

TURINYS

AKTUALIJOS

Pulmonologų akiratyje – aktualiausi dabarties klausimai 2

PULMONOLOGIJA

Miego apnėjos etiopatogenezė 5

Lėtinis kosulys 9

Pleurito diferencinė diagnostika 13

Cistinės fibrozės prognozei įtakos turintys veiksniai 19

ALERGOLOGIJA

Atopinis dermatitas: šiuolaikinis požiūris 22

Infekcijos ir antibiotikų reikšmė susirgimui astma bei astmos gydymui 24

Alergija maistui 28

Alergija karvės pienui 32

IMUNOLOGIJA

Naujos alerginio rinito ir astmos specifinės imunoterapijos galimybės 36

FARMAKOTERAPIJA

Antros kartos H₁ antihistamininiai vaistai: jų vartojimo indikacijos, veiksmingumas ir saugumas 39

MOKSLINĖS TEZĖS 45

KRONIKA IR ANONSAI

Priimtas naujas „Lietuvos vaikų ir suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo sutarimas“ 51

Pasaulinė astmos diena 51

Balandžio 29-oji – imunologijos diena 52

Būsimų renginių kalendorius 52

Vyriausiasis redaktorius

Raimundas Sakalauskas, dr. prof.

Atsakomoji redaktorė

Brigita Šitkauskienė, dr. doc.

Redakcinė kolegija:

Alfredas Bagdonas, dr. doc.

Jolanta Kudzytė, dr. doc.

Violeta Kvedarienė

Palmira Leišytė, dr. doc.

Kęstutis Malakauskas, dr. doc.

Skaidrius Miliauskas, dr. doc.

Valdonė Misevičienė, dr.

Iveta Skurvydienė, dr.

Ilma Valatkienė

Arvydas Valavičius

Rolandas Zablockis, dr.

Marius Žemaitis, dr.

Kalbos redaktorė

Rita Kliopmanienė

Reklamos projektų vadovė

Violeta Kučinskienė

Mobil. tel. 8 ~ 610 31 322

Platinimo tarnyba

Tel. (8 ~ 37) 22 11 57

Redakcijos adresas:

Jakšto g. 4, LT-3000, Kaunas

tel. (8 ~ 37) 221 049

faksas (8 ~ 37) 221 157

Viršelio nuotrauka A. Koroliovo.

Fotografuota KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje.

Leidėjas

UAB „Medicinos spaudos namai“ ©

Spausdino

UAB „ARX Baltica“

Redakcijos nuomonė nebūtinai sutampa su straipsnių autorių teiginiais. Už reklamos turinį redakcija neatsako.

PULMONOLOGŲ AKIRATYJE – AKTUALIAUSI DABARTIES KLAUSIMAI



Lietuvos suaugusiųjų bei vaikų gydytojai pulmonologai, alergologai ir klinikiniai imunologai yra susibūrę į Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugiją. Pradėjusi savo veiklą 2002 m. pabaigoje ir tuomet turėjusi vos keliasdešimt narių, šiandien draugija vienija apie 300 narių: suaugusiųjų bei vaikų pulmonologų, alergologų ir klinikinių imunologų iš visos Lietuvos. Apie draugijos uždavinius, jos tikslus bei veiklą, taip pat pagrindinius šios srities specialistų rūpesčius kalbame su draugijos pirmininku prof. **Raimundu Sakalausku**.

PRADĖKIME NUO DRAUGIJOS TIKSLŲ...

Draugijos nuostatuose surašyta nemažai tikslų, bet pagrindinis, manyčiau, – kelti specialistų kompetenciją, gerinti kvėpavimo takų patologijos, alerginių ligų, imuninių sutrikimų sukeltų ligų diagnostiką bei gydymą taikant mokslo laimėjimus, taip pat ginti šios srities specialistų interesus. Taigi visuomeninės organizacijos tikslai, kaip ir panašių organizacijų visame pasaulyje, yra dvejopi: rūpintis pacientu ir savo kolega. Ne priešinti gydytoją ir pacientą, o susieti abiejų pastangas bendram reikalui.

KAIP SIEKIAMA ŠIŲ TIKSLŲ?

Draugijos narius skatiname domėtis pulmonologijos, alergologijos, klinikinės imunologijos sričių naujovėmis, kelti savo kvalifikaciją. Rengiame mokslines konferencijas, gilinamės į problemas, susijusias su ligų plitimu, jų diagnostika bei gydymu, ieškome optimalių medikamentinės pagalbos būdų, taip pat rengiame metodinę medžiagą gydytojams praktikams. Supažindiname su naujais gydymo standartais ir galimybėmis juos taikyti Lietuvoje.

Veiklą stengiamės organizuoti planingai, todėl iš anksto planuojame konferencijas, numatome jų tematiką, planuojame kitus renginius, rengiame leidinius, taip pat dalyvaujame edukacinėje veikloje, skaitome paskaitas ir kt. Sveikai konkuruodami, stengiamės vienas kitam padėti siekti aukštesnės kvalifikacijos. Be to, stengiamės skatinti gydytojų bei visuomenės aktyvumą sprendžiant sveikatos priežiūros finansavimą, nustatant prioritetus, ieškant papildomų resursų profilaktikos programoms ir pan.

IŠ DRAUGIJOS VALDYBOS SUDĖTIES GALIMA SPREŠTI, KAD INICIATYVA ŠIOJE SRITYJE PRIKLAUSO UNIVERSITETINIŲ SVEIKATOS PRIEŽIŪROS ĮSTAIGŲ SPECIALISTAMS?

Natūralu, kad didžiausią iniciatyvą rodo universi-

tetinėse ligoninėse dirbantys gydytojai, nes čia sutelkti geriausi specialistai. Taip yra daugelyje pasaulio šalių – draugijų vadovai paprastai būna universiteto struktūrų atstovai. Tačiau mūsų, kaip ir kitų draugijų, valdyboje, kurią sudaro 8 nariai, yra ne vien universiteto klinikų specialistų, dalis jų – specialistai iš įvairių šalies regionų.

KUO GRINDŽIAMA DRAUGIJOS EDUKACINĖ VEIKLA?

Mūsų renginiai nėra akademiniai, juose dalyvauja žmonės iš visos šalies. Mūsų rengiamos metodinės mokomosios priemonės skirtos ne universitetams, jos nesertifikuojamos – šios priemonės taikomos labai praktiškiems žemiškiems dalykams, jos ne tik priimtinos, bet ir labai reikalingos bendrosios praktikos gydytojams. Nenorėčiau girtis, bet atsiliepimų sulaukiame gana gerų. Norisi tikėti, kad tai ne – liaupsės, nes domėjimasi konferencijomis, jų ir leidinių aktualumą bandome patikrinti, per konferencijas platindami anoniminių apklausų anketas. Jose gydytojai įrašo ne tik atsiliepimus apie girdėtas paskaitas, bet ir savo pageidavimus. Atsižvelgdami į juos, numatome draugijos veiklos perspektyvą, konferencijų tematiką.

KAS ŠIANDIEN PULMONOLOGAMS KELIA DIDŽIAUSIĄ NERIMĄ?

Kvėpavimo organų infekcinės ligos. Pneumonija bei kitos kvėpavimo takų infekcinės ligos retai kada laikomos pagrindinėmis ligomis, todėl sumenkinamas jų gydymo aktualumas. Tarkim, vėžiu sergantis pacientas dėl nuslopintos imuninės funkcijos susergera pneumonija, jam reikalinga profesionali pagalba ir gydymas stacionare. Jeigu jis to negauna, didelė tikimybė, kad liga baigsis mirtimi. Tuo tarpu dokumentuose konstatuojama, kad ligonis mirė nuo vėžio. O iš tiesų, tinkamai išgydžius pneumoniją, žmogus būtų gyvenęs dar metus ar dvejus.

Ligų traktuotė, jų pozicionavimas užkerta kelią problemai išryškinti ir suformuoti resursus ligai gydy-

ti. Mano galva, tai ne tik sveikatos ekonomistų, bet ir pačių gydytojų problema.

ILGUS METUS KALBAMA APIE TUBERKULIOZĖS PLITIMĄ. REGIS, ŠIS SOVIETMEČIO „PALIKIMAS“ SUNKIAI IŠGYVENDINAMAS...

Šios ligos situacija paradoksali. Pasaulyje pastaruju metu skiriama daug dėmesio atspariai tuberkuliozei, kurios sukėlėjas atsparus ne tik gerai žinomiems, bet ir rezerviniams preparatams. Šiandien kalbama apie didelį šių pacientų mirštamumą, atsparios tuberkuliozės klausimais diskutuojama naujausiuose mokslo leidiniuose.

Kodėl atspari tuberkuliozė plinta? Prieš keletą dešimtmečių daugiausia ligonių buvo Sovietų Sąjungoje, todėl vykdytas masinis profilaktinis gydymas – vaistų buvo skiriama ir sveikiems pacientams. Tai klonavo bakterijas, kurios dabar sukelia sunkiai pagydomas ligos formas. Šiandien tuberkulioze sergančių ligonių neįmanoma tinkamai kontroliuoti – tai daryti vienas įstatymas leidžia, o kitas draudžia. Mano nuomone, būtina izoliuoti ligonius, kurie pavojingi visuomenei, – tai sąmoningi mirtinos ligos sukėlėjų nešiotojai, kuriuos prilyginčiau sunkiems nusikaltėliams. Šiuo požiūriu gėdingai atrodančiai Lietuvai reikia labai rimtai susirūpinti dėl tuberkuliozės. Tam reikalingas politinės valios pareiškimas – kol kas tik reikalaujama iš gydytojų, kurie šiuo atveju – tik situacijos įkaitai.

DAUGĖJA IR LOPL LIGONIŲ. KAS TURI ĮTAKOS ŠIOS LIGOS PLITIMUI?

LOPL – mūsų dienų epidemija. Tai nėra ūminė liga, ji formuojasi daugelį metų, kol išryškėja funkciniai bronchų obstrukcijos simptomai. Liga progresuoja palaipsniui ir, jei pacientą gydantis gydytojas nedėmesingas, liga pradeda gydyti per vėlai, kai gydymas jau būna neveiksmingas. Taigi labai svarbu kiek galima anksčiau atrinkti LOPL linkusius sirgti asmenis – domėtis, ar pacientas rūko, aiškinti jam, kad metus rūkyti, nesvarbu, kokio amžiaus esi, pagerės sveikata. Anksti diagnozavus ligą pacientui galima suteikti kompleksinę pagalbą. Žodžiu, gydyti neturėtų būti pradėta tada, kai ligonis jau dūsta ir neužlipa laiptais.

LOPL medikamentinio gydymo atžvilgiu šiandien turime tvirtą poziciją – neabejotinai veiksmingi dviejų grupių vaistai: inhaliuojamieji gliukokortikosteroidai ir ilgai veikiančios bronchus plečiantys preparatai. Dėl šių preparatų vartojimo indikacijų, vietos, gydymo pradžios dar diskutuojama, vykdomi įvairūs klinikiniai tyrimai. Vis dėlto jau pripažinta, kad minėtų grupių vaistai yra svarbiausi, kitų – tik antraeiliai ar trečiaeiliai.

Norėčiau pabrėžti, kad sergant LOPL reikalingas kompleksinis gydymas. Mums kol kas nepavyksta pasiekti, kad valstybė skirtų lėšų šia liga sergančių ligonių reabilitacijai, bet tikimės, kad leidai pajudės, nes deguonies terapija yra nebrangi.

BALANDŽIO PABAIGOJE KAUNE VYKS METINĖ PULMONOLOGŲ KONFERENCIJA, KURIOS PAGRINDINĖ TEMA – PLAUCIŲ VĖŽYS. AR ŠI PROBLEMA TAIP PAT LABAI AKTUALI?

Onkologinių kvėpavimų organų ligų gydymui šiuo metu pasaulyje skiriama labai daug dėmesio. Santykinai gerėjant žmonių gyvenimo kokybei ir ilgėjant gyvenimo trukmei degeneracinės ligos darosi vis aktualesnės. Nuo vėžinės ląstelės mutacijos iki minimalios ligos pradžios praeina ne mažiau kaip penkeri metai, tačiau diagnozuoti vėžinių pokyčių per tą laikotarpį dar neįmanoma. Kuo populiacija labiau senėja, tuo daugiau laiko atsiranda vėžinės ląstelės mutacijai – vadinasi, ateityje daugės ir vėžinių ligų. Dėl šios priežasties pasaulio mokslininkai vis daugiau dėmesio skiria onkologinėms problemoms.

Plaučių vėžys – viena grėsmingiausių ligų. Mūsų šalyje, kaip ir daugelyje Europos šalių bei Amerikoje, pulmoonkologija – labai opi sritis. Juolab, kad rūkymas, viena plaučių vėžio priežasčių, Lietuvoje labai paplitęs.

Į Kaune vykstančią konferenciją, skirtą plaučių vėžiui, pakvietėme geriausias vėžio diagnostikos specialistus iš visos šalies ir užsienio. Konferencijos dalyviams bus pristatytos naujos plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos.

KOKIE DAR RŪPESČIAI SLEGIA LIETUVOS PULMONOLOGŲ IR ALERGOLOGŲ DRAUGIJĄ?

Pulmonologų netenkina paslaugų įkainiai. Transbronchinei biopsijai, vienam svarbiausių tyrimų diagnozuojant plaučių vėžį, atlikti reikalingos labai brangios priemonės. Už šį tyrimą iš ligonių kasų mokama 80 litų, o minėtos priemonės kainuoja iki 200 litų. Jokioje išsivysčiusioje šalyje nebūtų suprantama, kaip galima nepadengti tyrimo sąnaudų. Tokių tyrimų nesiima privačios medicinos įstaigos, nes ten nuostolingos paslaugos neteikiamos. O mes, norėdami išsiversti, turime laviruoti – nuo vieno nuimti, kitam pridėti. Nenormali, netiksliai kainodara veikia paslaugų teikimą, interesą. Daugelyje šalių pulmonologija yra viena iš prestižinių medicinos specialybių, konkuruojanti netgi su kardiologija, o Lietuvoje kol kas pulmonologiją daug kas sieja su tuberkulioze...

Netenkina mūsų ir gydytojo alga – tai niekam ne naujiena. Mums reikia keisti mąstyseną ir nemanyti, kad gydytojams pakėlus atlyginimą 20–30 proc. bus išspręstos visos problemos. Norėtusi, kad medikams nebūtų primygtinai siūloma gyventi iš kyšių ir apsimesti, kad tai labai blogai. Gydytojai nori gyventi iš teisėtų, pagal savo kvalifikaciją uždirbtų pinigų ir, kol valstybė to nesupras, nestokosime problemų ir neišvengiamai prarasime vis daugiau geriausių specialistų.

Dėkojame už pokalbį.

Parengė Genovaitė Slaninienė

MIEGO APNĖJOS ETIOPATOGENEZĖ

Doc. dr. Skaidrius Miliauskas

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

REIKŠMINIAI ŽODŽIAI: *obstrukcinė miego apnėja, centrinė miego apnėja, mieguistumas dieną, polisomnografija.*

SANTRAUKA. Straipsnyje pateikiami literatūros duomenys apie centrinės ir obstrukcinės miego apnėjos priežastis, patogenezę, sergamumą. Aprašomi pagrindiniai centrinės ir obstrukcinės miego apnėjos požymiai ir skirtumai.

Jau senai pastebėta, kad miegančio ir būdraujančio žmogaus kvėpavimas skiriasi. Dažniausias kvėpavimo sutrikimas miegant – obstrukcinė miego apnėja (OMA). Ši liga diagnozuoti ir gydyti pradėta tik pastaraisiais dešimtmečiais, bet OMA sergančių žmonių miegas ir kvėpavimo pobūdis jau senai aprašyti grožinėje ir medicinos literatūroje. Dar 1869 m. Č. Dikensas knygoje „Pikviko klubo užrašai“ aprašė Džo „...siaubingai knarkiantį, patinusiomis galūnėmis raudonveidį storulį, lėtai reaguojantį į aplinką, kuris visą laiką tik valgydavo arba miegodavo...“ Be jokios abejonės, Džo sirgo sunkia OMA, jau sukėlusia komplikacijų: dešinėsios širdies nepakankamumą, antrinę eritrocitozę ir kitų.

Miego apnėja – kvėpavimo pauzė miegant, trunkanti trumpiausiai 10 sek. Apie 90 proc. atvejų miego apnėja būna obstrukcinė, atsirandanti dėl viršutinių kvėpavimo takų pokyčių. Centrinė miego apnėja pasitaiko daug rečiau (iki 10 proc. visų apnėjos atvejų) ir dažniausiai pasireiškia Cheyne-Stokes kvėpavimu ar periodiniu kvėpavimu aukštikalnėse.

OBSTRUKCINĖS MIEGO APNĖJOS APIBRĖŽIMAS

Toliau aprašant OMA, omenyje turimas obstrukcinės miego apnėjos sindromas.

Obstrukcinės miego apnėjos sindromas – objektyviai nustatyti kvėpavimo sutrikimai miegant (ne mažiau kaip penki per valandą), kurie sukelia klinikinius požymius (dažniausiai mieguistumą) dieną ir lemia darbingumo bei sveikatos pokyčius.

Kad būtų suvienodinti OMA apibrėžimai, nustatyti kriterijai, svarbūs klasifikuojant kliniškai reikšmingą OMA bei jos sunkumą, Amerikos miego medicinos akademija (angl. *American Academy of Sleep Medicine*) ir Europos respiratologų draugija (angl. *European Respiratory Society*) 1999 metais priėmė OMA diagnostikos rekomendacijas. Remiantis A, B ir C kriterijais, OMA diagnozė patvirtinama arba atmetama. OMA diagnozei patvirtinti būtinas vienas iš A ir B kriterijų, ir būtinai C kriterijus.

A – padidėjęs mieguistumas dieną, nepaaiškinamas kitomis priežastimis.

B – kitomis priežastimis nepaaiškinami du arba daugiau iš šių požymių:

- žiopčiojimas miegant;

- prabudimų kartojimasis;
- po miego nesijaučiama pailsėjus;
- silpnumas dieną;
- sutrikęs dėmesio koncentravimas.

C – Tiriant polisomnografijos metodu naktį, nustatoma mažiausiai penki obstrukcinės miego apnėjos epizodai per valandą.

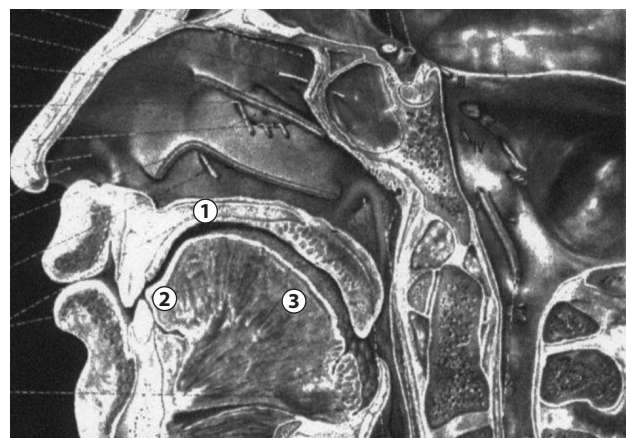
OBSTRUKCINĖS MIEGO APNĖJOS ETIOPATOGENEZĖ

Miegant viršutinių kvėpavimo takų spindis priklauso nuo nosiaryklės plečiamųjų ir sutraukiamųjų raumenų tonuso, normaliai jie ritmiškai aktyvinami kiekvieno įkvėpimo metu. Nosiaryklė turi polinkį subliūkti, kai šių raumenų jėgą viršija diafragmos ir tarpšonkaulinių kvėpuojamųjų raumenų generuojamas įkvėpimo slėgis. Apnėjos atveju kvėpavimo pastangos tęsiasi, tačiau oro srovė nosiaryklėje nutrūksta ar susilpnėja dėl viršutinių kvėpavimo takų pokyčio – spindžio obstrukcijos.

OMA skatina anatomiciniai ir funkciniai veiksniai (1 lentelė). Padidėjusį kūno svorį turinčių žmonių liežuvio šaknis, minkštasis gomurys, liežuvėlis būna padidėję, ryklės minkštieji audiniai išvešėję. Sunkiausiai oro srovė pereina per užpakalinę nosiaryklės dalį įkvepiant (1 pav.).

