizuoja neaktyvią H1 receptoriaus formą. Jie nedaro įtakos histamino išsiskyrimui.

Antros kartos antihistamininiai vaistai mediatorių išsiskyrimą veikia keliais būdais: neleidžia kalcio jonams prasiskverbti pro putliųjų ląstelių ar bazofilų membraną arba trukdo viduląsteliniais kalcio jonams atsipalaiduoti iš ląstelės. Jie veikia ir leukotrienų, prostaglandinų, antitrombocitinio aktyvinančio faktoriaus gamybą vėlyvojoje reakcijų fazėje. Antros kartos antihistamininiai vaistai skiriasi savo chemine struktūra, šalutiniu poveikiu, pusinės eliminacijos laiku, pasiskirstymu audiniuose, metabolizmu ir antialerginiu poveikiu.

ŠALČIO DILGĖLINEI GYDYTI – BILASTINAS

Šalčio dilgėlinė pasireiškia migruojančio pobūdžio niežtinčiomis pūkslėmis, paprastai išnykstančiomis be pėdsakų per 1–24 val. Šalčio dilgėlinė atsiranda dėl šalto oro,

Lentelė. ARIA ir EAACI reikalavimai antihistamininiams vaistams

Farmakologinės savybės	<p>Efektyvi ir selektyvi H1 receptorių blokada</p> <p>Adityvus antialerginis poveikis – klinikinė nauda slopinant alergijos simptomus (vartojant su gliukokortikoidais astmos atveju)</p> <p>Antialerginių vaistų poveikio mechanizmai:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mažina uždegimo mediatorių, adhezijos molekulių, citokinių koncentraciją nosies bei akių sekrete ir/ar • mažina uždegimo ląstelių skaičių odos, nosies ir akių audiniuose • antialerginis poveikis alergenų provokacinio mėginio ar kontakto su alergenu metu (pvz., žydėjimo sezonu) • antialerginis poveikis vartojant rekomenduojamą dozę • antialerginis poveikis vartojant kartu su kitais vaistais (dekongestantais, antileukotrienais) <p>Nėra kliniškai patvirtintos sąveikos su maistu, kitais vaistais, pernašos baltymais</p> <p>Nėra sąveikos su citochromu P4503A (CYP3A)</p> <p>Nėra nuo ligos priklausomų toksinių reakcijų</p>
Veiksmingumas	<p>Veiksmingi gydant pagal ARIA kriterijus nustatytą epizodinį ar nuolatinį alerginį rinitą</p> <p>Veiksmingi slopinant nosies simptomus, įskaitant nosies užburkimą</p> <p>Veiksmingi slopinant akių simptomus</p> <p>Astmos atveju:</p> <ul style="list-style-type: none"> • slopina astmos simptomus (trumpalaikiai tyrimai) • retina astmos paūmėjimus (ilgalaikiai tyrimai) • gerina plaučių funkciją <p>Turi būti atlikti veiksmingumo tyrimai vaikų ir vyresnių pacientų grupėse</p>
Šalutinis poveikis	<p>Neturi slopinamojo poveikio, poveikio pažinimo ir psichomotorinėms funkcijoms</p> <p>Neturi anticholinerginio poveikio</p> <p>Neskatina svorio augimo</p> <p>Neturi šalutinio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai</p> <p>Galima vartoti nėščioms ir žindančioms moterims</p> <p>Turi būti atlikti šalutinio poveikio tyrimai vaikų ir vyresnių pacientų grupėse</p>
Farmakodinamika	<p>Greitas poveikis</p> <p>Ilgas veikimas, klinikinis poveikis išlieka mažiausiai 24 valandas, vaistą galima vartoti vieną kartą per parą</p> <p>Maža tachiflaksijos tikimybė</p> <p>Turi būti atlikti kitų rinokonjunktyvitui gydyti vartojamų vaistų ir antihistamininių vaistų lyginamieji tyrimai</p>

vandens, vėjo, maisto sukkelto uždegimo mediatorių išsiskyrimo, iš kurių svarbiausias – histaminas.