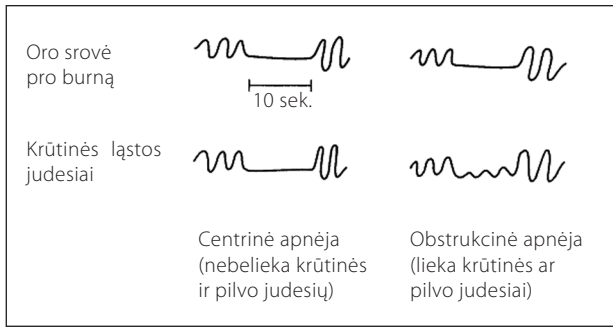
Kai sergama OMA, miego metu galimi šie kvėpavimo sutrikimai:

- 1) apnėja – oro srovė iš nosies arba burnos išnyksta



1 pav. OBSTRUKCINĖS MIEGO APNĖJOS ANATOMINĖ PREDISPOZICIJA

1. Minkštasis gomurys 2. Liežuvio šaknis 3. Kliūtis oro srovei



2 pav. CENTRINĖ IR OBSTRUKČINĖ MIEGO APNĖJA

- trumpiausiai 10 sekundžių, o krūtinės arba pilvo judesiai lieka;
- hipopnėja – oro srovės amplitudė sumažėja mažiausiai 50 proc., dėl to mažiausiai 3 proc. sumažėja SpO₂ arba elektroencefalografija (EEG) nustatomas mikroprabudimas;
 - 3) RERA (angl. *Respiratory effort related arousal*), t. y. kvėpavimo pastangų sukelti mikroprabudimai (angl. *microarousal*), registruojami EEG.

Kai sergama centrine apnėja, išnykus oro srovei, išnyksta krūtinės ir pilvo judesiai (2 pav.). Centrinė miego apnėja dažniausiai pasireiškia iš karto užmigus arba atsibudus. Jeigu nustatomas Cheyne-Stokes kvėpavimas, daugeliu atveju yra metabolinis ar centrinės nervų sistemos (CNS) pažeidimas arba sunkus širdies nepakankamumas. Esant centrinei miego apnėjai, kvėpavimas nuslopinamas visiškai.

Įvairių tyrėjų duomenimis, OMA serga apie 4–6 proc. suaugusiųjų.

Pirmasis didelis epidemiologinis tyrimas taikant standartizuotą apklausą ir polisomnografiją buvo atliktas 1993 metais Viskonsine. Ištirti 602 dirbantys 30–60 metų vyrai ir moterys. 9 proc. moterų ir 24 proc. vyrų nustatytas padidėjęs apnėjos ir hipopnėjos indeksas – daugiau kaip 5 per valandą. Kai duomenys buvo įvertinti atsižvelgiant ir į mieguistumą dieną, galima OMA sergančių vyrų dalis sumažėjo iki 4 proc., o moterų – iki 2 proc. Vis dėlto 50–60 metų grupėje apnėjos ir hipopnėjos indeksas viršijo 15 per valandą 4 proc. moterų ir 9,1 vyrų. Ispanijoje 1995 metais atlikto tyrimo duomenimis (tirti 1 077 vyrai nuo 30 iki 70 metų), 15,3 proc. tiriamųjų apnėjos ir hipopnėjos indeksas viršijo 5 per valandą, o 9,1 proc. – viršijo 20, bet kartu ir mieguistumas dieną nustatytas tik 6,5 proc. Skelbiamais duomenimis, mažiausiai ligonių yra Skandinavijoje. Miego apnėja dažniau serga vyresnio amžiaus žmonės. Dažniausiai ji nustatoma 40–65 metų vyrams. Iki trečdalis ligonių, sergančių miego apnėja, gali būti nustatoma ir kitų miego sutrikimų, ypač dažnai – neramių kojų požymių.

CENTRINĖ MIEGO APNĖJA

Sergant centrine miego apnėja, kvėpavimo pauzes lemia ne viršutinių kvėpavimo takų obstrukcija. Šios apnėjos atvejais nebūna nei krūtinės, nei pilvo judesių, nes dingsta įkvėpimo signalas dėl galvos smegenų kamieno kvėpavimo centro autokontrolės pokyčių miegant. Palyginti su OMA, tai daug retesnė liga (iki 10 proc. visų apnėjos atvejų). Kartais šiam sutrikimui apibūdinti var-

1 lentelė. VEIKSNIAI, SKATINANTYS OBSTRUKČINĘ MIEGO APNĖJĄ

Bendrieji	Antropometriniai (anatominiai morfologiniai veido ir žandikaulio ypatumai, vyriškoji lytis, amžius, antsvoris) Etilo alkoholis, migdomieji vaistai Paveldimumas (gerklų struktūra, metabolizmas)
Sumažėjęs viršutinių kvėpavimo takų spindis	Specifiniai anatominiai pokyčiai (padidėjusios tonzilės, mikrognatija) Kaklo fleksija Nosies obstrukcija
Mechaniniai veiksniai	Miegas gulint ant nugaros Padidėjęs viršutinių kvėpavimo takų pasipriešinimas
Viršutinių kvėpavimo takų funkcija	Nenormalus nosiaryklės plečiamųjų raumenų aktyvumas Pakitusi viršutinių kvėpavimo takų ir diafragmos kontrakcijos sąveika
Viršutinių kvėpavimo takų refleksai	Sutrikęs atsakas į neigiamą slėgį Pakitęs fiziologinis grįžtamasis refleksinis ryšys su plaučiais
Centriniai veiksniai	Sumažėjęs CNS centrų aktyvumas (susijęs su PaCO ₂ ir kitais stimulatoriais) Padidėjęs kvėpavimo centro periodinis aktyvumas
Prabudimai	Sutrikęs atsakas į prabudimą Po apnėjos atsirandanti hiperventiliacija, lemianti kvėpavimo centro aktyvumo sumažėjimą

tojami ir kitokie terminai: *periodinis kvėpavimas* – kai kvėpavimo amplitudė su apnėja ar be jos reguliariai keičiasi, arba *nakties hipoventiliacija* – kai hipoventiliacija ir hipoksemija nėra griežtai periodinio pobūdžio, kas būdinga lėtinei obstrukcinei plaučių ligai (LOPL).

Centrinė miego apnėja atsiranda dėl kvėpavimo centro slopinimo (CNS liga) arba sutrikusių krūtinės ląstos judesių, kurie priklauso nuo papildomų kvėpuojamųjų raumenų veiklos. Dažnai persipina šie abu patofiziologiniai mechanizmai. Sutrikę krūtinės ląstos judesiai būna sergant nervų-raumenų ligomis, obstrukcinėmis ir restrikcinėmis kvėpavimo sistemos ligomis.

Nors centrinė miego apnėja gali būti sukeliama daugelio veiksnių, išskiriamos keturios pagrindinės klinikinės jos atmainos. Pirmą atmainą – kvėpavimo centro stimuliavimas (angl. *respiratory drive*) susilpnėjęs ar jo nėra dėl CNS pažeidimo (insultas, navikas, siringobulbija, taip pat persirgus poliomieliu). Kvėpuojamieji raumenys nepažeisti, plaučių funkcija normali. Šiems ligoniams nenustatoma aiški nervų-raumenų ar kvėpavimo takų liga, galinti lemti hipoventiliaciją. Ligoniai gali būti persirgę smegenų kamieno insultu. Antra atmaina – silpni ar mechaniškai pažeisti kvėpuojamieji raumenys esant antriniam kvėpavimo centro slopinimui ar jo nesant, kai būdraujama. Šis sutrikimas būna sergant: a) nervų-raumenų ligomis, kai didėjant kvėpavimo raumenų silpnumui, papildomi įkvėpimo raumenys turėtų palaikyti ventiliaciją. Miegant ventiliacija sumažėja tiek paradoksinio, tiek ir lėtojo miego laiku, kadangi metabolinis kvėpavimo stimuliavimas lieka, vis prabundama, kad būtų išsaugotas kvėpavimas – tai trikdo miego vientisumą ir lemia mieguistumą dieną; b) kifoskolioze, po torakoplastikos (pasireiškia, kai gyvybinė talpa sumažėja iki 1 litro, kvėpuojamie-

ji raumenys nėra nusilpę, bet nuolat perkrauti), LOPL (papildomi kvėpuojamieji raumenys perkrauti, o paradoksinio miego laiku neveikia) arba diafragmos paralyžiumi (ypač paradoksinio miego laiku). Trečia atmaina – Cheyne-Stokes kvėpavimas, susijęs su kairiosios širdies nepakankamumu. Didėjantis spaudimas kairiajame prieširdyje ir skilvelyje su hipoksemija ar be jos skatina ventilaciją būdraujant ir lemia respiracinę alkalozę. Tokia stimuliacija (kartu su kvėpavimo centro stimuliavimu būdraujant) išnyksta užmigus, o tada atsiranda centrinė hipoventiliacija ar apnėja, kuri nutrūksta pakilus PaCO₂ ar prabudus dėl hipoksemijos. Ketvirta atmaina – Cheyne-Stokes kvėpavimas, susijęs su aukštikalnėmis, nes ūminė hipoksemija kylant į kalnus skatina ventilaciją ir atsiranda respiracinė alkalozė.

ETIOPATHOGENESIS OF SLEEP APNOEA

Skaidrius Miliauskas

Clinic of Pulmonology and Immunology
Kaunas University of Medicine

Key words: obstructive sleep apnoea, central sleep apnoea, daytime sleepiness, polysomnography.

Summary. Literary data concerning obstructive and central sleep apnoea causes, pathogenesis and epidemiology have been presented. The main differences between central and obstructive sleep apnoea, characteristics have been reviewed.

LITERATŪRA

- Liesienė V, Pauza V. **Miego medicina** // Kaunas 1999.
- Guillminault C, Querra-Salva MA, Partinen M, Jamieson A. **Women and the obstructive sleep apnoea** // Chest 1988;93:104-109.
- He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. **Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients** // Chest 1988;94:91-14.
- Marin J, Baddorey I, Martin T, Carrizo S. **Long term survival of untreated patients with obstructive sleep apnea: a prospective study.** // Eur Respir J 1996;23:22s.
- Strohl KP, Redline S. **Recognition of obstructive sleep apnea** // Am J Respir Crit Care Med 1996;154:279-289.
- Flemons WW, McNicholas WT. **Clinical prediction of the obstructive sleep apnea syndrome** // Sleep Med Rev 1997;1:s13-s16.
- Deegan PC, McNicholas WT. **Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnoea syndrome** // Eur Respir J 1996;9:117-124.
- Dealberto MJ, Ferber C., Garma L., Lemoine P., Alpetrovitch A. **Factors related to sleep apnea syndrome in sleep clinic patients.** // Chest 1994;105:1753-1758.
- Kushida CA, Efron B, Guilleminault CA. **Predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome** // Ann Intern Med 1997;127:581-587.
- Crocker BD, Olson LG, Saunders NA, et al. **Estimation of the probability of disturbed breathing during sleep before a sleep study** // Am Rev Respir Dis 1990;142:14-18.
- Vinner S, Szalai JP, Hoffstein V. **Are history and physical examination a good screening test for sleep apnea** // Ann Intern Med 1991;115:356-359.
- Hoffstein V, Szalai JP. **Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea** // Sleep 1993;16:118-122.
- Miliauskas S, Sakalauskas R. **Deguoניות įsotinimo ypatybės sergant obstrukcine miego apnėja** // Medicina 2005;41:217 – 220.
- Miliauskas S, Sakalauskas R. **Miego fragmentacijos ir nakties saturacijos sutrikimai sergantiems obstrukcinės miego apnėjos-hipopnėjos sindromu su ir be lėtinės obstrukcinės plaučių ligos** // Medicina 2001;37: 885-889.

Kiti literatūros šaltiniai – redakcija.

MOKSLINĖ TEZĖ

TORAKOSKOPIJOS IR MEDIASTINOSKOPIJOS VERTĖ TIRIANT PLAUČIŲ VĖŽIO IŠPLITIMĄ

D. Samiatina

KMUK Torakalinės chirurgijos skyrius

Reikšminiai žodžiai: torakoskopija, mediastinoskopija, torakalinė chirurgija, plaučių vėžys.

Santrauka. Problema. Plaučių vėžys – labiausiai paplitusi liga pasaulyje. Kasmet nuo plaučių vėžio miršta apie 1,2 mln. žmonių. Plaučių vėžiu sergančių ligonių 5 metų išgyvenamumas yra 9,8–15 proc. Lietuvos vyrų sergamumas plaučių vėžiu siekia 81,1 iš 100 000 gyv., moterų – 15,2 iš 100 000 gyv. Vyrų mirtinumas nuo plaučių vėžio – 73,5 iš 100 000 gyv., moterų – 11,8 iš 100 000 gyv.

Plaučių vėžio diagnostiniai tyrimai kreipiami dviem pagrindinėmis kryptimis: plaučių vėžio diagnozės ir morfologinės formos patvirtinimas ir ligos išplitimo (klinikinės stadijos) nustatymas. Klinikinė stadija yra svarbi parenkant gydymą, prognozuojant ir įvertinant jo veiksmingumą. Chirurginio gydymo indikacijas ir kontraindikacijas lemia paciento tinkamumas operuoti, naviko histologinis tipas, stadija ir rezektabilumas. Klinikinėje praktikoje nustatant operacijos nuo plaučių vėžio indikacijas ar, priešingai, kontraindikacijas, šie veiksniai vertinami ne atskirai, bet kompleksiskai. Kadangi rezektabilumas priklauso nuo navikinio proceso išplitimo, svarstant chirurginio gydymo galimybes atsižvelgiama į plaučių vėžio rezektabilumo kriterijus. Operacijos radikalumas lemia adjuvantiniam spindulinio gydymo ir (ar) chemoterapijos indikacijas, atkryčių dažnumą, laiko trukmę iki jų atsiradimo, 5 metų išgyvenimo prognozę.

Mediastinoskopija atliekama plaučių vėžio diagnozei nusta-

tyti, kai šito negalima padaryti kitais metodais, bei piktybinio proceso išplitimui įvertinti. Mediastinoskopijos metu paėmus biopsinės medžiagos galima įvertinti N2 grupės limfmazgius. Mediastinoskopijos privalumas – N3 limfmazgių (priešingos pusės tarpuplaučio, vartų) biopsija. Aortopulmoniniai limfmazgiai ištiriami taikant Chamberleino mediastinoskopiją. Plaučių audinio biopsinės medžiagos vaizdo torakoskopijos metu ima, jei kitais tyrimo metodais nepavyksta nustatyti diagnozės. Vaizdo torakoskopijos metu patikslinama naviko dydis, lokalizacija, tarpuskiltinio plyšio būklė, navikinė invazija į stambias kraujagysles ir kitas tarpuplaučio struktūras, tarpuplaučio limfmazgių (N1, N2) navikinė invazija, diseminacija į pasieninę pleurą, jei pakartotinė pleuros ertmės punkcija pleurito kilmė nepatvirtinama. Kartais nustatant plaučių vėžio diagnozę ir vertinant navikinio proceso išplitimą šie minimaliai invazinės chirurgijos metodai derinami tarpusavyje. Literatūros duomenimis, po mediastinoskopijos komplikacijų pasitaiko 1–2,3 proc. atvejų, po vaizdo torakoskopijos – 6 proc. Vaizdo torakoskopija pasižymi dideliu diagnostiniu jautrumu (97–100 proc.), o mediastinoskopijos jautrumas pakankamas (86–89 proc.), specifiskumas didelis (100 proc.).

Išvada. Vaizdo torakoskopija ir (ar) mediastinoskopija turi būti atliekama plaučių vėžio diagnozei nustatyti, kai to negalima padaryti kitais metodais, bei piktybinio proceso išplitimui įvertinti.

LĒTINIS KOSULYS

*Kristina Stravinskaitė, doc. dr. Brigita Šitkauskienė,
prof. dr. Raimundas Sakalauskas*

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

REIKŠMINIAI ŽODŽIAI: lėtinis kosulys, astma, GERL, rinitas.

SANTRAUKA. Lėtiniu kosuliu laikomas kosulys, kuris užsitęsia ne trumpiau kaip aštuonias savaites. Lėtiniu kosuliu skundžiasi nuo 3 iki 40 proc. gyventojų. Dažniausios lėtinio kosulio priežastys yra astma, gastroezofaginio reflukso liga ir rinitas. Paciento, kuris skundžiasi lėtiniu kosuliu, tyrimo tikslas – nustatyti kosulį sukėlusią priežastį. Lėtinio kosulio priežastį pavyksta nustatyti 75–90 proc. atvejų. Pagrindinis lėtinio kosulio gydymo principas – jį sukėlusios priežasties šalinimas. Tokio gydymo veiksmingumas yra 68–98 proc. Jei lėtinio kosulio priežasties nustatyti nepavyksta arba etiologinis gydymas negalimas ar neveiksmingas, skiriama kosulį slopinančių vaistų.

Lėtiniu kosuliu laikomas kosulys, kuris užsitęsia ne trumpiau kaip aštuonias savaites [1]. Tai vienas dažniausių ir labiausiai varginančių kvėpavimo sistemos simptomų [2]. Lėtiniu kosuliu skundžiasi nuo 3 iki 40 proc. gyventojų [3, 4, 5]. Dėl šio negalavimo pacientai bene dažniausiai kreipiasi į gydytoją (apie 30 mln. apsilankymų per metus JAV) [6].

2001 m. atlikus apklausą, kurioje dalyvavo 18 277 asmenys nuo 20 iki 48 metų iš 16 Europos šalių, paaiškėjo, kad lėtiniu kosuliu dažniau skundžiasi moterys bei atsavorio turintys asmenys. Nustatyta, kad asmenys, metę rūkyti ir surūkantys iki 20 cigarečių per dieną, kosuliu skundžiasi rečiau nei daug rūkantys (daugiau kaip 20 cigarečių per dieną) [7]. Tikslių duomenų apie lėtinio kosulio paplitimą Lietuvoje nėra. KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinikos mokslo darbuotojai atliko tyrimą penkiuose Lietuvos rajonuose ir nustatė, kad lėtinis kosulys vargino 30 proc. rūkančių, 18 proc. metusių rūkyti ir 17 proc. nerūkančių asmenų [8].

Kosulys yra normalus apsauginis refleksas, padedantis iš kvėpavimo takų pašalinti bronchų sekretą bei svetimkūnius. Smarkiai kosint slėgis krūtinės ąstose pasiekia 300 mm Hg, sistolinio kraujo spaudimas – 140 mm Hg, o oro srovės greitis gali būti iki 800 km per valandą (85 proc. garso greičio), sunaudojama nuo 1 iki 25 J energijos. Šie slėgio, greičio ir energijos pokyčiai lėtinio kosulio metu gali sukelti įvairiausių komplikacijų: kvėpavimo sistemos (pneumotoraksas, balso užkimimas, gerklų trauma), širdies ir kraujagyslių sistemos (hipotenzija, bradiaritmija, tachiaritmija), centrinės nervų sistemos (sinkopė, galvos skausmas, ūminė cervikalinė radikulopatija, insultas), virškinamojo trakto (gastroezofaginis refluksas, anoreksija, vėmimas) lyties ir šlapimo organų (šlapimo nelaikymas), skeleto raumenų (tiesiojo pilvo raumens plyšimas, šonkaulių lūžimas, raumenų skausmas) ir kitas (sunkios ligos baimė, gyvensenos kitimas, gyvenimo kokybės pablogėjimas). Dažniausios

kosulio komplikacijos yra nuovargis (57 proc.), nemiga (45 proc.), kaulų ir raumenų skausmas (45 proc.), balso užkimimas (43 proc.), gausus prakaitavimas (42 proc.), šlapimo nelaikymas (39 proc.) [6].

ETIOLOGIJA

Kosulį sukelia mechaninių ar cheminių kosulio receptorių dirginimas, o jų yra ne tik viršutiniuose ir apatiniuose kvėpavimo takuose, bet ir perikarde, stemplėje, skrandyje, diafragmoje, išoriniame ausies kanale, ausies būgnelyje [9]. Taigi lėtinio kosulio priežastis gali būti ne tik kvėpavimo, bet ir kitų organų sistemų patologija.

Pagrindinės lėtinio kosulio priežastys (apie 90 proc. visų) yra trys: astma, gastroezofaginio reflukso liga (GERL) ir rinitas [10, 11, 12, 13]. Kitos priežastys gali būti kvėpavimo takų (lėtinė obstrukcinė plaučių liga, bronhektazės, eozinofilinis bronchitas, tracheobronchomaliacija, svetimkūnis), plaučių intersticinės, infekcinės ligos (gripas, kokliušas, tuberkuliozė, pneumonija), plaučių vėžys, širdies nepakankamumas, diafragmos, perikardo pažeidimas, vaistai (angiotenziną konvertuojančių fermentų inhibitoriai (AKFI), svetimkūnis (pvz., plaukas) ausyje, psichogeninės.

Lėtinio kosulio priežastį, įvairių tyrėjų duomenimis, pavyksta nustatyti 75–90 proc. atvejų [10, 14]. Kosulys, kurio priežastis nenustatoma, vadinamas idiopatininiu. Tikrasis lėtinis idiopatinis kosulys labai retas ir dažnai klaidingai diagnozuojamas, nes nenustatoma už kvėpavimo sistemos ribų esanti, jį sukėlusio patologija [1].

PACIENTO, KURIS SKUNDŽIASI LĒTINIU KOSULIU, TYRIMAS

Paciento, kuris skundžiasi lėtiniu kosuliu, tyrimo tikslas – nustatyti kosulį sukėlusią priežastį. Svarbu išsiaiškinti kosulį lydinčius simptomus ir klinikinius požymius, ko-

kius vaistus pacientas vartoja, ar buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija kosulio pradžioje, ar pacientas rūko. Krūtinės ląstos organų rentgenogramą rekomenduojama atlikti kiekvienam lėtinio kosulio varginam pacientui. Jei pacientas nerūko, nevartoja AKFI, krūtinės ląstos organų rentgenogramoje nematyti pokyčių arba jie minimalūs, toliau atliekami tyrimai dažniausioms lėtinio kosulio priežastims, t. y. astmai, GERL, rinitui, nustatyti. Nepatvirtinus nė vienos minėtos patologijos, atliekami papildomi tyrimai lėtinio kosulio priežastiai nustatyti: fibrobronchoskopija, krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija, ausų, nosies, gerklės, širdies tyrimai [1].

ASTMOS SUKELTAS LĒTINIS KOSULYS

Astma – viena dažniausių nerūkančių asmenų lėtinio kosulio priežasčių (24–29 proc.) [10, 15]. Kartu su kosuliu paprastai būna kitų astmai būdingų simptomų (prieuolinis dusulys, švokštimas, cypimas krūtinėje). Tačiau yra astmatikų, kuriems kosulys – vienintelis simptomas. Tokia astma vadinama kosulio astma (angl. *cough variant asthma*). Šių pacientų objektyvus ir plaučių funkcijos tyrimų duomenys būna normalūs, o diagnozę patvirtina teigiamas bronchų provokacinis inhaliacinis mėginys su metacholinu. Kosulio astma sergančių pacientų kosulio reflekso jautrumas kaspaiscinui būna didesnis nei „klasikinių“ astmatikų. Kosulio ir „klasikinės“ astmos gydymo principai nesiskiria [1]. Astma, kaip lėtinio kosulio priežastis, patvirtinama tik tada, kai tinkamai gydant kosulys praeina [16].

Eozinofilinis bronchitas lemia apie 13 proc. visų kosulio atvejų. Jis pasireiškia lėtiniu kosuliu ir skreplių eozinofilija (daugiau nei 3 proc.). Eozinofiliniam bronchitui, ne taip kaip astmai, nebūdingas padidėjęs bronchų reaktyvumas metacholinui ir grįžtama bronchų obstrukcija. Diagnozę patvirtina bronchų gleivinės histologinis tyrimas, tačiau jis atliekamas retai. Eozinofilinio bronchito sukeltam kosuliui būdingas geras atsakas į gydymą inhaliuojamaisiais gliukokortikosteroidais [1, 12].

GERL IR LĒTINIS KOSULYS

Kosulį sergant GERL sukelia keletas veiksnių, nuo kurių priklauso kartu su kosuliu pasireiškiantys gastroezofaginio reflukso simptomai.

Stemplės viršutinės dalies receptorių dirginimas, kurį sukelia iš skrandžio patekęs turinys, lemia ezofago-tracheobronchinį kosulio refleksą. Šiuo atveju gastroezofaginio reflukso simptomų nepatiria 50–70 proc. pacientų. Kosulys nevargina naktį, stipresnis būna ryte, kalbant, juokiantis, valgant.

Kosulį gali paskatinti ir skrandžio turinio aspiracija, sukelianti viršutinių kvėpavimo takų kosulio receptorių dirginimą. Šiuo atveju bus ne tik kosulys, bet ir balso užkimimas, gerklės graužimas, laringoskopuojant matomas užpakalinis balso klosčių uždegimas.

Kosuliui kilus dėl apatinių kvėpavimo takų kosulio receptorių dirginimo aspiruotu skrandžio turiniu, būna ryškūs ir gastroezofaginio reflukso, ir kvėpavimo (skrepliavimas, švokštimas, dusulys, kraujo atkosėjimas, krū-

tinės skausmas ir kt.) simptomai [17].

Gydant GERL protonų siurblio inhibitoriais, dieta, kosulys per aštuonias savaites praeina 70–100 proc. pacientų [18].

RINITO IR SINUSITO SUKELTAS LĒTINIS KOSULYS

Manoma, kad kosulys gali prasidėti dėl ryklės ir gerklų kosulio receptorių dirginimo, kurį sukelia į nosiaryklę nutekantis sekretas. Nutekėjimo į nosiaryklę sindromas gali būti sergant alerginiu, vazomotoriniu rinitu, virusine, bakterine liga, nosies polipais, prienosinių ančių uždegimu ir kt. Tokiais atvejais, be kosulio, paprastai juntamas kutenimas gerklėje, norisi atsikrenkšti. Apžiūrint matyti sekreto tekėjimas nosiarykle, paraudusi, panaši į „grindinį“, ryklės gleivinė. Tačiau lėtinį kosulį rinosinusitas gali sukelti ir nesant nutekėjimo į nosiaryklę sindromo. Sindromas gali būti gydomas nosies praplovimais druskos tirpalu, nosies gliukokortikoidais, antihistaminiais vaistais bei dekongestantais [1].

AKFI IR LĒTINIS KOSULYS

Kosulys vargina apie 15 proc. AKFI vartotojų. Manoma, kad jį paskatina kvėpavimo takų c skaidulų dirginimas bradikininu, nes jo kiekis dėl AKFI poveikio padidėja. Kosulys, parastai neproduktyvus, gali atsirasti po kelių valandų, savaitių ar mėnesių nuo vaistų vartojimo pradžios, jį lydi dirginimas, kutenimas ar graužimas gerklėje. Kosulys nepriklauso nuo vaisto dozės, o vėl pradėjus vartoti tą patį ar kitą AKFI jis atsinaujina. Svarbiausia gydant AKFI sukeltą kosulį – nutraukti vaisto vartojimą, o vietoj jo, jei reikia, skirti angiotenzino II receptorių inhibitorių. Nutraukus AKFI vartojimą kosulys praeina per 1–4 dienas, rečiau per 4 savaites. AKFI sukulto kosulio diagnozę patvirtinama tik praėjus kosuliui po vaisto nutraukimo [19].

POINFECINIS KOSULYS

Poinfekcinis kosulys lemia 11–25 proc. lėtinio kosulio atvejų. Po ūminės viršutinių kvėpavimo takų infekcinės ligos kosulys gali tęstis aštuonias ir daugiau savaitių. Manoma, kad įtakos kosuliui turi dėl buvusios infekcijos padidėjęs viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų kosulio receptorių jautrumas, nutekėjimo į nosiaryklę sindromas, padidėjęs kvėpavimo takų reaktyvumas [20, 21]. Poinfekcinis kosulys dažniausias persirgus *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae*, *Bordetella pertussis* sukeliomomis ligomis [22]. Kokliušas nėra reta, bet paprastai nediagnozuojama paauglių ir suaugusiųjų poinfekcinio lėtinio kosulio priežastis. Lėtinio poinfekcinio kosulio diagnozė nustatoma tik paneigus kitas kosulio priežastis.

LĒTINIO KOSULIO GYDYMAS

Gydant lėtinį kosulį siekiama atkurti normalų kosulio refleksą. Pagrindinis lėtinio kosulio gydymo principas –

jį sukėlusios priežasties šalinimas. Tokio gydymo veiksmingumas yra 68–98 proc.

Jei lėtinio kosulio priežasties nustatyti nepavyksta arba etiologinis gydymas negalimas ar neveiksmingas, skiriama kosulį slopinančių vaistų. Kosulį slopinantys vaistai yra centrinio ir periferinio poveikio. Jie retina kosulio dažnumą ir mažina intensyvumą. Centrinio poveikio grupės svarbiausi vaistai yra kodeinas ir dekstrometorfanas. Šiai grupei dar priklauso morfinas, hidrokodonas, baklofenas, okseladinas ir kiti. Centrinio poveikio vaistai apatinių kvėpavimo takų patologijos sukeliama kosulį slopina geriau nei sukeliama viršutinių. Pagrindinis centrinio poveikio kosulį slopinančių vaistų šalutinis poveikis – slopinimas ir virškinamojo trakto simptomai. Toks poveikis nebūdingas okseladinui, kuris

selektyviai slopina kosulio centrą, nesukelia mieguistumo, neveikia virškinamojo trakto. Šalutinio slopinamojo poveikio nedaro periferinio poveikio kosulį slopinantys vaistai: benzonatas, guaifenesinas, levodropropizinas, moguisteinas, inhaliuojamieji anestetikai, teobrominas, GABA agonistai ir kt.

Deja nepakanka klinikinių tyrimų duomenų, įrodančių vienos ar kitos grupės vaistų veiksmingumą slopinant kosulį. Daugelis naujai sukurtų vaistų veiksmingai slopina kosulį gyvūnams, bet jų poveikis žmonėms dar neįrodytas. Be to, atrasta keletas naujų kosulio mechanizmų, o juos žinant galbūt pavyks sukurti vaistus, slopinančius padidėjusį jutiminių skaidulų jautrumą ir veiksmingai gydančius kosulį [23, 24].

CHRONIC COUGH

*Kristina Stravinskaite, Brigita Sitkauskiene,
Raimundas Sakalauskas*

Clinic of Pulmonology and Immunology
Kaunas University of Medicine

Key words: *chronic cough, asthma, gastroesophageal reflux, rhinitis.*

Summary. Chronic cough is defined as a cough of more than 8 weeks duration. Chronic cough is being reported by 3-40 percent of population. There are three common causes of chronic cough: asthma, gastroesophageal reflux and rhinitis. The task of investigation patients with chronic cough is to evaluate the cause of chronic cough. A cause is identified in 75-90 percent of patients with chronic cough. The treatment of chronic cough is aimed at the underlying disorder. It is successful in 68-98 percent of cases. Antitussive agents are used if the cause of cough is failed to evaluate or etiological treatment is not available or not effective.

LITERATŪRA

1. Morice A.H et al. **The diagnosis and management of chronic cough. ERS task force** // *Eur Respir J* 2004; 24: 481-492.
2. French CT, Irwin RS, Fletcher KE, Adams TM. **Evaluation of cough-specific quality of life questionnaire** // *Chest* 2002; 121: 1123-1131.
3. Fuller RW, Jackson DM. **Physiology and treatment of cough** // *Thorax* 1990; 45: 425-430.
4. Loundon RG, Brown LC. **Cough frequency in patients with respiratory disease** // *Am Rev Respir Dis* 1967; 96: 1137-1143.
5. Cullinan P. **Persistent cough and sputum: prevalence and clinical characteristics in south east England** // *Respir Med* 1992; 86: 143-149.
6. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, et al. **Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A nonsensus panel report of the American College of Chest Physicians** // *Chest* 1998; 114: Suppl. 2, 133S-181S
7. Janson C, Chinn S, Jarvis D, Burney P. **Determinants of cough in young adults participating in the European Community Respiratory Health Survey** // *Eur Respir J* 2001; 18: 647-654.
8. Malakauskas K, Sakalauskas R, Dudzevičius V, Žemaitis M, Staikūnienė J, Plieskienė A. **Rūkyimo paplitimo bei plaučių ventilacijos rodmenų tyrimas tarp Lietuvos penkių rajonų suaugusių gyventojų** // *Medicina* 2001; 9.
9. Fontana A.G, Lavorini F. **Cough motor mechanisms** // *Respiratory Physiology and Neurobiology* 2006; 152 266-281.
10. Irwin RS, Curley FJ, French CL. **Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy** // *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 640-647.
11. Marchesani F, Cecarini L, Pela R, Sanguinetti CM. **Sauses of chronic persistent cough in adult patients: the results of a systematic management protocol** // *Monaldi Arch Chest Dis* 1998; 53: 510-514.
12. Brightling CE, Ward R, Goh KL, Wardlaw AJ, Pavord ID. **Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough** // *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 406-410.
13. Simpson G. **Investigation and management of persistent dry cough** // *Thorax* 1999; 54: 469-470.
14. Kastelik J. A, Aziz I, Ojoo J. C, Thompson R. H, Redington A. E, Morice A. H. **Investigation and management of chronic cough using a probability-based algorithm** // *Eur Respir J* 2005 25: 235-243
15. McGarvey LP, Heaney LG, Lawson JT, et al. **Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol** // *Thorax* 1998; 53:738-743.
16. Irwin RS, French CT, Smyrniotis NA, Curley FJ. **Interpretation of positive results of a methacholine inhalation challenge and 1 week of inhaled bronchodilator use in diagnosing and treating cough-variant asthma** // *Arch Intern Med* 1997; 157: 1981-1987.
17. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. **Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux** // *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 160-167.
18. Kiljander TO, Salomaa ER, Hietanen EK, Terho EO. **Chronic cough and gastro-oesophageal reflux: a doubleblind placebo-controlled study with omeprazole.** // *Eur Respir J* 2000; 16: 633-638.
19. Dykewicz MS. **Cough and angioedema from angiotensin-converting enzyme inhibitors: new insights into mechanisms and management** // *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4:267.
20. Curley FJ, Irwin RS, Pratter MR. **Cough and common cold** // *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:305.
21. Hegele RG, Hayashi S, Hogg JC et al. **Mechanisms of airway narrowing and hyperresponsiveness in viral respiratory tract infections.** // *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 142:832.
22. Strebel P, Nordin J, Edwards K, et al. **Papulation-based incidence of pertussis among adolescents and adults, Minnesota, 1996.** // *J Infect Dis* 2001; 183:1353.
23. Bolser DC. **Curent and future centrally-acting antitussive** // *Respiratory Physiology and Neurobiology* 2006; 152 349-353.
24. Dicipinigitis PV. **Curent and future peripherally-acting antitussive** // *Respiratory Physiology and Neurobiology* 2006; 152 356-359.

PLEURITO DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

Dr. Rolandas Zablockis

VU Pulmonologijos ir radiologijos klinika

REIKŠMINIAI ŽODŽIAI: *pleura, pleuros skystis, pleuritas, tuberkuliozė, neoplazija.*

SANTRAUKA. Straipsnyje apžvelgiamos dažniausios skysčio pleuros ertmėje priežastys, nagrinėjama vaizdinių tyrimo metodų, pleuros skysčio, pleuros biopsijos tyrimų reikšmė atliekant diferencinę diagnostiką.

SVARBIAUSIOS PLEUROS SKYSČIO PRIEŽASTYS

Skystis pleuros ertmėje kasdien pasaulyje diagnozuojamas vidutiniškai 1 mln. ligonių. Jo gali atsirasti dėl pleuros, plaučių ar kitų, ne plaučių, organų patologijos – žinoma apie 100 pleuros skysčio priežasčių. Patologiniai procesai pleuroje, taip pat ir skystis pleuros ertmėje, dažniausiai yra antrinio pobūdžio, t. y. kitų ligų komplikacija, be to, neretai skysčio pleuros ertmėje simptomatiška esti vyraujanti.

JAV atliktu tyrimu (iširta 800 tūkst. pleuros skysčio punktatų) nustatyta, kad dažniausia pleuros skysčio priežastis – širdies nepakankamumas (apie 50 proc. visų atvejų). Kitos trys dažniausios priežastys: neoplazija, plaučių uždegimas ir plaučių arterijos tromboembolija. Šios keturios ligos lėmė apie 90 proc. visų pleuros skysčio atvejų [1].

DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

Pasiūlyta įvairiausių pleuros skysčio diagnostinių tyrimo metodų, tačiau dalis jų mažai specifiški ar jautrūs, dalis jų – brangūs ir gali būti atliekami tik specializuotose laboratorijose. Nustatyti pleuros skysčio priežastis atlikus įvairius pleuros skysčio ir invazinius tyrimus nepavyksta 5–20 proc. atvejų [1, 2].

Pleuritui būdingi **trys klinikiniai simptomai**: kosulys, dusulys ir pleurinio pobūdžio skausmas. Šie simptomai gali pasireikšti pavieniui ar kartu. Deja, jie mažai specifiški, todėl menkai padeda nustatyti skysčio pleuros ertmėje kilmę.

Vaizdiniai tyrimo metodai

Stovinčiam tiriamajam **rentgeniniu tyrimu** galima nustatyti skystį pleuros ertmėje, kai jo yra daugiau nei 200–300 ml. Elis Demazo (*Ellis Demoisseau*) linija matyti, kai skysčio pleuros ertmėje yra daugiau nei 500 ml. Gulinčiam ant šono (laterograma) ligoniui galima nustatyti ir mažesnę pleuros skysčio kiekį – apie 100–150 ml [1, 3].

Plaučių parenchimos infiltratas ir skystis pleuros ertmėje nustatomas plaučių uždegimo, plaučių arterijos tromboembolijos, bronchogeninės karcinomos, tu-

berkuliozės (TB), Dreslerio sindromo, kasos uždegimo, sisteminės raudonosios vilkligės ar kitos autoimuninės, virškinimo organų patologijos, vaistų sukeltos pleuropulmoninės ligos atvejais [1].

Jei pleuros skysčio yra daugiau kaip 1500 ml ir tarpuplautis nepasislinkęs į priešingą skysčiui pusę, reikia įtarti šias būkles [4]:

- pagrindinio broncho neoplaziją ir plaučio subliūškumą;
- neoplazinę mezoteliomą;
- plaučio navikinę infiltraciją, kuri rentgenogramoje atrodo kaip didelis kiekis pleuros skysčio.

Krūtinės ąstos **ultragarsinis tyrimas** yra informatyvus, paprastas, neinvazinis, nekenksmingas ligoniui ir tyrėjui. Jis itin svarbus nustatyti, ar pleuros ertmėje yra skysčio, koks jo kiekis, ar skystis inkapsuluotas ar neinkapsuluotas, kokia to skysčio struktūra, padeda saugiau atlikti invazines procedūras. Pleuros skysčio kiekį apytiksliai galima nustatyti pagal echogeninę zoną, skiriančią pasieninę pleurą nuo plaučių. Jei ši zona didesnė nei 20 mm, – skysčio pleuros ertmėje yra apie 1500–2000 ml, jei 10–20 mm, – jo yra apie 200–300 ml, jei 2–5 mm, – apie 100–150 ml. Ultragarso tyrimas padeda nustatyti ir mažesnę nei 150 ml pleuros skysčio kiekį, padeda atskirti pleuros ertmės skystį nuo solidinių struktūrų. Vis dėlto ultragarso krūtinės ąstos tyrimas turi ir trūkumų, nes sunku įvertinti plaučių parenchimos ir tarpusieninės pleuros pokyčius [1, 5].

Spiralinė krūtinės ąstos **kompiuterinė tomografija** (KT) padeda atskirti pleuros ir plaučių parenchimos ligas, padeda geriau įvertinti tarpuplaučio limfmazgių pažeidimą, plaučių parenchimos, pleuros, krūtinės ąstos sienos, kaulinių struktūrų, tarpuplaučio pokyčius, patologinio proceso lokalizaciją ir išplitimą, skysčio pleuros ertmėje pobūdį. Deja, krūtinės ąstos KT negalima nustatyti, ar pleuros pokyčiai susiję su alsavimu, sunku įvertinti diafragmos pokyčius [4]. Neoplazijos KT požymiai: mazginis ar nemazginis plautinės ar pasieninės pleuros sustorėjimas, hemitorakso apimties sumažėjimas, skystis pleuros ertmėje, tarpkiltinių tarpų, diafragmos infiltracija bei tarpuplautinės pleuros pažeidimas. Mezotelimos atveju kompiuterinėje tomogramoje matomi pokyčiai yra nespecifiniai. Dažniausiai nustatoma sustorėjusi pleura (94 proc.) ir skystis pleuros ertmėje (76 proc.). Pleuros sukalkėjimas ir plokšte-

lės, kurios rodo buvusį kontaktą su asbestu, netolygus pleuros kontūras, mazginiai pleuros pokyčiai nustatomi tik 16 proc. ligonių. Vėlyvose stadijose nustatoma diafragmos, krūtinės ląstos sienos, perikardo, tarpuplaučio, limfmazgių pažeidimas [6, 7].