Tyrimai rodo, kad naujos kartos antihistamininis preparatas bilastinas yra saugus ir veiksmingas vaistas šiai ligai gydyti. Vaistui būdingas ilgas poveikis (skiriamas tik kartą per dieną), jis neslopina CNS, reakcijos greičio, dėmesio koncentracijos, koordinacijos, nesustiprina alkoholio ir benzodiazepinų (lorazepamo) poveikio. Juo galima gydyti ligonius, sergančius bet kurio laipsnio kepenų ar inkstų funkcijos nepakankamumu. 2013 m. Vokietijoje K. Krause ir kiti mokslininkai paskelbė rezultatus tyrimo, kuriame vertintas įvairių bilastino dozių poveikis šalčio dilgėlinės simptomams bei uždegimo mediatorių koncentracijai. 12 savaičių trukusiame tyrime dalyvavo 20 šalčio dilgėline sergančių pacientų. Jiems buvo skirta vartoti placebo ar bilastino 20 mg, 40 mg ir 80 mg dozėmis. Tyrimo duomenimis, efektyviai šalčio dilgėlinės simptomus mažino įprastinė 20 mg dozė, o padidinus ją iki 80 mg, gydymo rezultatai dar labiau pagerėjo. Gydant šia doze, 19 iš 20 pacientų simptomai sumažėjo, o 12 – visiškai išnyko. Vienas pacientas buvo atsparus gydymui. Histamino, interleukino (IL) 6, IL-8 ir alfa tumoro nekrozės faktoriaus (TNF) koncentracijos pūkšlėse (nustatytos mikrodialize) po vienos ir trijų valandų nuo provokacijos šalčiu mėginio didinant bilastino dozę iki 80 mg reikšmingai mažėjo. Tyrimo metu ir po jo sunkių nepageidaujamų reakcijų nebuvo pastebėta. Svarbu ir tai, kad nuo didesnių nei įprasta (t. y. 20 mg) dozių – 40 ir 80 mg – šalutinių reiškinių dažnumas statistiškai reikšmingai nepadidėjo. Tyrimo rezultatai leidžia daryti prielaidą, kad bilastinas – mažai nepageidaujamų reakcijų sukeliantis ir efektyviai šalčio dilgėlinės simptomus mažinantis vaistas, kurį galima vartoti didesnėmis nei įprastinėmis dozėmis.

APIBENDRINIMAS

Šiuolaikiniams antialerginiams vaistams keliamus klinikinio efektyvumo ir saugumo kriterijus visiškai atitinka naujasis H1 receptorių blokatorius bilastinas, kuris:

- pasižymi labai dideliu selektyvumu H1 receptoriams;
- nesąveikauja su serotonino, bradikinino, leukotrienų, kalcio, muskarino, adrenergiais receptoriais, todėl išvengiama daugelio kitiems antialerginiams vaistams būdingų nepageidaujamų reakcijų;
- nesąveikauja su citochromo P450 sistema ir nemetabolizuojamas žmogaus organizme;
- beveik neprasisakverbia pro hematoencefalinį barjerą;
- yra saugus ir puikiai toleruojamas;
- beveik visas išgertas bilastinas (99,5 proc.) nepakitęs pasišalina su išmatomis (67 proc.) ir šlapimu (33 proc.);
- esant inkstų disfunkcijai, metabolizmas ir ekskrecija praktiškai nepakinta, t. y. nepriklauso nuo glomerulų filtracijos greičio.
- efektyviai mažina šalčio dilgėlinės simptomus vartojant 20–80 mg dozėmis.

Dabar bilastinas yra registruotas gydyti epizodiniam ir nuolatiniam alerginiam rinokonjunktyvitui ir dilgėlinei. Rekomenduojama paros dozė – 20 mg.

LITERATŪRA

1. Opexa SmPC – žr. vvk.lt
2. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Organization, GA(2) LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008; 63(Suppl 86): 160–8.
3. Gendo K, Larson EB. Evidence-based diagnostic strategies for evaluating suspected allergic rhinitis. *Ann Intern Med*. Feb 17 2004; 140(4): 278–89.
4. Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy* 2010; 65: 459–66.
4. Shimamura T, Shiroishi M, Weyand S, et al. Structure of the human histamine H1 receptor complex with doxepin. *Nature* 2011; 475: 65–70.
5. Lieberman P. The basics of histamine biology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106 (Suppl 2): S2–5.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 8) redakcijoje.