Atliekant **magnetinio rezonanso** tyrimą (MRT) galima labai gerai matyti pleuros pokyčius, atskirti solidines struktūras nuo skysčio pleuros ertmėje, įvertinti diafragminės pleuros ir krūtinės sienos pokyčius. Tačiau nėra kontrastinės KT ir MRT lyginamųjų tyrimų, todėl sunku spręsti, ar MRT pranašesnis tyrimas nei KT [4, 6].

Pleuros ertmės punkcija ir pleuros skysčio tyrimų įvertinimas

Tolesnei pleurito diferencinei diagnostikai būtina diagnostinė pleuros ertmės punkcija. Pirmiausia vertinamas pleuros skysčio **kvapas** (dvokiantis būdingas pleuros empiemai, sukeltai anaerobinių bakterijų), **spalva, skaidrumas**. Nereikėtų pervertinti pleuros skysčio spalvos pokyčių. Svarbu kraujingas (hemoraginis pleuritas ir hemotoraksas), pūlingas ar chiliozinis skystis. Kiti pleuros skysčio atspalviai diferencinės diagnostinės reikšmės neturi [8, 9]. Kitas pleuros skysčio vertinimo etapas – nustatyti, ar skystis yra **transudatas ar eksudatas** [1, 11]. Transudato ir eksudato diagnostikos kriterijų yra įvairių, skirtingo jautrumo ir specifškumo, bet nė vienas nesiekia šimto procentų. 1972 m. R. W. Laitas su bendradarbiais [1] paskelbė diagnostinius eksudato ir transudato kriterijus, kuriais vadovaujamosi iki šiol daugelyje pasaulio klinikų. Eksudatui būdingas bent vienas iš šių kriterijų:

- pleuros skysčio kraujo serumo baltymo santykis didesnis nei 0,5;
- pleuros skysčio kraujo serumo laktatdehidrogenazės (LDH) santykis didesnis nei 0,6;
- pleuros skysčio LDH aktyvumas didesnis nei 2/3 kraujo serumo LDH aktyvumo viršutinės normos ribos.

Jei nė vieno iš šių kriterijų nėra, pleuros skystis – transudatas. R. W. Laito kriterijų jautrumas siekia 98 proc., o specifškumas – 83 proc. [2].

Nustačius, kad skystis yra transudatas, toliau jį tirti netikslinga. Reikia aiškintis, kuri iš dažniausių keturių priežasčių: širdies nepakankamumas, kepenų cirozė, nefrozinis sindromas ar plaučių arterijos tromboembolija, lėmė transudato kaupimąsi pleuros ertmėje. Jei skystis – eksudatas, būtinas tolesnis jo tyrimas [1, 2, 10, 11].

Maža pleuros skysčio **gliukozės koncentracija** (<3,3 mmol/l) ir mažas pleuros skysčio **pH** (<7,3) rodo vieną iš keturių dažniausių patologinių būklių: TB, neoplaziją, reumatoidinį artritą ar plaučių uždegimą [1, 2, 8].

Svarbu nustatyti pleuros skysčio **α amilazės aktyvumą**, mat padidėjęs aktyvumas (>100 U/l) ar didesnis nei 1 pleuros skysčio kraujo serumo amilazės santykis būna sergant kasos ligomis, neoplazija, plyšus stemplei, dėl kitų retų priežasčių (plaučių uždegimo, nutrūkusio negimdinio nėštumo, hidronefrozės, kepenų cirozės) [1, 2, 8].

Padidėjusi **karcinoembrioninio antigeno koncentracija** pleuros skystyje padeda įtarti neo-

plaziją, tačiau tyrimo jautrumas nedidelis (40 proc.), o specifškumas (90 proc.) nepakankamas neoplazijai diagnozuoti [8, 12, 13].

Pleuros skysčio **citologinis tyrimas** itin svarbus neoplaziniam pleuritui diagnozuoti. Įvairių tyrėjų duomenimis, citologinio tyrimo jautrumas svyruoja tarp 40 ir 90 proc. [1, 2, 14]. Tyrimo jautrumas priklauso nuo morfologinio naviko tipo, ląstelių skaičiaus tepinėlyje, tyrimo metodo, citologo patirties [2]. Remiantis literatūros duomenimis, 1 lentelėje nurodoma pirminio naviko lokalizacija esant neoplaziniam pleuritui. Pirminė lokalizacija nenustatoma 5–12 proc. neoplazinio pleurito atvejų [4].

Pleuros eksudato **neutrofilija** (neutrofilai sudaro daugiau kaip 50 proc. visų leukocitų) būdinga plaučių uždegimui, pleuros empiemai, kasos uždegimui, podiagrafiniam pūliniui, plaučių arterijos tromboembolijai, ankstyvos stadijos TB [1, 2, 4, 8, 9].

Padidėjęs limfocitų skaičius (limfocitai sudaro daugiau kaip 50 proc. visų leukocitų) pleuros eksudate dažniausiai nustatomas esant neoplazijai ar TB, bet galimas ir plaučių arterijos tromboembolijos, virusinės ligos, chilotorakso, sarkoidozės, geltonųjų nagų sindromo, reumatinių ligų, asbesto sukulto pleurito atvejais. Klinikinėje praktikoje nustačius padidėjusį limfocitų skaičių pleuros skystyje pirmiausia reikia įtarti dvi patologijas: TB ir neoplaziją [1, 4, 8, 9, 15].

Pleuros eksudato **eozinofilija** diagnozuojama, kai pleuros skystyje eozinofilai sudaro daugiau kaip 10 proc. visų leukocitų. Ji nustatoma 1–15 proc. visų eksudacinio pleurito atvejų [16]. Pleuros skysčio eozinofilija siejama su pneumotoraksu, asbestoze, plaučių infarktu, sarkoidoze, kolagenoze, Čargo-Štrauso (*Churg-Strauss*) sindromu, hemotoraksu. Be to, eozinofilai pleuros skystyje kaupiasi dėl vaistų poveikio (dantroleno, bromokriptino, nitrofurantoino ir kt.), parazitinių ligų (paragonimiazės, amebiazės, echinokokozės, askaridozės), grybelinių ligų (histoplazmozės, aktinomikozės, kokcidiomikozės), TB, neoplazmos, chilotorakso, geltonųjų nagų sindromo atvejais. Dažniausiai pleuros skysčio eozinofiliją lemia oro ar kraujo buvimas pleuros ertmėje (trauma, pleuros ertmės punkcija ir kt.). Mūsų duomenimis, neoplazija buvo 21 proc. eozinofilinių pleurito atvejų priežastis [8, 9]. Taigi eozinofilinis pleuritas nustatomas sergant tiek neoplazinėmis, tiek kitomis ligomis, vadinasi, eozinofilijos diferencinė diagnostinė reikšmė nedidelė [2, 4, 8, 9, 16].

1 lentelė. PIRMINIO NAVIKO LOKALIZACIJA ESANT NEOPLAZINIAM PLEURITUI, LITERATŪROS DUOMENIMIS (p > 0,05)

Pirminis navikas	Neoplazinis pleuritas	
	n = 1783, proc.	n = 472, proc.
Plaučiai	36	35,6
Krūtis	25	14,8
Limfoma	10	15,9
Kiaušidės	5	8,1
Skrandis	2	5,9
Kita	15	9,5
Neaiški lokalizacija	7	10,2

Pleuros skysčio *makrofagai* yra kilę iš kraujo monocitų ar mezotelio ląstelių. Makrofagų monocitų padaugėja įvairių ligų atveju, todėl jų diagnostinė reikšmė menka. *Bazofilų ir plazminių ląstelių* diagnostinė reikšmė yra ribota. Didelis bazofilų, plazminių ląstelių skaičius būdingas leukemijai, mielominei ligai. Nedidelis plazminių ląstelių skaičius pleuros skystyje diagnostinės reikšmės neturi [1].

Pleuros *mezotelio* ląstelių diagnostinė reikšmė svarbesnė dviem aspektais. Pirma, tuberkulioziniam pleuritui nebūdingas didelis mezotelio ląstelių skaičius [2]. Dažniausiai tuberkuliozinės kilmės pleuros skystyje mezotelio ląstelės neviršija 5 proc., bet jų nebuvimas nepaneigia TB diagnozės. Mažai mezotelio ląstelių būna, kai yra fibrozinių pleuros pokyčių, o jų nustatoma ne tik esant tuberkulioziniam pleuritui, bet ir komplikuoto parapneumoninio pleurito atveju, po pleurodezės [1]. Antra, kartais pleuros skysčio mezotelio ląsteles, ypač reakcines formas, sunku atskirti nuo vėžinių ląstelių, o pastarąsias nuo mezotelios [1, 2]. Atskirti gali padėti imunocitocheminės reakcijos ar elektroninė mikroskopija [17].

Bendrojo leukocitų skaičiaus pleuros skystyje diagnostinė reikšmė nedidelė. Daugumos transudatų leukocitų skaičius mažesnis nei $1000/\text{mm}^3$, o daugumos eksudatų – didesnis nei $1000/\text{mm}^3$. Daugiau nei $10\,000$ leukocitų mm^3 būdinga plaučių ir kasos uždegimui, plaučių arterijos tromboembolijai ir kitoms ligoms [1].

Kad pleuros skystis atrodytų kraujingas, jame turi būti $5000\text{--}10000/\text{mm}^3$ eritrocitų. Jei pleuros skysčio yra apie 500 ml, o periferiniame kraujyje eritrocitų 5 mln/ mm^3 , tai į pleuros skystį patekus 1 ml kraujo jis atrodo kraujingas. Taigi hemoraginis skystis neturi didelės diagnostinės reikšmės. Daugiau kaip 15 proc. transudatų ir daugiau 40 proc. eksudatų yra kraujo atspalvio [1].

Pleuros skysčio *hematokritas* didesnis nei 50 proc. periferinio kraujo hematokrito būdingas hemotoraksui. Hemotorakso priežastis – kraujagyslės plyšimas ir kraujavimas į pleuros ertmę. Dažniausiai hemotoraksą sukelia buka ar kiauryminė trauma, kuri gali būti ir jatrogeninė. Retai hemotoraksas gali būti savaiminis, dažniausiai dėl savaiminio hemopneumotorakso ir gydymo antikoagulantais. Kitos priežastys: pirminė koagulopatija, sisteminių ar plaučių kraujagyslių erozija dėl naviko ar egzostozės, plaučių infarktas dėl embolijos ar nekrozinės plaučių infekcijos, plaučių arterinės-veninės aneurizmos, endometriozė, sisteminė raudonoji vilkligė, sarkoidozė, nusileidžiančiosios aortos plyšimas, kartais kraujavimas gali būti podiafragminis [1, 2].

Pleuros skysčio **mikrobiologinis tyrimas** – svarbus diagnozuojant pleuros empiemą. Plaučių uždegimas yra dažniausia pleuros empiemos priežastis [1, 8, 18]. Daugeliu atvejų nepneumoninė empiema būna jatrogeninė, dažniausiai pulmektomijos ar kitų chirurginių procedūrų komplikacija: 21 proc. sukelia krūtinės operacijos, apie 2 proc. – pleuros ertmės punkcija. Retai pleuros empiemos priežastis gali būti podiafragminė infekcija – dažniausiai po pilvo operacijų [3].

Tuberkuliozinis pleuritas diagnozuojamas nustatant tuberkuliozės mikobakterijų (TM) pleuros skystyje ar pleuros bioplate, kazeozinę granulomą pleuros bioplate,

TM skrepliuose ir granulomų pleuros bioplate [1, 2, 19].

Tuberkuliozinį pleuritą reikia įtarti, jei pleuros skysčio eksudate vyrauja limfocitai (daugiau kaip 50 proc. visų leukocitų), nesvarbu, ar tuberkulino mėginys teigiamas ar neigiamas [1, 8, 9]. Neutrofilai yra pirmoji ląstelė, kuri sureaguoja į TM antigeną, tačiau po 7 parų pleuros skystyje jau vyrauja limfocitai [1].

Skreplių pasėliai būna teigiami 30–50 proc. ligonių, sergančių plaučių ir pleuros TB, bet tik 4 proc. – sergančių izoliuotu tuberkulioziniu pleuritu. Apie 50 proc. atvejų pleuros TB pasireiškia kaip pirminė liga be kitų organų pažeidimo. Skysčio pleuroje dažniausiai atsiranda dėl padidėjusio jautrumo TM baltymams. Pačių bakterijų pleuros skystyje nustatoma retai, dėl to pleuros skysčio ir biopato pasėlis daugeliu atvejų būna neigiamas [1].

Pleuros TB diagnozuoti pradėta ieškoti naujų metodų. **Polimerazės grandininės reakcijos** (PGR) tyrimas atliekamas greitai. Metodo jautrumas naudojant įvairias genomines sekas yra 20–81 proc., o specifškumas 78–100 proc. Kadangi PGR tyrimo metodika sudėtinga, klinikinėje praktikoje jis taikomas retai [1]. Antimikobakterinių antikūnų nustatymas pleuros skystyje nepakankamai jautrus ir specifškas tyrimas, todėl TB diagnozuoti nerekomenduojamas [1, 20].

Siekiant anksti diagnozuoti pleuros TB, pradėti tirti **biocheminiai žymenys**: pleuros skysčio adenozezaminazės (ADA) aktyvumas, interferonas gama (INF γ) ir lizocimas [1, 2].

Literatūros duomenimis, tirtų ADA jautrumas tuberkuliozinio pleurito atvejais yra 91–100 proc., o specifškumas – 81–94 proc. Teigiamo ir neigiamo rezultato prognozinė vertė – atitinkamai 84–93 proc. ir 89–100 proc. 5,7 proc. atvejų nustatomi klaidingai teigiami rezultatai dėl plaučių vėžio, limfomos, plaučių uždegimo, pleuros empiemos, mezotelios, reumatooidinio artrito, sisteminės raudonosios vilkligės [15, 21].

Nors ADA-2 aktyvumo pleuros skystyje tyrimas yra jautrus (99 proc.) ir specifškas (93 proc.) diagnozuojant tuberkuliozinį pleuritą, L. Valdes su bendradarbiais, išnagrinę 350 tuberkuliozinių pleurito atvejų, nenustatė statistiškai reikšmingai skirtumo tarp ADA-2 ir bendrojo ADA aktyvumo, todėl ADA-2 aktyvumo tyrimas pleuros skystyje neprigijo klinikinėje praktikoje [1, 15, 21].

Daugelio tyrėjų nuomone, pleuros skysčio tyrimas BACTEC metodu šiuo metu yra jautriausias ir greičiausias pleuros skysčio TM kultūrų auginimo metodas [1]. Mūsų duomenimis, pleuros skysčio mikrobiologinis tyrimas BACTEC metodu (45 proc.) buvo jautresnis diagnozuojant tuberkuliozinį pleuritą nei tepinėlis, dažytas Cylio-Nilseno būdu (4,5 proc.) ($p < 0,05$). Nors pleuros skysčio tepinėlio, dažyto Cylio-Nilseno būdu, tyrimas yra greitas, tačiau mažai jautrus, o neigiamas tyrimo rezultatas nepaneigia pleuros TB [8]. Pleuros skysčio tyrimas BACTEC metodu nėra greitas (vidutiniškai 11 dienų), tačiau padeda ne tik diagnozuoti TB, bet ir, išskyrus grynąsias TM kultūras, nustatyti jautrumą vaistams nuo TB [8]. Tai yra svarbu, nes Lietuva pagal vaistams atsparios TB paplitimą yra viena pirmaujančių pasaulyje. Pirminis TM atsparumas vaistams Lietuvoje

siekia 24,4 proc., o ižytas gydytų ligonių grupėje – 32,4 proc. [22]. Kai TB diagnozuoti taikomas tik pleuros skysčio ADA aktyvumo tyrimas, ligoniams, sergantiems vaistams atsparia TB, iškyla potenciali grėsmė, kad nežinant TM jautrumo vaistams rezultatų jie gali būti gydomi netinkamai. Taigi pleuros skysčio ADA aktyvumo tyrimas negali pakeisti pleuros skysčio pasėlių [8].

Pleuros biopsija ir bioptato tyrimų įvertinimas

Adatinė pasieninės pleuros biopsija pirmą kartą aprašyta 1955 metais ir dažniausiai buvo taikoma diagnozuojant tuberkuliozinę pleuritą [1]. Iš pradžių pleuros bioptato audiniai naudoti tik histologiniam tyrimui ir jautrumas diagnozuojant tuberkuliozinę pleuritą buvo 40–80 proc. [1, 2]. Vėliau auginant pasieninės pleuros bioptato pasėlius ir atliekant histologinį tyrimą pasiektas 86–95 proc. diagnostinis jautrumas [15, 19]. Mūsų duomenimis, adatinės pasieninės pleuros biopsijos tyrimo jautrumas tuberkuliozės atveju – 45 proc. Be to, pleuros bioptato histologinis tyrimas (specifinė granuloma) buvo jautresnis metodas nei pleuros bioptato pasėliai Liovenšteino-Jenseno terpėje [23]. Derinant pleuros skysčio mikrobiologinį ir pasieninės pleuros adatinės biopsijos tyrimą diagnostinis jautrumas diagnozuojant tuberkuliozinę pleuritą yra 95,45 proc. [8].

Neoplazinis pleuritas diagnozuojamas nustatius naviko ląsteles pleuros skystyje ar navikinį audinį pleuros bioptate. Pleuros skysčio citologinio tyrimo jautrumas diagnozuojant neoplazinį pleuritą svyruoja nuo 40 iki 90 proc., vidurkis – apie 62 proc. [1, 2, 4, 14]. Daugelis ekspertų pritaria, kad jei pradinis pleuros skysčio citologinis tyrimas yra neigiamas, ypač įtariant neoplaziją, reikia atlikti pasieninės pleuros biopsiją [1, 23].

Pleuros skysčio citologinis tyrimas yra jautresnis tyrimo metodas nei pasieninės pleuros biopsija [2, 4]. Pastarosios diagnostinis jautrumas didėja progresuojant ligai. Be to, darant „aklą“ adatinę pasieninės pleuros biopsiją galima nepataikyti į naviko pažeistą pleuros vietą, svarbu ir procedūros atlikėjo patirtis [2, 4]. Šonkaulinės (pasieninės) pleuros biopsijos diagnostinis jautrumas yra nuo 39 iki 75 proc., vidurkis – apie 45 proc. [2, 4, 23].

Derinant pasieninės pleuros biopsiją su citologiniu pleuros skysčio tyrimu pasiekiamas geresnis rezultatas nei taikant abu metodus atskirai. Atlikę perspektyvų tyrimą, U. B. Prakash ir H. M. Reiman [2] nustatė, kad pleuros skysčio citologiniu tyrimu neoplazija patvirtinta 57,6 proc. tiriamųjų, adatine pasienine pleuros biopsija – 43 proc., o derinant abu tyrimo metodus – 64,7 proc. tiriamųjų.

Neoplazinės pleuros mezoteliomos atveju pasieninės pleuros adatiniai bioptatai būna gan nedideli ir dažniausiai nepakankami imunohistocheminiam tyrimui, elektroninei mikroskopijai [17, 24].

Torakoskopija ir torakotomija

Kaip kito diagnostinės torakoskopijos indikacijos, matyti iš 2 lentelės.

Torakoskopijos jautrumas diagnozuojant neoplaziją ir TB yra apie 98 proc., o specifiskumas – 100 proc. [2, 24]. Tačiau torakoskopija – invazinis tyrimo metodas, dažniausiai ji atliekama sukėlus bendrąją nejautrą, be to, ir pati aparatūra yra gan brangi, o mirtingumas, susijęs su torakoskopija, – 0,01–0,24 proc.

Manome, kad torakoskopija darytina, kai įtariamas neoplazinis pleuritas, o pleuros skysčio citologinis tyrimas ir pasieninės pleuros adatinio bioptato histologinis tyrimas yra neigiamas, taip pat įtariant pleuros mezoteliomą. Tuberkulioziniam pleuritui diagnozuoti paprastai pakanka pleuros skysčio mikrobiologinio tyrimo ir (ar) pasieninės pleuros adatinio bioptato histologinio ir (ar) mikrobiologinio tyrimo, todėl torakoskopiją tikslingai atlikti tik labai retais atvejais [8, 23].

2 lentelė. TORAKOSKOPIJOS INDIKACIJOS TRIMIS LAIKOTARPIAIS (HECKESHORN PLAUCIŲ LIGŲ KLINKA, BERLYNAS) [1]

Indikacija	1971–1979 m. (n = 1625), proc.	1980–1988 m. (n = 1519), proc.	1995–1997 m. (n = 575), proc.
Pleuros skystis	48	74	92,5
Neoplazija	39	48	66
Tuberkuliozė	24	14	8
Kitos	37	38	28

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PLEURISY

Rolandas Zablockis

Clinic of Pulmonology and Radiology
Vilnius University

Key words: pleura, pleural fluid, pleurisy, tuberculosis, neoplasia.

Summary. The most frequent causes of pleural effusion are reviewed in this article. Possibilities of differential diagnostics of imaging methods, pleural fluid and pleural biopsy specimens examinations are discussed.

LITERATŪRA

1. Light R.W. (Eds.) **Pleural diseases** // Williams & Wilkins, Philadelphia. 2001. P. 413.
2. Loddenkemper R., Antony V.B. **Pleural diseases** // European Respiratory Monograph. 2002. Vol.7. N22. P.326.
3. Peek G.J., Moros S., Cooper G. **Clinical review the pleural cavity** // B.M.J. 2000. Vol.320. P.1318-1321.
4. **Management of malignant pleural effusions** This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS board of directors // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2000. Vol.162. P.1987-2001.
5. Zablockis R., Rubavičiūtė R., Valantinas J., Danila E. **Pleuros skysčio ultragarsinio tyrimo reikšmė** // Laboratorinė medicina. 2002.1(13).13-17.
6. Hierholzer J., Luo L., Bitter R.C., Stroszczyński C., et al. **MRI and CT in the differential diagnosis of pleural disease** // Chest. 2000. Vol.118. P.604-609.
7. Jimenez J.A., Charterina S.A., Paya J.S., Latorre F.F., Sanchez S.G., Llorens M.L. **Evaluation of CT findings for diagnosis of pleural effusions** // European Radiology. 2000. Vol.10. N4. P.681-690.
8. Zablockis R. **Pleuros skysčio tyrimo metodų diagnostinė vertė** // Daktaro disertacija. Vilniaus universitetas, 2003.
9. Zablockis R., Nargėla R. **Pleuros skysčio citologinio tyrimo diagnostinė reikšmė** // Medicina. 2002.38(12).1171-1178.
10. Zablockis R., Vitkus D. **Ligth'o kriterijų ir kraujo serumo-pleuros skysčio albumino gradiento reikšmė pleuros skysčio transudato ir eksudato diagnostikai** // Vaikų pulmonologija ir alergologija. 2001. 4(1-2). P.1245-1248.
12. Light R.W. **Tumor markers in undiagnosed pleural effusions** // Chest 2004. 126. P.1721-1722.
13. Porcel J.M.; Vives M.; Esquerda A., et al. **Panel of Tumor Markers (carcinoembryonic antigen, cancer antigen 125, carbohydrate antigen 15–3, and cytokeratin 19 fragments) in pleural fluid for the differential diagnosis of benign and malignant effusions** // Chest 2004. 126. P.1757–1763.

Kiti literatūros šaltiniai – redakcijoje.

CISTINĖS FIBROZĖS PROGNOZEI ĮTAKOS TURINTYS VEIKSNIAI

Dr. Iveta Skurvydienė

Tauragės apskrities ligoninė

REIKŠMINIAI ŽODŽIAI: cistinė fibrozė, CFTR geno mutacijos, atrankinė naujagimių patikra, imunoreaktyvusis tripsinogenas, diagnozė, prognozė.

SANTRAUKA. Cistinė fibrozė – dažniausia paveldima baltosios rasės žmonių liga, kuriai būdingas nuolatinis progresavimas ir didelis mirštamumas nuo plaučių ir kasos funkcijos nepakankamumo. Šiuo metu žinoma daugiau kaip 1300 cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatoriaus geno mutacijų. Straipsnyje aptariami 2000–2007 m. paskelbti ilgalaikės pacientų, sergančių cistine fibroze, stebėsenos duomenys ir nustatyti veiksniai, turintys įtakos ligos eigai ir prognozei. Plačiau aptariama naujagimių atrankinės patikros ir ligos genotipo įtaka ligos progresavimui ir gyvenimo trukmei.

CISTINĖ FIBROZĖS PATOGENEZĖ IR EPIDEMIOLOGIJA

Cistinė fibrozė – dažniausia paveldima baltosios rasės žmonių liga. Paveldėjimo būdas – autosominis recesyvinis. Vaiko liga paprastai būna didelis netikėtumas sveikiems tėvams. CFTR (cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatoriaus) geno mutacijos turėtojai yra abu sergančio vaiko sveiki tėvai. Kiekvieno jų 7-oje chromosomoje yra bent viena geno mutacija. Cistinę fibrozę paveldėjęs vaikas savo 7-oje chromosomoje turi bent dvi iš abiejų tėvų gautas geno mutacijas. CFTR geno mutacijų turėtojų šeimoje gali gimti sveiki vaikai – jie bus arba CFTR geno mutacijų turėtojai (50 proc.), arba CFTR mutacijų neturintys vaikai (25 proc.). JAV, Kanadoje, Australijoje, kai kuriose Europos ir Azijos šalyse, kuriose vykdomas CFTR geno mutacijų turėtojų atrankinis tyrimas, dar iki planuojamo nėštumo tiriama abiejų būsimų tėvų seilių ar burnos epitelio ląstelių DNR. Išsirtinti CFTR geno mutacijas raginami tie žmonės, kurių broliams, seserims, kitiems giminaičiams buvo diagnozuota cistinė fibrozė.

CFTR geno mutacijų turėtojų atrankinis tyrimas Lietuvoje neatliekamas, pacientų kraujo ląstelių DNR tiriama tais atvejais, kai jiems reikia patvirtinti cistinės fibrozės diagnozę.

Šiuo metu žinoma daugiau kaip 1300 CFTR geno mutacijų [1]. Jos yra suskirstytos į 5 klases pagal poveikį CFTR baltymo sintezei. „Sunkios“ mutacijos sukelia ryškius CFTR baltymo ilgio ar struktūros pokyčius, dėl kurių CFTR baltymas nepatenka į savo „darbo vietą“ – kvėpavimo takų, kasos ir sėklinių latakėlių epitelio ląsteles (1, 2, 3 klasės). Vadinamosios lengvos mutacijos (4 ir 5 klasės) dažniausiai lemia nedidelius CFTR baltymo struktūros pokyčius, todėl nesutrikdo jo sintezės ir pernašos į „darbo vietą“ [1]. CFTR baltymas yra svarbus natrio, chloro jonų ir vandens judėjimui per epitelio ląstelės membraną. Jei CFTR baltymo nėra ten, kur jo turėtų būti, arba jis negali tinkamai funkcionuoti, epitelio ląstelėse sutrinka

natrio ir chloro jonų pernaša. Epitelio gaminamose gleivėse sumažėjus vandens, jos tampa klampios ir užkemša smulkiuosius kvėpavimo takus, kasos, sėklinius latakėlius. Dėl to pasireiškia ligos klinikiniai požymiai. Sergant cistine fibroze būdingas varginantis, nepraeinantis sausas kosulys, vėliau – ūminės kvėpavimo takų infekcinės ligos. Kartojantis kvėpavimo takų infekcijoms, juos kolonizuoja tipiški šios ligai patogeniniai mikroorganizmai: *S. aureus*, *H. influenzae*, *Ps. aeruginosa*. Jie palaiko nuolatinį uždegimą plaučiuose ir ančiuose, sukelia plaučių struktūros pokyčius: bronhektazes, emfizemą ir plaučių fibrozę, dėl kurių sutrinka kvėpavimo funkcija. Gleivėms užkimšus kasos latakėlius, kasos gaminami fermentai nepasiekia plonųjų žarnų, todėl sutrinka maisto medžiagų virškinimas, kliniškai pasireiškiantis viduriavimu riebiomis išmatomis (steatorėja), blogu svorio ir ūgio augimu, riebaluose tirpių vitaminų A, D, E ir K stygiaus požymiais. Lytiškai subrendę vyrai, sergantys cistine fibroze, būna nevaisingi dėl sėklinių latakėlių obstrukcijos ir degeneracijos.

CFTR genotipas susiformuoja intrauteriniui laikotarpiu, todėl ligos požymių gali atsirasti dar vaisiui. Apie 15–20 proc. pirmųjų parų naujagimių pasireiškia žarnų nepraeinamumas dėl tiršto mekonijaus. Šis klinikinis ligos požymis siejamas su ankstyvu mirštamumu ir blogesne operuotų ligonių gyvenimo prognoze [1].

Daug gyventojų turinčiose šalyse, tokiose kaip JAV, kur kasmet gimsta apie 1 000 cistine fibroze sergančių vaikų, gyvena apie 30 tūkst. ja sergančių ligonių [1]. Lietuvoje kasmet gimsta vidutiniškai 5 cistine fibroze sergantys vaikai. Šiuo metu Lietuvoje gyvena apie 30 vaikų ir apie 10 suaugusiųjų, sergančių cistine fibroze. JAV cistine fibroze sergantys ligoniai vidutiniškai išgyvena apie 32 metus [1, 3], Lietuvoje – apie 16 metų.

Cistinė fibrozė dabar diagnozuojama anksti – iki 6 mėn. amžiaus, tačiau apie 10 proc. atvejų liga gali būti diagnozuojama suaugusiesiems [2]. JAV, Kanadoje, Australijoje, kai kuriose Europos ir Azijos šalyse cistinės fibrozės diagnozė nustatoma iki pasireiškiant klinikiniams požy-

miams. Ten, kur nevykdoma atrankinė įgimtų ligų patikra naujagimiams, cistinės fibrozės diagnozė nustatoma vaikui susirgus, dažniausiai iki 3 metų [1]. Kadangi cistinė fibrozė yra progresuojanti lėtinė liga, gydoma visą gyvenimą, manoma, kad ankstyva ligos diagnostika ir tinkamo gydymo parinkimas gali sulėtinti ligos progresavimą bei atitolinti komplikacijas, o tai palanku socialiniu ir ekonominiu požiūriu.

CISTINĖS FIBROZĖS DIAGNOZĖS PATVIRTINIMAS

Cistinės fibrozės populiacinė diagnostika pradedama naujagimių atrankinės patikros metu tiriant imunoreaktyviojo tripsinogeno koncentraciją kraujo serume. Padidėjusią koncentraciją turintys pirmosios gyvenimo savaitės naujagimiai atrenkami tirti CFTR genotipą ir prakaitą. Cistinės fibrozės diagnozė iki klinikinių ligos požymių atsiradimo gali būti patvirtinta tik nustatius dvi CFTR geno mutacijas. Tuo tikslu tiriama seilių, burnos gleivinės epitelio ląstelių ar kraujo ląstelių DNR (Lietuvoje – tik kraujo ląstelių DNR). Prakaito tyrimas atliekamas visiems naujagimiams, kuriems nustatoma padidėjusi imunoreaktyviojo tripsinogeno koncentracija kraujyje. Cistinės fibrozės diagnozė patvirtinama dviem tyrimais iš eilės (pertrauka tarp jų ne ilgesnė kaip 1 mėn.) nustatius didesnę nei 60 mmol/l chloro jonų koncentraciją, naujagimiams ir kūdikiams iki 4 mėn. – didesnę nei 40 mmol/l. Ribinės chloro jonų koncentracijos praktiškai siejamos su „lengvesnėmis“ CFTR geno mutacijomis [4, 5, 6].

Atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų tyrimų duomenimis, naujagimių atrankinė patikra turėjo įtakos pacientų plaučių ligos eigai. Po naujagimių atrankinio tyrimo nustatytos „sunkios“ mutacijos, kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas ir ankstyvas apsikrėtimas *Ps. aeruginosa* lėmė ilgalaikę plaučių ligos prognozę [7]. Išlaidos cistinei fibrozei diagnozuoti atrankinio naujagimių tyrimo metu buvo mažesnės nei diagnozuojant ligą pagal klinikinius požymius [7].

DIAGNOZĖS IR FENOTIPO RYŠYS

Didžiosios Britanijos mokslininkai atliko 26 Europos šalių naujagimių atrankinės patikros programų analizę. Tyrimų centrums buvo išsiųsti klausimynai, po to išanalizuoti gauti atsakymai. Paaiškėjo, kad 26 Europos šalių cistinės fibrozės centruose kasmet buvo ištiriama apie 1 mln. 600 tūkst. naujagimių, o cistinė fibrozė diagnozuojama daugiau kaip 400 naujagimių [8].

Praėjusio tūkstantmečio pabaigoje, netrukus po CFTR geno atradimo, buvo stengiamasi susieti ankstyvą cistinės fibrozės diagnozavimą su ilgesnio gyvenimo prognoze. 1995 m. olandų mokslininkai [9] atliko tris naujagimių kohortų tyrimus (n = 19, n = 30, n = 31). Vaikai, kuriems diagnozuota cistinė fibrozė, buvo stebimi 12 metų. Paaiškėjo, kad cistine fibroze sergančių vaikų, kurie pateko į atrankinės patikros programas, ilgesnio gyvenimo tikimybė buvo didesnė, palyginti su bendraamžių, kuriems naujagimių patikros tyrimas netaikytas, o ligos diagnozė nustatyta tik atsiradus klinikinių požymių [9].

Šio tūkstantmečio pradžioje jau paskelbta nemažai didelės apimties ilgalaikių pacientų stebėjimo tyrimų duomenų. Italų mokslininkai atliko 16 m. ir 26 m. trukmės 475 pacientų stebėjimo tyrimus. Jie nustatė, kad pacientai, kuriems cistinė fibrozė buvo diagnozuota naujagimių patikros metu, gyveno ilgiau ir buvo geresnės mitybos būklės nei pacientai, kuriems ligos diagnozė nustatyta atsiradus mekonijinio žarnų nepraeinamumo ar kasos nepakankamumo požymių [10].

JAV Viskonsino valstijoje atliktais klinikiniais tyrimais [11, 12] buvo patikslintas cistinės fibrozės dažnumas. Ištyrus 650 341 naujagimį paaiškėjo, kad klasikine cistine fibroze serga vienas iš 4189 naujagimių (Cl jonų koncentracija prakaito didesnė nei 60 mmol/l), o po skaičiavimų – kad vienas iš 3938. Tyrėjų grupė padarė išvadą, kad ligos diagnozės nustatymas atrankinės naujagimių patikros metu lėmė geresnį vaikų augimą ir mitybos būklę po 13 stebėjimo metų, palyginti su pacientais, kuriems liga diagnozuota tik atsiradus klinikinių požymių. Tyrėjų nuomone, naujagimių patikra ir „agresyvi“ dietoterapija, pradėta tik nustatius ligą, padeda išvengti sunkių ir nepataisomų mitybos sutrikimų, kylančių pavėluotai diagnozavus cistinę fibrozę.

Šiuos duomenis patvirtina ir Didžiojoje Britanijoje 2005 m. atliktas tyrimas [3]. Jo metu buvo lyginamos vaikų, sergančių cistine fibroze, duomenų bazės. Nustatyta, kad vaikai, kuriems cistinė fibrozė buvo diagnozuota per naujagimių atrankinę patikrą, sulaukę 6 metų, buvo aukštesni nei kontrolinės grupės vaikai, kuriems cistinė fibrozė diagnozuota atsiradus ligos klinikinių požymių per pirmuosius trejus gyvenimo metus. Kontrolinėje grupėje (n = 950) Northern ir Schwachman-Kulczytzky rodikliai buvo blogesni, o *Ps. aeruginosa* sukeltos plaučių infekcijos atvejų skaičius didesnis nei tiriamojame (n = 184).

Olandų mokslininkų atlikto retrospektyviojo tyrimo duomenimis [13], cistinės fibrozės ankstyvas diagnozavimas naujagimių patikros metu siejasi su geresnės plaučių funkcijos išsilaikymu ilgesnį laiką, o gydymas specializuotuose centruose – su ilgesne pacientų gyvenimo trukme. Tyrėjai rėmėsi 17 m. trukmės stebėjimo duomenimis: 24-ųjų pacientų, kuriems cistinė fibrozė diagnozuota per naujagimių atrankinę patikrą (1973–1979 m.), duomenis lygino su 68-ųjų pacientų, kuriems ligos diagnozė nustatyta tais pačiais metais, bet jau atsiradus ligos klinikinių požymių, duomenimis.

GENOTIPAS IR LIGOS RAIŠKA

Pirmieji mokslo darbai, gilinęsi į ligos genotipo ir fenotipo ryšį, buvo išspausdinti paskutiniame praėjusio amžiaus dešimtmetyje. Didžiumai pacientų anksti išryškėja kvėpavimo funkcijos sutrikimas. Manoma, kad kasos funkciją išsaugoti padeda viena lengvoji CFTR geno mutacija [14]. 1, 2, 3 CFTR geno mutacijos siejamos su labai silpna chloro jonų kanalų funkcija ir kasos nepakankamumu, o 4 ir 5 klasės mutacijos – su lengvesne ligos eiga ir pakankama kasos funkcija. Yra duomenų apie modifikuojančiųjų genų vaidmenį, formuojantis ligos fenotipui [15]. CFTR genas kartu su dviem ar daugiau modifikuojančiųjų genų yra žarnų obstrukciją lemiantys veiksniai naujagimiams,

sergantiems cistine fibroze (lokalizacija – chromosomose 4q35.1, 8p23.1, 11q25). Modifikuojantieji genai, esantys chromosomose 20p11.22 ir 21q22.3, apsaugo cistine fibroze sergančius naujagimius nuo žarnų obstrukcijos mekonijumi. Vyresniame amžiuje pasireiškianti žarnų obstrukcija dažniausiai įvyksta ne dėl genetinių priežasčių.

Du paskutinius dešimtmečius mokslininkai tyrinėja cistinės fibrozės genotipo prognozinę reikšmę. Žinoma, kad kai kurių CFTR geno mutacijų atvejais būna mažesnis mirštamumas.

JAV 1993–2002 m. buvo ištirtas 15 651 paciento, sergančio cistine fibroze, genotipas [16]. Pacientai buvo suskirstyti į didelės ir mažos rizikos CFTR genotipų grupes pagal ryškius gyvenimo trukmės ir vidutinio amžiaus skirtumus mirties metu. Didelę mirštamumo riziką lemiantys CFTR genotipai buvo siejami su kasos nepakankamumu, *Ps. aeruginosa* kolonija kvėpavimo takuose, blogesne plaučių funkcija ir bloga mitybos būkle. Išanalizavus 1672 mirusių pacientų duomenis, paaiškėjo, kad didesnės mirštamumo rizikos CFTR genotipo grupėje vidutinis mirusiųjų amžius buvo 24,2 m., o mažos mirštamumo rizikos CFTR genotipo grupėje – 37,6 m. ($p < 0,001$). Prancūzų mokslininkų duomenimis [17], įvairiuose šalies regionuose nustatyti skirtingi vyraujantys CFTR genotipai. Tyrėjai siūlo kaupti duomenis apie retų CFTR geno mutacijų paplitimą regionuose, kad būtų galima geriau atpažinti tiems regionams būdingus cistinės fibrozės fenotipus ir laiku pradėti gydyti pacientus.

Europos cistinės fibrozės epidemiologinio registro duomenimis [18], gautais ištyrus 11 749 pacientus, iš kurių 8 963 genotipas buvo patvirtintas (76 proc.), 4-os klasės CFTR geno mutacijos nulemta plaučių liga buvo lengvesnė, o plaučių pažeidimas – mažesnis. Šių pacientų plaučius *Ps. aeruginosa* kolonizavo vėlai, o daugeliui kasos egzokrininė funkcija išliko, jiems rečiau diagnozuotas cukrinis diabetas ir kepenų pažeidimai.

Plaučių liga sergant cistine fibroze siejama su sunkiomis CFTR geno mutacijomis [19]. Dvi sunkios mutacijos buvo vienintelis nepriklausomas galutinės stadijos kvėpavimo nepakankamumo prognozinis rodiklis. Vokiečių mokslininkų duomenimis [20], gautais ištyrus 3 298 vyresnius nei 2 metų pacientus, tarp mitybos būklės, plaučių funkcijos ir klinikinės ligos eigos yra glaudus ryšys.

Geresnės plaučių funkcijos išsilaikymas buvo susijęs su normaliu kūno svoriu ir *Ps. aeruginosa* nebuvimu plaučiuose.

JAV atlikto epidemiologinio tyrimo duomenimis [21], gautais ištyrus 319 6–8 m. vaikų, sergančių cistine fibroze, geresnė plaučių funkcija (FEV_1) buvo tų ligonių, kurių kūno svoris ar jo prieaugis buvo didesni. Tyrėjų nuomone, mitybos pagerinimas ir subalansavimas, siekiant užtikrinti augimo poreikius, pagerina šių vaikų kvėpavimo funkcijos rodiklius (FEV_1).

JAV atlikus retrospektyvų tyrimą [22], kurio metu išanalizuoti 968 vaikų (5–8 m.), sergančių cistine fibroze, antropometriniai, kasos egzokrininės funkcijos ir FEV_1 rodikliai, paaiškėjo, kad augimas, mitybos būklė ir plaučių funkcija nėra stabilūs laikotarpiu prieš lytinį brendimą, kai kasos funkcija nepakankama. Reikšmingi augimo skirtumai, priklausomi nuo lyties, atsiranda iki lytinio brendimo pradžios. Augimas ir mitybos būklė siejami su FEV_1 pokyčiais, todėl manoma, kad mitybos pagerinimas galėtų sulėtinti plaučių funkcijos blogėjimą.

Žinoma, kad 1 ir 2 klasės CFTR geno mutacijos yra susijusios su kasos nepakankamumu, pasireiškiančiu pirmaisiais ligonio gyvenimo mėnesiais. Lenkų mokslininkai [23] siūlo kūdikių, kuriems cistinė fibrozė jau nustatyta ar tik įtariama, išmatose kuo anksčiau tirti kasos elastazės-1 koncentraciją (> 200 mcg/g).

Šiuo metu rekomenduojamos sutartinės cistinės fibrozės gydymo schemas ir taisyklės dar neteikia vilčių išgydyti ligonius – jos skirtos sulėtinti ligos progresavimą. Pasaulyje padaugėjo suaugusių pacientų ir vaikų, sergančių cistine fibroze, kuriuos gydant tenka svarstyti organų transplantacijos (kepenų, plaučių ir širdies) pasirinkimo laiką ir pagrįstumą.

Vis dėlto jau antrą dešimtmetį jungtinės genų inžinerių ir molekulinės biologijos bei farmacijos specialistų pajėgos kuria naujus medikamentus, kurių paskirtis – pakeisti „nesveiką“ geną normaliu, „pataisyti“ neveiksmingą CFTR baltymą, kad jis galėtų užtikrinti pakankamą natrio ir chloro jonų pernašą plaučiuose ir kasoje. Šie gydymo metodai ateityje bus taikomi pradinėmis ligos stadijomis, todėl labai svarbu diagnozuoti ligą kuo anksčiau, skirti daugiau dėmesio ir lėšų atrankinei naujagimių patikrai ir CFTR genotipo tyrimams.

LITERATŪRA

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). **Newborn screening for Cystic Fibrosis** // Morbidity and Mortality Weekly Report, October 15, 2004, Vol.53; RR 13:1-36.
- Cystic Fibrosis Foundation. **Living with CF** // Bethesda, MD, 2003.
- Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A; **Steering Committee of the UK Cystic Fibrosis Database** // J Pediatr 2005; 147(3 Suppl): S42-6.
- Farrell PM, Kosciak RE. **Sweat chloride concentrations in infants homozygous or heterozygous for F508 cystic fibrosis** // Pediatrics 1996; 97(4): 524-8.
- Desmarquest P, Feldmann D, Tamalat A, Boule M, Fauroux B, Tournier G, Clement A. **Genotype analysis and phenotypic manifestations of children with intermediate sweat chloride test results** // Chest 2000; 118(6): 1591-7.
- Feldmann D, Courdec R, Audrezet MP, Ferec C, Bienvenu T, Desgeorges M, Claustres M, Mittre H, Blayau M, Bozon D, Malinge MC, Monnier N, Bonnefont JP, Iron A, Bieth E, Dumur V, Clavel C, Cazeneuve C, Girodon E. **CFTR genotypes in patients with normal or borderline sweat chloride levels** // Hum Mutat 2003; 22(4): 340.
- Merelle ME, Nagelkerke AF, Lees CM, Dezateux C. **Newborn screening for cystic fibrosis** // The Cochrane database of Systemic Reviews 2007 Issue 1. <http://www.cochrane.org/reviews/en/ab001402.html>

Kiti literatūros šaltiniai – redakcijoje.

FACTORS INFLUENCING PROGNOSIS OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Iveta Skurvydiene

Taurage district hospital

Key words: cystic fibrosis, CFTR gene mutations, newborn screening, immunoreactive trypsinogen, diagnosis, prognosis.

Summary. Cystic fibrosis is the most common autosomal recessive genetic disease in Caucasian populations. Diagnosis of cystic fibrosis is associated with marked lethality due to inherent progressive deterioration in lung function. On the other hand the vast majority of patients have pancreatic insufficiency that affects nutritional status, slows down growth velocity and contributes to the worsening of lung function. At present up to 1300 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations are described. In this article are discussed recently published data of long-term programs executable worldwide and designed for early diagnostics of cystic fibrosis. A matter of primary interest was prognostic effect of newborn screening and genotype analysis on long-term clinical outcomes and survival of patients with cystic fibrosis.

ATOPINIS DERMATITAS: ŠIUOLAIKINIS POŽIŪRIS

Doc. dr. Palmira Leišytė

KMU Vidaus ligų klinika

REIKŠMINIAI ŽODŽIAI: *atopinis dermatitas, egzema, alergija, diagnostika, odos testai, gydymas.*

SANTRAUKA. Atopinis dermatitas (AD) yra lėtinė odos uždegimo liga, kuriai būdingas pasikartojantis stiprus niežėjimas, nuo amžiaus priklausoma išbėrimų lokalizacija ir tam tikras išbėrimų pobūdis. Daugiau kaip 85 proc. vaikų suserga šia liga iki 5 metų, o pirmaisiais gyvenimo metais – net 60 proc. Suaugus liga prasideda 16,8 proc. pacientų. Iki šiol tebediskutuojama dėl alergijos įtakos atopiniam išbėrimui. Suaugusiuosius labiau veikia įkvepiamieji alergenai, vaikus – maisto alergenai. Alergijai nustatyti dažniausiai atliekami odos dūrio mėginiai, tiriami specifiniai IgE kraujo serume. Pastaraisiais metais išskiriama grupė pacientų, kuriems nustatoma IV tipo sensibilizacija atliekant atopinius lopo mėginius.

Atopinis dermatitas (AD) – lėtinė odos uždegimo liga, kuriai būdingas pasikartojantis stiprus niežėjimas, nuo amžiaus priklausoma išbėrimų lokalizacija ir tam tikras pobūdis [1]. Daugiau kaip 85 proc. vaikų suserga šia liga iki 5 metų amžiaus, o pirmaisiais gyvenimo metais – net 60 proc. [2]. Suaugus liga prasideda tik 16,8 proc. pacientų [3].

DIAGNOSTIKA

AD diagnozuojamas pagal klasikinius J. M. Hanifin ir G. Rajka (1980 m.) kriterijus [4]. AD diagnozuoti būtini trys didieji ir trys mažieji klasikiniai kriterijai.

Didieji diagnostikos kriterijai

- Tipiškos odos pažeidimo vietos:
 - kūdikiams – veidas ir galūnių *tiesiamieji* paviršiai;
 - vyresniems – veidas ir galūnių *lenkiamieji* paviršiai;
- Niežėjimas;
- Lėtinė ligos eiga;
- Gretutinės alerginės ligos anamnezėje;
- Geneologinė anamnezė – alerginės ligos šeimoje.

Mažieji diagnostikos kriterijai

- Odos sausumas;
- Ankstyva ligos pradžia;
- Niežėjimas prakaituojant;
- Baltasis dermografizmas;
- Veido blyškumas/raudonis;
- Periorbitinės raukšlės (Dennie Morgan);
- Cheilitas;
- Paryškėjusios padų ir delnų raukšlės;
- Imlumas odos infekcijoms;
- Baltoji pitiriazė;
- Vilnos ir tirpiklių netoleravimas;
- Maisto netoleravimas;
- Odos imlumas infekcijoms (ypač auksiniam stafilokokui ir herpeso virusui);

- Ūminės I tipo odos reakcijos;
- Padidėjęs IgE kiekis serume;
- Kartotinis konjunktyvitas;
- Polinkis į nespecifinį rankų ir pėdų dermatitą;
- Folikulinė keratozė;
- Aplinkos ir emocinių veiksnių įtaka ligai;
- Oftalmologiniai: keratokonusas, priekinė subkapsulinė katarakta ir kt.

Diagnozuojant sunkumą kyla, kai reikia atskirti įvairias egzemos formas, ypač suaugusiesiems, esant mišrių – atopinės, kontaktinės ir iritacinės – egzemos požymių. Rankų ir pėdų atopinę egzemą reikia skirti nuo delnų ir pėdų žvynelinės, odos grybelinės infekcijos. Tenka AD atskirti ir nuo niežų, kartais – odos T ląstelių limfomos (grybiškos granulomos, *mycosis fungoides*).

Iki šiol tebediskutuojama dėl alergijos įtakos atopiniam išbėrimui, jo kartojimuisi. Suaugusiuosius labiausiai veikia įkvepiamieji alergenai, vaikus – maisto [1]. Atopinis dermatitas vaikystėje laikomas net alergijos maistui simptomu.

Alerginiai tyrimai

Diagnozuojant alergiją maistui atliekami alerginiai odos dūrio mėginiai, tiriami specifiniai IgE kraujo serume, bet auksinis alergijos maistui diagnostavimo standartas yra dvigubai akli maisto provokaciniai mėginiai [14]. Pastaraisiais metais išskiriama grupė pacientų, kuriems nustatoma IV tipo sensibilizacija atliekant atopinius lopo mėginius, bet klinikinę šios sensibilizacijos reikšmę būtina patvirtinti ir provokaciniu mėginiu [5].

Daugelis atopiniu dermatitu sergančių ligonių esti įsijautrinę įkvepiamiesiems alergenams. Jiems kuriuo nors būdu patekus į organizmą, alerginis dermatitas paūmėja. Sensibilizacija nustatoma alerginiais odos dūrio mėginiais, radus specifinių IgE kraujo serume, taip pat atopiniais lopo mėginiais (IV tipo sensibilizacija). Svarbiausi yra namų dulkių erkų, gyvūnų epidermio ir žie-

dadulkių alergenai. Suaugusiesiems itin aktuali alergija namų dulkių erkių alergenams, kuri patvirtinama atopiniais lopo mėginiais, dideliais specifinių IgE serume titrais, alergeno eliminacijos tyrimais. Stengiantis apsaugoti nuo įkvepiamųjų alergenų, ypač kai yra alergija namų dulkių erkėms, odos pažeidimai gali gerokai palengvėti [6, 13].

Atopinis lopo mėginys. Pastarąjį dešimtmetį paskelbta daug publikacijų apie atopinių lopo mėginių reikšmę pagrindžiant IV tipo sensibilizaciją [9, 10, 11, 12]. Atopinis odos lopo mėginys atliekamas su maisto ar įkvepiamaisiais alergenais, galinčiais sukelti su IgE susijusias reakcijas; rezultatas vertinamas po 48–72 val. Šių mėginių biopsinės medžiagos tyrimai rodo esant alergeniui specifinių T limfocitų klonų. Iš pradžių T limfocitams būdinga TH2 pobūdžio sekrecija, o po 48 val. vyrauja TH1 pobūdžio sekrecija, kaip ir esant lėtiniam AD pažeidimams. IgE, prisijungęs prie odos Langerhanso ląstelių Fc receptorių, palengvina alergeno pernašą odos T limfocitams.

Indikacijos atlikti atopinį lopo mėginį:

- Įtariamas įsijautrinimas maisto arba įkvepiamiesiems alergenams, kai nėra specifinių IgE antikūnų, o odos dūrio mėginys (ODM) neigiamas.
- Sunkus ir/arba nuolatinis AD, kai neaiškūs provokuojamieji veiksniai.
- Su IgE susijusi dauginė sensibilizacija, kai neįrodyta klinikinė šių alergenų svarba AD eigai.

Daugeliu AD atvejų būna padidėjusi IgE koncentracija. Tikėtina, kad ji siejasi su ligos sunkumu, mat nustatyta, jog ant epidermio Langerhanso ląstelių paviršiaus yra IgE ir su IgE susijusių struktūrų [7].

Dažnas AD sergantis suaugusysis įsijautrina ir kontaktiniams alergenams – tepalams, vartojamiems dermatitui gydyti. Šio pobūdžio sensibilizaciją taip pat privalu atpažinti ir patvirtinti lopo mėginiais.

Atopijos rizikos požymiai. Net nesant akivaizdžių AD požymių, iš prigimties į alergiją linkusių žmonių odoje yra minimalių, beveik nepastebimų, subtilesnių, tikriausiai genetiškai nulemtų odos pokyčių, kurie itin dažni sergant alerginiu rinitu ir alergine astma: Dennie Morgan raukšlė, Hertoghé požymis, sausa oda, padidėjęs odos jautrumas nespecifiniams dirgikliams. Šių

metų publikacijose teigiama, kad smulkios rausvos dėmės ar tinklinė eritema bei baltos dėmės delnų odoje gali būti pirmas požymis, rodantis atopijos riziką, ypač tais atvejais, kai yra būdinga anamnezė ir daug raukšlių delnuose. Specifinių IgE nustatymas galėtų paremti diagnozę. Paplitęs baltasis dermografizmas, paradoksinė kraujagyslių reakcija į šiluminius dirgiklius dėl polinkio susitraukti esant atopijai – taip pat reikšmingi požymiai, atkreipiantys dėmesį į atopinę prigimtį [8].

GYDYMAS [9, 15]

Gydymo pagrindas – optimali odos priežiūra: reguliarus minkštinamųjų medžiagų vartojimas ir odos drėkinimas, vengimas specifinių (maisto ir įkvepiamųjų alergenų, jei tokia alergija patvirtinta) ir nespecifinių dirgiklių (vilnonių, sintetinių rūbų, netinkamo muilo, karšto vandens).

Minkštinamosios medžiagos pasirenkamos atsižvelgiant į odos tipą, sezoną, klimato sąlygas, paros laiką. Skiriamos vandens aliejinė arba aliejaus vandeninė emulsijos. Minkštinamosios priemonės su polidokanolio mažina niežėjimą, su šlapalu – intensyviai drėkina odą, su salicilo rūgštimi – gydo suragėjimus.

Ūminiam išbėrimui gydyti skiriama gliukokortikoidų kremų ir tepalų, lengvas ir vidutinio sunkumo atopinis dermatitas gali būti gydomas vietinio poveikio kalcineurino inhibitoriais, pasižyminčiais imunomoduliuojamuoju poveikiu, jų skiriama tepti jautrioms odos vietoms (veido, kaklo, tarp odos raukšlių).

Vietinio poveikio antiseptikai (triklozanas, chlorheksidinas) mažina auksinio stafilokoko kolonizaciją odoje, kartu ir AD simptomus (stafilokoko išskiriami toksinai veikia kaip superantigenai). Veiksmingai stafilokoką veikia ir fucidino rūgšties kremas (2 savaičių kursas). Suaugusiųjų atopiniam dermatitui gydyti taikoma fototerapija. Neseniai atliktu daugiacentriu atsitiktinių imčių tyrimu nustatytas nuo dozės priklausomas specifinės imunoterapijos veiksmingumas gydant atopinį dermatitą, kai yra įsijautrinimas namų dulkių erkėms [16]. Antihistamininiai vaistai padeda nuslopinti niežulį. Sunkiais atvejais, ligai paūmėjus gydoma kursu geriamųjų gliukokortikoidų, ciklosporinu A, azatioprinu, infekcijai išplitus – sisteminiais antibiotikais, preparatais nuo grybelio.

LITERATŪRA

1. Zuberbier T, Worm M. **Allergies and the skin, an interdisciplinary approach in GA2LEN and EAACI activities** // *Allergy* 2006;61:1373-1376
2. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer M.J, Jaron AG. **The prevalence of childhood atopic eczema in a general population** // *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:35-9.
3. Ozkaya E. **Adult-onset atopic dermatitis** // *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:579-82.
4. Ėmužytė R, Dubakienė R, Kuzminskienė R ir kt. **Atopinio dermatito diagnostika ir gydymas. Mokomoji metodinė medžiaga (sutarimas)** // *Alerginės odos ligos: dabartis ir perspektyvos*. Vilnius, 2004. 41-55.
5. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B et al. **EAACI/GA2LEN Position paper: present status of the atopy patch test** // *Allergy* 2006;61:1377-1384.
6. Tan B, Weald D, Strickland I et al. **Double-blind controlled trial of effect of house-dust mite allergen avoidance on atopic dermatitis** // *Lancet* 1996; 347: 15-18.
7. Laske N, Niggemann B. **Does the severity of AD correlate with serum IgE levels?** // *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15:86-88.

ATOPIC DERMATITIS, ECZEMA, ALLERGY, DIAGNOSIS, SKIN TESTS, TREATMENT

Palmira Leišytė

Clinic of Internal Diseases
Kaunas University of Medicine

Key words: atopic dermatitis, eczema, allergy, diagnosis, skin tests, treatment.

Summary. Atopic dermatitis is a chronic pruritic inflammatory skin disease with typical pattern of eruption, which varies with age (1). AD occurs during the first year of life in 60% and before the age of 5 years in at least 85% of affected children (2). In adults with atopic dermatitis, only 16,8% had onset after adolescence. Sensitization to different allergens is often seen in patients with AD, but the role of allergy is a target for discussion. Food allergens are more important in children, inhalant allergens – in adults. Skin prick tests, measurement of serum specific IgE are used to diagnose a true IgE-mediated sensitization. The atopy patch test is of interest for the diagnosis of some patients.

Kiti literatūros šaltiniai – redakcijoje.

INFEKCIJOS IR ANTIBIOTIKŲ REIKŠMĖ SUSIRGIMUI ASTMA BEI ASTMOS GYDYMUI

Dr. Vilija Bubnaitienė

KMU Vaikų ligų klinika

REIKŠMINIAI ŽODŽIAI: *astma, kvėpavimo takų infekcijos, antibiotikai.*

SANTRAUKA. Astmos ir kitų atopinių ligų paplitimas per pastaruosius 3 dešimtmečius grėsmingai padidėjo visame pasaulyje. Kita pasaulinė visuomenės sveikatos problema – vis dažnesnis nereikalingas antibiotikų skyrimas, ypač vaikams, vėrusinėms ar nereikšmingoms bakterinėms ligoms gydyti. Vis daugėja tyrimais pagrįstų įrodymų, kad sergamumas astma ir kitomis atopinėmis ligomis didėja dėl per dažno antibiotikų vartojimo ir mažėjančio mikrobinių antigenų stimuliuojamo poveikio bręstančiai imuninei sistemai, reikalingo, kad susiformuotų neatopinis Th1 tipo atsakas, ypač pirmaisiais gyvenimo metais. Kvėpavimo takų infekcija, ypač bakterinė, pirmaisiais gyvenimo metais padedanti subrandinti vaiko imuninę sistemą ir apsaugoti nuo astmos, vėliau gali tapti susirgimo astma priežastimi arba sukelti astmos paūmėjimą jau šia liga sergančiam pacientui. Tokiais atvejais būtinas tinkamas antibakterinis gydymas. Vis dėlto antibiotikais astma sergančių pacientų nederėtų gydyti rutiniškai. Antibakterinis gydymas skirtinas tik tiems astma sergantiems pacientams, kuriems pasireiškia klinikinė, biologinė ir/ar radiologinė bakterinės infekcijos požymiai.

IŽANGA

Astma ir kitos alerginės ligos – aktuali visuomenės sveikatos problema visame pasaulyje. Alergija maistui, kuri dažniausiai prasideda kūdikystėje ir kliniškai pasireiškia atopiniu dermatitu, yra pirmasis atopijos ženklas. Ilgainiui įkvėpiamieji alergenai tampa reikšmingesni negu maisto, ir atopiškas vaikas susergera alerginiu rinokonjunktyvitu, alergine astma. Ši natūrali alergijos klinikinių formų eiga vadinama „atopijos maršu“. Epidemiologiniai tyrimai, atlikti per pastaruosius du tris dešimtmečius, rodo, kad atopinių ligų paplitimas padidėjo tiek Vakarų, tiek besivystančiose šalyse. Atopinių ligų paplitimo padidėjimas toks stulbinantis, kad prabilta apie gresiančią alergijos pandemiją. Pavyzdžiui, nuo 1980 iki 1994 m. bendrasis astmos paplitimas JAV išaugo 75 proc., 5–14 m. amžiaus vaikų grupėje – 74 proc., vaikų iki 4 m. amžiaus – 160 proc. [1]. Nors daugiausia akcentuojamas astmos paplitimo didėjimas, bet atopinio dermatito ir alerginio rinito dažnumas taip pat didėja. Naujausiais duomenimis, astma diagnozuota 10 proc. pasaulio vaikų ir 5 proc. suaugusiųjų, atopinis dermatitas – 10–12 proc. pasaulio vaikų ir 0,9 proc. suaugusiųjų, alerginiu rinitu serga nuo 1,4 iki 39,7 proc. įvairių pasaulio šalių gyventojų [2, 3]. Prognozuojama, kad 2010 m. astma sirgs apie 6 proc. visų žemės gyventojų, o 50 proc. iš jų bus jauni, darbingo amžiaus žmonės.

Kita aktuali pasaulinė visuomenės sveikatos problema – vis didėjantis nereikalingas antibiotikų, ypač plataus poveikio, vartojimas virusinėms ar nereikšmingoms bakterinėms ligoms gydyti. Antibiotikai per laikotarpį nuo jų atradimo išgelbėjo daugybę gyvybių. Deja,

grėsmingos netinkamo antibiotikų vartojimo pasekmės, tokios kaip vis didėjantis bakterijų atsparumas; imunosupresija; normalios organizmo mikrofloros pusiausvyros pažeidimas ir dėl to didėjantis imlumas bakterinėms, grybelinėms, virusinėms bei parazitinėms ligoms; superinfekcijos; pakartotinis beveik išnaikintų infekcijų protrūkis verčia naujai pažvelgti į šiuos stebuklingus vaistus. Dar viena nereikalingo antibiotikų vartojimo pasekmė, anot mokslininkų, yra ir didėjantis alerginių ligų paplitimas.

INFEKCIJOS IR ANTIBIOTIKŲ ĮTAKA ASTMOS BEI KITŲ ATOPINIŲ LIGŲ ATsirADIMUI

Atopinės ligos – išsiderinusio imuninio atsako epidemija? Alerginių ligų pandemijos priežastys kol kas nėra visiškai aiškios. Šeiminė alerginių ligų anamnezė – svarbus skatinamasis atopinių ligų veiksnys (genetiniai veiksniai atopinių ligų pasireiškimą lemia 5–75 proc. atvejų), bet genetinė industrinių šalių populiacijos struktūra per pastaruosius du dešimtmečius reikšmingai nepakito, taigi vien genetinų veiksmų įtaka staigaus atopinių ligų plitimo didėjimo paaiškinti negalima.

Keletu tyrimų, atliktų žlugus komunistinei sistemai, nustatyta, kad atopinių ligų paplitimas Rytų ir Vakarų Europoje labai skiriasi. Šienligės, astmos, kvėpavimo takų hiperreaktyvumo ir atopinės sensibilizacijos, vertintos alerginiais odos mėginiais, paplitimas Vakarų Vokietijos 9–11 metų vaikų grupėje buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei Rytų Vokietijos [4]. Reikšmingai didesnis atopinės sensibilizacijos paplitimas buvo nustatytas ir Švedijoje gyvenančių 10–12 metų vaikų

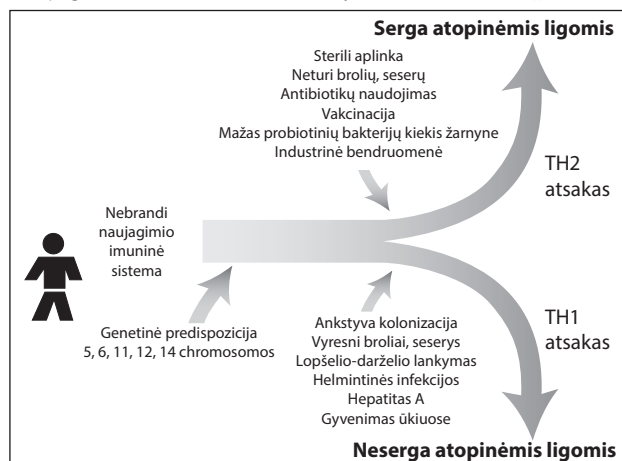
grupėje, palyginti su to paties amžiaus vaikais, gyvenančiais Estijoje ir Lenkijoje [5]. Panašūs skirtumai pastebėti ir lyginant kitas Rytų bloko bei Vakarų šalis. Praėjus keleriems metams, atopinių ligų paplitimas Rytų bloko šalyse ėmė didėti ir beveik susilygino su Vakarų šalių. Šie epidemiologiniai stebėjimai leido daryti prielaidą, jog reikšmingiausi veiksniai atopinėms ligoms plisti buvo urbanizacija ir vakarietiškas gyvenimo būdas, kurių padariniai – maisto ir oro alergenų pagausėjimas aplinkoje, oro taršos padidėjimas, higienos sąlygų pagerėjimas, mažos šeimos, vakcinavimas, vis didėjantis antibiotikų vartojimas ir kt. Viena iš teorijų, aiškinančių atopinių ligų plitimą, sulaukusi daugiausia dėmesio yra „higienos hipotezė“. „Higienos hipotezės“ šalininkai teigia, kad atopinės ligos dažnėja dėl susilpnėjusio mikrobinių antigenų stimuliuojamojo poveikio bręstančiai imuninei sistemai, reikalingo, kad susiformuotų neatopinis Th1 tipo atsakas, – tai pasekmė vis gerėjančių higienos sąlygų, gyvenimo industrinėse bendruomenėse, o ne ūkiuose, dažno vakcinų ir antibiotikų vartojimo (1 pav.) [6].

Th1/IFN- γ tipo imuninis atsakas, lemiantis IgG gamybą ir neutrofilinį uždegimą, dažniausiai nukreiptas prieš intraląstelines patogenus – bakterijas ir virusus. Th2/IL-4 tipo imuninis atsakas, lemiantis alerginių antikūnų – reaginų (IgE, IgG4) sintezę ir eozinofilinį uždegimą, dažniausiai nukreiptas prieš ekstraląstelines patogenus, ypač parazitus, pavyzdžiui, niežų erkes, helmintus, o esant atopijai, t. y. genetiniam polinkiui reaguoti į įprastines aplinkos medžiagas Th2/IL-4 tipo atsaku, dar ir prieš įprastines aplinkos medžiagas, tokias kaip žiedadulkės, dulkės, pelėsiai, epiderminės gyvūnų molekulės.

Mokslininkai mano, kad nuolat veikiant patogenams palaikoma pusiausvyra tarp Th1 ir Th2 tipo imuninio atsako. Išsiderinus šiai sistemai ir išsivyravus vieno tipo atsakui, daugėja tam tikro pobūdžio ligų: vyraujant Th1 tipo atsakui – autoimuninių ligų, o vyraujant Th2 tipo atsakui – alerginių.

TH1 IR TH2 TIPO IMUNINIO ATSAKO STIMULAI

Th1 tipo imuninio atsako stimulai. Tik ką gimusio naujagimio imuninis atsakas yra labiau Th2 tipo. Ma-



1 pav. ATOPINIŲ LIGŲ PAPLITIMO DIDĖJIMO PRIEŽASTYS – „HIGIENOS HIPOTEZĖ“

noma, kad rekurentinės infekcijos, ypač pirmaisiais gyvenimo metais, skatindamos Th1 tipo citokinų gamybą, padeda subręsti T ląsteliniam imuniniam atsakui iki darnaus fenotipo. Galutinė pusiausvyra tarp Th1 ir Th2 fenotipų nusistovi tik 4–5 gyvenimo metais.

Tyrimais, kuriais analizuotas ryšys tarp infekcijų ankstyvuojamuoju gyvenimo periodu ir atopijos rizikos, nustatyta, kad tiek kvėpavimo takų, tiek virškinamojo trakto infekcijos, gali skirtingai prisidėti prie imuninės sistemos subrendimo. Perspektyviaisiais tyrimais, kuriuose dalyvavo vaikai, sergantys patvirtintu RSV bronchiolitu, nustatyta, kad, palyginti su juo nesirgusiais vaikais, per pirmuosius 4 gyvenimo metus kartotiniai švokštimo epizodai esti dažnesni, kvėpavimo funkcija blogėja, kvėpavimo takų reaktyvumas didėja, o tarp bronchiolito kūdikystėje ir atopinės sensibilizacijos mokykliniame amžiuje yra ryšys [7, 8]. Kita vertus, daug epidemiologinių tyrimų rodo, kad kartotinės kitų virusų sukeltos ir bakterinės kvėpavimo takų ligos, persirgtos ankstyvuojamuoju vaikystės laikotarpiu, sumažina atopinių ligų riziką. Perspektyviuoju Tukseno kohortiniu tyrimu nustatyta, kad vaikų, per pirmuosius trejus gyvenimo metus sirgusių kvėpavimo takų liga, pavyzdžiui, tracheobronchitu ar pneumonija, atopinė sensibilizacija ir bendrasis IgE kiekis serume vėliau buvo mažesni [9]. Gvinėjos kohortinio tyrimo, kurio metu stebėti vaikai nuo 0–6 metų iki 18 metų, rezultatai rodo, kad tymais sirgę vaikai perpus rečiau turėjo atopinę sensibilizaciją nei tie, kurie buvo skiepyti ir tymais nesirgę [10]. Japonijoje atlikto tyrimo duomenimis, tarp tuberkulino mėginio reaktyvumo mokykliniame amžiuje ir astmos dažnumo yra atvirkštinis ryšys, o tai rodo, jog skiepijimas BCG vakcina ir teigiama reakcija į tuberkuliną gali apsaugoti nuo susirgimo astma [11].

Itin reikšmingai imuninės sistemos brendimą veikia ir nuo atopinių ligų apsaugo virškinamojo trakto bakterijos ir jų produktai. Svarbi tiek normalių simbiotų (laktobakterijų, bifidobakterijų), tiek patogenų mikrobinė stimuliacija. Nustatyta, kad teigiama serologinė reakcija į vieną ar daugiau mikrobus (*Toxoplasma gondii*, *Helicobacter pylori*, HAV) buvo atvirkščiai susijusi su šienlige, alergine astma ir atopine sensibilizacija [12]. Vis daugėja įrodymų, kad nepatogeninė mikroflora (probiotikai) gali apsaugoti nuo alerginių ligų pasireiškimo. Buvo pastebėta skirtumų tarp alergiškų ir nealergiškų vaikų žarnyno mikrofloros, įskaitant mažesnę kiekį probiotinių bakterijų (bifidobakterijų, laktobakterijų) ir didesnę kiekį patogeninių bakterijų (*S. aureus*, *Clostridium difficile* ir kt.). Nors mechanizmai nėra aiškūs (manoma, kad gramteigiamų virškinamojo trakto bakterijų poveikis bręstančiai imuninei sistemai gali reikštis per Toll tipo receptorių (TLR), pvz.: TLR2, TLR4 ir TLR9, kurie prisideda prie Th2 tipo atsako slopinimo), nustatyta, kad didesnė probiotinių bakterijų kolonija sveiko kūdikio organizme gali skatinti maisto toleravimą ir taip mažinti alerginių ligų riziką. Neseniai įrodyta, kad probiotikų vartojimas paskutinėmis nėštumo savaitėmis ir pirmaisiais 6 gyvenimo mėnesiais statistiškai reikšmingai sumažino riziką susirgti atopiniu dermatitu vienerių ir ketverių metų amžiuje [13].

Th2 tipo imuninio atsako stimulai. Vienas iš vakarietiškos gyvenamosios būsenos bruožų – labai paplitęs antibiotikų vartojimas nereikšmingoms ligoms gydyti. Antibiotikų išrašoma tik atsiradus pirmiesiems kvėpavimo takų ligos simptomams. Mažų vaikų gydymas antibiotikais ne tik sumažina nereikšmingų bakterinių ligų dažnumą, bet ir išderina normalią žarnyno mikroflorą: taip sukuriamas mikroaplinka, kuri yra mažiau efektyvi skatinant Th1 tipo imuninį atsaką. Mažėjant Th1 atsako stimulų, susidaro sąlygos išlikti Th2 tipo atsakui, esančiam gimus. Šią koncepciją patvirtina tyrimai, kuriais nustatyta, kad šalyse, kuriose atopinių ligų paplitimas mažesnis, gyvenančių kūdikių žarnyne vyrauja laktobakterijos, o gyvenančių tose, kur atopinių ligų paplitimas didesnis, – aerobinės gramneigiamos bakterijos ir *S. aureus* [14, 15].

Ryšys tarp antibiotikų vartojimo ir susirgimo astma buvo tiriamas daugelio mokslininkų. Oksfordo bendrosios praktikos klinikose ir kabinetuose atliktu retrospektyviuoju tyrimu, kurio metu buvo peržiūrėtos ambulatorinės kortelės, nustatyta, kad vaikams, gavusiems bet kokių antibiotikų iki dvejų metų, nepriklausomai nuo klinikinių indikacijų, šienligės ir egzemos rizika padvigubėjo; cefalosporinai ir makrolidai buvo susiję su didesne rizika sirgti atopinėms ligoms nei penicilinai [16]. J. H. Droste su kolegomis nustatė, kad astma, šienlige ir egzema statistiškai reikšmingai dažniau sergo vaikai, gydyti antibiotikais pirmaisiais gyvenimo metais ir turėję genetinį polinkį į atopines reakcijas [17]. M. Wjst su kolegomis taip pat nustatė ryšį tarp didėjančio antibiotikų kursų skaičiaus ir didėjančios astmos rizikos [18].

INFEKCIJOS IR ANTIBIOTIKŲ VAIDMUO GYDANT ASTMĄ

Virusų, kiek rečiau bakterijų sukelta kvėpavimo takų liga svarbi ne tik astmos atsiradimui, bet ir eigai. Kaip minėta ankstesniame skyriuje, kvėpavimo takų infekcija, ypač bakterinė, pirmaisiais gyvenimo metais gali padėti subrandinti vaiko imuninę sistemą ir apsaugoti nuo astmos. Tuo tarpu vyresniame amžiuje ji, ypač jei sukėlėjai netipiniai, gali tapti astmos priežastimi arba sukelti jau sergančio astma paciento ligos paūmėjimą (2 pav.). Vis dėlto antibiotikų neturėtų būti skiriama rutiniškai. Antibakterinis gydymas skirtinas tik tiems astma sergantiems pacientams, kuriems yra klinikinių, biologinių ir/ar radiologinių bakterinės infekcijos požymių:

sinusitas, pneumonija ir kt. Daugeliu klinikinių tyrimų nustatyta, kad rutininis astmos paūmėjimų antibakterinis gydymas nėra naudingas, kadangi daugumą astmos paūmėjimų, ypač vaikystėje, sukelia virusinė infekcija. S. L. Johnston su kolegomis, taikydami PCR ir pasėlių metodus, nustatė, kad net 80 proc. švokštimo ar PEF sumažėjimo epizodų 9–11 m. astma sergantiems vaikams sukėlė virusai: rinovirusai (61 proc. atvejų), koronavirusai (16 proc.), influenza virusai (9 proc.), parainfluenza virusai (9 proc.) ir RSV (5 proc.) [19].

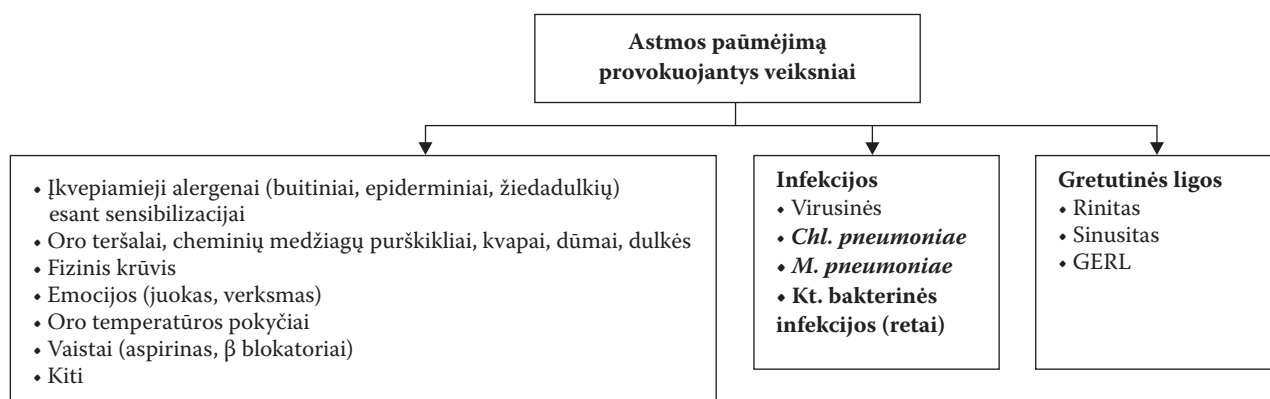
ASTMA IR BAKTERINĖS KVĖPAVIMO TAKŲ INFEKCIJOS

Dažniausiai identifikuojami bakteriniai sukėlėjai astma sergantiems pacientams yra šie: *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* ir *S. aureus* [20]. Reikėtų turėti galvoje, kad astma sergančio paciento viršutiniai kvėpavimo takai gali būti kolonizuoti potencialiai patogeninių bakterijų, todėl bakterinės ligos diagnozę daugeliu atvejų sunkoka patvirtinti neturint kokybiško apatinių kvėpavimo takų pasėlio.

Vis daugėja įrodymų apie tokių netipinių sukėlėjų kaip *C. pneumoniae* ir *M. pneumoniae* sukeltos ūminės infekcijos reikšmę tiek vaikų, tiek suaugusiųjų astmos patogenezėi. Nustatyta, kad ūminės *C. pneumoniae* ir *M. pneumoniae* infekcijos gali ne tik paūminti jau esamos astmos eigą, bet ir skatinti astmos pradžią nepatyrusiems astmos simptomų, bet genetiškai linkusiems ja sirgti asmenims [21, 22].

Jau yra ir netipinių bakterijų sukeltos lėtinės infekcijos įrodymų, nustatyta, kad ji turi įtakos nuolatinės (persistuojančios) astmos patogenezėi paauglystėje bei suaugus. Tiek *C. pneumoniae*, tiek *M. pneumoniae* gali ilgai išlikti kvėpavimo takuose. Ypač daug rašoma apie chlamidijų sukeltą lėtinę ligą audiniuose taikiniuose. Atliktų tyrimų rezultatai rodo, kad egzistuoja ryšys tarp lėtinės netipinių bakterijų sukeltos ligos ir nekontroliuojamos astmos [21, 23, 24]. Be to, nustatyta, kad astma sergantys pacientai šiems netipiniams sukėlėjams imlesni nei astma nesergantys: nuolatinė (persistuojančia) astma sergantiems pacientams statistiškai reikšmingai dažniau patvirtinama lėtinė *C. pneumoniae* ir/ar *M. pneumoniae* infekcija nei astma nesergantiems kontrolinės grupės pacientams [23, 25, 26].

Blogai kontroliuojama astma, nors ir gydoma labai didelėmis inhaliuojamųjų ir geriamųjų steroidų dozė-



2 pav. ASTMOS PAŪMĖJIMĄ PROVOKUOJANTYS VEIKSNIAI

1 lentelė. PATOFIZIOLOGINIŲ MECHANIZMŲ, SUDARANČIŲ SĄLYGAS UŽDEGIMUI PLISTI IŠ VIRŠUTINIŲ KVĖPAVIMO TAKŲ Į APATINIUS IR SKATINTI BRONCHŲ REAKTYVUMO DIDĖJIMĄ SERGANT ASTMA, APIBENDRINIMAS

- Citokinių, uždegimo mediatorių ir chemotaksinių veiksmų plitimas į apatinius kvėpavimo takus sukelia sinobronchinio reflekso mechanizmą (paskunkina ligos eigą, didindami bronchų reaktyvumą ir sukelia bronchospazmą).
- Suaktyvėjusi autonominės nervų sistemos stimuliacija sukelia ūminį bronchospazmą.
- Dėl viršutinių kvėpavimo takų obstrukcijos priverstinis alsavimas pro burną išdžiovina apatinius kvėpavimo takus.
- Ančiuose esanti (ypač lėtinio uždegimo metu) mikroflora gamina toksinus, kurie sukelia dalinę beta adrenerginių receptorių blokadą.
- Sumažėjusi NO koncentracija skatina bronchų reaktyvumo padidėjimą.

mis, – itin opi problema. Tokiais atvejais reikėtų paieškoti lėtinės *C. pneumoniae* ir *M. pneumoniae* infekcijos įrodymų. Jautriausias šių intraląstelių mikroorganizmų nustatymo metodas yra PCR. Serologiniai lėtinės infekcijos kriterijai nėra pakankamai gerai apibrėžti. Laikoma, kad lėtinę infekciją rodo IgG ir IgA klasės antikūnų padidėjimas kartu su lėtinės ligos, pavyzdžiui, lėtinio bronchito ar nuolatinės astmos, simptomais. Nustatyta, kad IgA klasės antikūnų atsiranda reinfekcijos ir lieka lėtinės infekcijos metu.

Buvo iškelta prielaida, kad kortikosteroidų vartojimas astmai gydyti ir gali būti laidas tarp lėtinės *C. pneumoniae* ir *M. pneumoniae* infekcijos bei persistuojančios astmos. Kortikosteroidai skatina imuninį atsaką iš Th1 tipo pereiti į Th2 ir taip gali labai pabloginti netipiniais sukėlėjais užsikrėtusio organizmo gebėjimą sunaikinti intraląstelinis patogenus, kadangi tam reikalingas Th1 tipo imuninis atsakas. Be to, nustatyta, kad kortikosteroidai persistuojančias netipines bakterijas gali iš naujo suaktyvinti ir jos pereina į aktyvaus augimo fazę: taip didėjant prouždegimo citokinių gamybai toliau stiprėja uždegimas astma sergančių ligonių kvėpavimo takuose [27].

Ūminei *M. pneumoniae* infekcijai gydyti rekomenduojamas 7–14 d. makrolidų ar tetraciklinų kursas, jo paprastai ir užtenka. Tuo tarpu ūminė *C. pneumoniae* sukelta kvėpavimo takų infekcija po standartinio 7–14 d. gydymo makrolidais ar tetraciklinais kurso dažnai atsinaujina, todėl jos atvejais rekomenduojamas 3 savaičių nepertraukiamas gydymas makrolidais [28]. Esant lėtinės *C. pneumoniae* infekcijos įrodymų, rekomenduojamas ne trumpesnis kaip 6 savaičių antibakterinis gydymas makrolidais [21].

ASTMA IR SINUSITAS

Apie astmos ir sinusito ryšį kalbama daug metų. Pirmieji tyrimai, rodę esant ryšį tarp viršutinių kvėpavimo takų (nosies, prienosinių sinusų) ir bronchų, buvo atlikti Kratchmer 1870 m. Jis įrodė, kad cheminis kačių ir triušų nosies gleivinės dirginimas gali sukelti bronchospazmą. 1984 m. G. S. Rachelefsky su kolegomis pastebėjo,

kad astma sergantiems vaikams diagnozavus ir išgydžius sinusitą, labai sumažėjo apatinių kvėpavimo takų simptomų ir pagerėjo kvėpavimo funkcija. Vėlesnių tyrimų rezultatai taip pat buvo panašūs, nesvarbu, ar sinusitas gydytas kliniškai ar chirurgiškai [29, 30].

Patofiziologinių mechanizmų, sudarančių sąlygas uždegimui plisti iš viršutinių kvėpavimo takų į apatinius ir skatinti bronchų reaktyvumo didėjimą astma sergantiems pacientams, apibendrinimas pateiktas 1 lentelėje.

Taigi nėra abejonių, kad sinusitas ir astma glaudžiai susijusios ligos. Įvairių epidemiologinių tyrimų duomenimis, sinusitu serga nuo 12 iki 90 proc. astmos ligonių – tad jiems labai svarbu laiku diagnozuoti ir tinkamai antibiotikais gydyti sinusitą.

IŠVADOS

- Tyrimais įrodyta, kad antibiotikų vartojimas pirmaisiais gyvenimo metais gali būti susijęs su didesne alerginių ligų rizika mokykliniame ir vyresniame amžiuje.
- Daugumą švokštimo epizodų ir astmos paūmėjimų vaikystėje sukelia virusinė infekcija, todėl rutininis antibakterinis astmos paūmėjimų gydymas nereikalingas.
- Švokštimas nėra klasikinis nei mikoplazminės, nei chlamidinės kvėpavimo takų infekcijos simptomas, nors ir galimas, be to, *C. pneumoniae* ir *M. pneumoniae* nėra įprasta astmos paūmėjimų priežastis, todėl rutiniškai makrolidų grupės antibiotikų švokščiančiam vaikui skirti nederėtų.
- Su astmos paūmėjimu susijusių bakterinių ligų, tokių kaip *C. pneumoniae* ar *M. pneumoniae* sukelta kvėpavimo takų infekcija, ūminio ar lėtinio sinusito paūmėjimas, atvejais būtinas tinkamas antibakterinis gydymas, todėl jos turėtų būti patvirtintos kliniškai tyrimais.
- Pacientus, kurių astmos simptomai blogai kontroliuojami gydant geriamaisiais ir inhaliuojamaisiais steroidais didelėmis dozėmis, reikėtų nuodugniai iširti dėl *C. pneumoniae* ir *M. pneumoniae* infekcijų.

ROLE OF INFECTIONS AND ANTIBIOTICS IN DEVELOPMENT AND TREATMENT OF ASTHMA

Vilija Bubnaitienė

Clinic of Child Diseases
Kaunas University of Medicine

Key words: *asthma, respiratory tract infections, antibiotics.*

Summary. Over the last 30 years the prevalence of asthma and other atopic diseases has increased threateningly all over the world. Another major public health problem is the increasing unnecessary prescription of antibiotics especially in children for treatment of viral or insignificant bacterial infections. There appears to be more and more supportive evidence that increasing use of antibiotics and reduced exposure to bacterial infections in early childhood may lead to the increasing development of asthma and other atopic diseases. Respiratory infections in early childhood, particularly bacterial infections, may protect against atopy. Later on bacterial infections may actually cause asthma or provoke asthma attacks, so must be adequately treated with antibiotics. Antibiotics for asthma patients must not be prescribed routinely. Antibiotics should be given only to those asthma patients with clinical, biological and/or radiological signs of bacterial infection.

Literatūros šaltiniai – redakcijoje.

ALERGIJA MAISTUI

Ieva Bajoriūnienė

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

REIKŠMINIAI ŽODŽIAI: *padidėjęs jautrumas maistui, alergija maistui, diagnostika, placebo kontroliuojamas dvigubai aklas maisto provokacinis mėginys.*

SANTRAUKA. Alergija maistui – tai neįprasta, arba padidėjusio jautrumo, organizmo imuninės sistemos reakcija į įvairias maisto sudedamąsias dalis. Sergamumas alergija maistui, kaip ir daugeliu kitų alerginių ligų, pastebimai didėja. Alergija maistui pasireiškia klasikiniiais alergijos simptomais, kurie yra labai įvairūs ir pažeidžia daugelį organų: odą, virškinamąjį kanalą, kvėpavimo bei širdies ir kraujagyslių sistemas. Įtarti alergiją maistui lengvai gali kiekvienas, tačiau neretai sunku ją būna atskirti ne tik nuo maisto sukeliamų nealerginių padidėjusio jautrumo reakcijų, bet ir kitų vidaus organų ligų. Diagnostikos metodai: odos mėginiai, specifinių antikūnų tyrimai serume, eliminacijos ir provokacijos mėginiai, padeda tiksliai diagnozuoti alergiją maistui, o tinkamas gydymas leidžia apsaugoti nuo sunkių, net gyvybei pavojingų alerginių reakcijų, taip pat netinkamos mitybos dėl nepagrįstai ribojamų maisto produktų.

PAPLITIMAS

Pastaraisiais dešimtmečiais pastebimai didėja sergamumas alerginėmis ligomis, dažniau diagnozuojama ir alergija maistui. Apklausų duomenys rodo, kad nuo 5 iki 35 proc. suaugusiųjų mano, jog jie ar jų vaikai kenčia nuo alergijos maistui. Tačiau tikrasis šių ligų paplitimas, kaip rodo tyrimų duomenys, yra toks: maistui alergiški 6–8 proc. mažų vaikų ir 1,5–2,5 proc. suaugusiųjų [1–4]. Alergija maistui dažniau nustatoma žmonėms, sergantiems kitomis atopinėmis ligomis: alergija maistui diagnozuojama 33–37 proc. vaikų ir jaunuolių, sergančių vidutinio sunkumo ir sunkiu atopiniu dermatitu, ir apie 6–8 proc. vaikų, sergančių astma [5, 6].

Maistas ir maisto papildai gali sukelti įvairiausių nepageidaujamų reakcijų – tai vadinama padidėjusiu jautrumu maistui. Viena iš šių nepageidaujamų reakcijų yra alergija maistui. Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos (angl. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology, EAACI*) siūlymu, 2001 metais priimta nauja alerginių ligų nomenklatūra [7]. Padidėjęs jautrumas maistui skiriamas į padidėjusį nealerginį jautrumą maistui (anksčiau vadintą maisto netoleravimu) bei alergiją maistui, kai aiškūs imuniniai maisto ar jo papildų sukeltų simptomų atsiradimo mechanizmai. Alergija maistui – tai neįprasta, arba padidėjusio jautrumo, organizmo imuninės sistemos reakcija į įvairias maisto sudedamąsias dalis. Alergija maistui gali būti dvejopa: sukelta imunoglobulino (Ig) E ir sukelta ne IgE. Padidėjusį nealerginį jautrumą maistui lemiančių priežasčių įvairovė labai didelė. Vienos jų susijusios su organizmo ypatybėmis, pavyzdžiui, metabolinėmis ligomis – laktozę hidrolizuojančio fermento laktazės įgimtu ar įgytu nepakankamumu, o kitos – su pakitusiu organizmo atsaku į maiste esančias farmakologiškai veiklias medžiagas, pavyzdžiui: kofeiną, tiraminą, histaminą, bei maisto papildus: tartra-

ziną, benzoinę rūgštį, sulfitus, natūralius salicilatus, esančius vaisiuose, ir kitus. Maisto sukeltos toksinės reakcijos taip pat laikomos nealerginiu padidėjusiu jautrumu maistui.

ETIOLOGIJA

Alergenais gali būti labai įvairūs maisto produktai ir jų sudedamosios dalys. Stipriausi alergenai yra baltymai. Dažniausiai alergizuoja šie maisto produktai: karvės, ožkos pienas, vištos kiaušiniai, kviečiai, žuvis, vėžiagyviai, moliuskai, riešutai, vaisiai, daržovės. Maisto produktai, dažniausiai sukeliantys alergiją vaikams ir suaugusiesiems, skiriasi. Vaikams ją sukelia karvės pienas, kiaušiniai, žemės riešutai, kviečiai, soja, žuvis, suaugusiesiems – žemės ar lazdyno riešutai, žuvis ir vėžiagyviai, švieži vaisiai ir daržovės [8, 9]. Kai kurie augalinės kilmės maisto produktai pagal alergenų struktūrą panašūs į žiedadulkių alergenų (bendri epitopai), taigi gali kilti kryžminė alergija – ji vadinama oralinės alergijos sindromu. Šis sindromas nustatomas daugiau nei pusėi alergija žiedadulkių alergenams sergančių asmenų, jis yra vienas dažniausių suaugusiųjų alergijos maistui požymių [10]. Kryžminės reakcijos galimos tarp beržo žiedadulkių alergenų ir obuolio, kriaušės, slyvos, vyšnios, persiko, abrikoso, nektarino, kivio, morkos, bulvės, pomidoro, pankolio, petražolės, saliero, špinatų, graikinio ar lazdyno riešutų; alksnio žiedadulkių alergenų ir migdolo, lazdyno riešutų, obuolio, kriaušės, persiko, vyšnios, saliero, petražolės; kiečio (pelyno) ir morkos, saliero, kalendros, pankolio, petražolės.

PATOGENEZĖ

Alerginės reakcijos maistui skiriamos į sukeltas IgE ir sukeltas ne IgE. Geriausiai iširtos greitos padidėjusio

jautrumo reakcijos (I tipo pagal P. Gell ir R. Coombs, 1963), kuriose dalyvauja IgE klasės antikūnai, bazofilai ir putliosios ląstelės. Esant paveldėtam organizmo polinkiui gaminti didesnę kiekį specifinių IgE klasės antikūnų prieš įprastines aplinkos medžiagas, gaminasi specifiniai IgE klasės antikūnai ir prieš tam tikrų maisto produktų baltymus – alergenų. Šie antikūnai jungiasi su pakartotinai į organizmą patekusiais antigenais putliųjų ląstelių, kraujotakoje cirkuliuojančių bazofilų ir kitų ląstelių, esančių audiniuose, paviršiuose, sintetiniuose ir išskiriami įvairūs mediatoriai (histaminas), sukeliama audinių pažeidimas. Dažniausi ir geriausiai ištirti alergijos maisto produktams atvejai esti lemiami IgE sukeltos padidėjusio jautrumo imuninės reakcijos. Ne IgE sukeltos imuninės reakcijos (IgG klasės antikūnų, T limfocitų), nors ir nėra taip gerai ištirtos, tačiau, be abejo, labai svarbios [11,12].

KLINIKA

Alergijos maistui klinikiniai simptomai labai įvairūs ir priklauso nuo daugybės veiksnių: maisto produkto alergeno savybių, individualių organizmo ypatybių, alerginės ligos mechanizmo, net nuo aplinkos sąlygų ir organizmo būklės, pavyzdžiui, fizinio krūvio (su maistu susijusi fizinio krūvio anafilaksija).

Alergija maistui pasireiškia klasikiniais alerginių ligų simptomais, kurie yra labai įvairūs pagal trukmę, intensyvumą ir vietą. Alergijos požymių būna įvairiose organų sistemose: odoje, virškinamajame kanale, kvėpavimo, širdies ir kraujagyslių sistemose [13–17].

Klinikiniai simptomai suvalgius tam tikro maisto produkto alergeno gali išryškėti po kelių minučių (su IgE susijusi greita padidėjusio jautrumo imuninė reakcija) ar prabėgus valandoms, jei alerginei reakcijai vykti svarbios T ląstelės. Vienais atvejais simptomai gali būti pavieniai ir neryškūs, kitais – pasireiškia daugelio organų pažeidimo simptomai, kartais net pavojingi gyvybei, kaip antai anafilaksija. Nagrinėjant anafilaksijos priežastis minima, jog daugiau kaip 30 proc. anafilaksijos atvejų lemia maisto produktų alergenai [18–23].

Alergija maistui kinta žmogui augant. Apie 85 proc. vaikų iki 5–10 metų ima toleruoti (susiformuoja klinikinis toleravimas) tokius maisto produktus kaip pienas, kiaušiniai, bet tik 20 proc. – žemės riešutus. Įvairiose amžiaus grupėse klinikinė alergijos maistui raiška esti skirtinga, pavyzdžiui, vaikystėje dažnesnis atopinis dermatitas, o jaunystėje ir suaugus – anafilaksija, dilgėlinė, angioedema, oralinė alergijos sindromas ir kt. Padidėjusio alerginio jautrumo maistui (*arba* alergijos maistui) klinikinė raiška apibūdinama 1 lentelėje.

DIAGNOSTIKA

- Kruopščiai surinkta anamnezė – vienas svarbiausių maisto alergijos diagnostikos metodų. Svarbu išsiaiškinti paveldimumą, naujai atsiradusios ar/ir paūmėjusios alerginės ligos simptomus, jų atsiradimo laiką, trukmę, intensyvumą ir sąsają su alergenu.

Paprastai ligos simptomai išnyksta nevartojant tam tikro maisto produkto ir pasikartoja vėl jį suvalgius. Pravartu visa tai registruoti simptomų dienyne. Pacientams, kuriems alergija maisto produktams pasireiškia ūmine dilgėline ar anafilaksija, simptomų ir maisto produkto ryšys akivaizdus kaip ir pati diagnozė. Pacientams, sergantiems lėtinėmis alerginėmis ligomis, kaip antai atopiniu dermatitu ar astma, sunku nustatyti priežastinį alergeną, todėl būtini papildomi tyrimai. Nemažiau svarbu išsiaiškinti kitas ligas ir būkles (pavyzdžiui, anatominius virškinamojo kanalo nenormalumus, medžiagų apykaitos sutrikimus, kasos nepakankamumą, žarnyno infekcines ar navikines ligas, neimunines padidėjusio jautrumo maistui reakcijas), kurių simptomai panašūs į alergijos maistui simptomus.

- Vaikams ir paaugliams itin svarbu įvertinti fizinę raidą, lytinį brandumą, suaugusiesiems – odą, podinį sluoksnį, raumenis. Alergijos maistui sukeltam malabsorbcijos sindromui būdinga mažėjantis svoris, nuovargis ir bendras silpnumas, vaikams ir paaugliams – raidos sulėtėjimas, o esant ryškiam pažeidimui – maisto medžiagų, vitaminų ir mineralinių medžiagų nepakankamumo simptomai.
- Alerginiai odos dūrio mėginiai su standartizuotais alergenais ir dūrio-dūrio mėginiai su natūraliais maisto alergenais yra svarbūs nustatant IgE sukeltas alergines reakcijas maisto produktams. Teigiami odos dūrio mėginiai rodo, kad yra susidarę specifinių IgE antikūnų prieš tam tikrus maisto alergenų. Odos lopo mėginys padeda diagnozuoti tas maisto alergines ligas, kurių patogenezė – ne IgE sukeltos imuninės reakcijos [24, 25]. Neigiami odos mėginiai nepaneigia alergijos maisto produktams.
- Specifiniai IgE klasės antikūnai įvairiems maisto produktams nustatomi kraujo serume radioalergosorbentiniu (RAST) metodu. Gali būti atliekami ir kiti specifiniai tyrimai, jei yra indikacijų: alergeno sukeltas mediatorių išsilaisvinimas (histamino, triptazės), IgG4 klasės antikūnai, alergeno sužadinta limfocitų stimuliacija.
- Padidėjęs eozinofilų kiekis kraujyje, sekrete ir virškinimo sistemos organų gleivinėje, kaip ir padidėjęs bendrasis imunoglobulino E kiekis, *jei nėra kitų priežasčių*, gali būti laikomas alergijos maisto produktams simptomu.
- Eliminacijos mėginys - įtariamo maisto produkto nevartojant išnyksta alergijos simptomai.
- Maisto provokaciniai mėginiai.

Placebu kontroliuojamas dvigubai aklas maisto provokacinis mėginys (angl. *double-blind, placebo-controlled food challenges, DBPCFC*) yra „auksinis standartas“ diagnozuojant maisto produktų sukeltas alergines ligas, padedantis parinkti tinkamą gydymą ir apsaugoti nuo nereikalingo maisto produktų ribojimo, galinčio sukelti augimo ir raidos sutrikimus. Gali būti daromas ir viengubai aklas ar tiesiog atviras provokacinis mėginys [26, 27].

Indikacijos: patvirtinti konkretaus maisto produk-

1 lentelė. PADIDĖJUSIO ALERGINIO JAUTRUMO MAISTUI (ALERGIJOS MAISTUI) KLINIKINĖ RAIŠKA (adaptuota pagal A. H. Sampson, 2005)

Liga	Mechanizmas	Simptomai	Diagnostika
Oralinės alergijos sindromas	IgE sukeltas	Lūpų, gomurio, liežuvio niežulys, dilgčiojimas ir/ar angioedema, kartais lydimi sunkumo pojūčio krūtinėje ar kitų organų simptomų	Anamnezė, teigiami OM (dūrio-dūrio), ir/ar MPM (teigiami su šviežiais maisto produktais, neigiami su termiškai apdorotais)
Alerginis eozinofilinis ezofagitas	IgE sukeltas ir/ar ne IgE sukeltas	Gastroezofaginis refluksas, pykinimas, vėmimas, protarpinis pilvo skausmas bei padidėjęs dirglumas, miego sutrikimas ir atsako į įprastinį gastroezofaginio reflukso ligos gydymą nebuvimas	Anamnezė, ODM, endoskopija ir biopsija, eliminacinė dieta ir MPM
Alerginis eozinofilinis gastroenteritas	IgE sukeltas ir/ar ne IgE sukeltas	Pasikartojantys pilvo skausmai, dirglumas, ankstyvas sotumo pojūtis, protarpinis pykinimas, svorio mažėjimas ir/ar raidos sutrikimas	Anamnezė, ODM, endoskopija ir biopsija, eliminacinė dieta ir MPM
Maisto baltymų sukeltas enterokolitas	ne IgE sukeltas	Besitęsiantis vėmimas ir viduriavimas, kartais su krauju priemaiša, lemiantys dehidraciją, raidos sutrikimus ar svorio mažėjimą (vėmimas paprastai tęsiasi 1–3 val. po valgio), meteorizmas	Anamnezė, neigiami ODM, eliminavus įtariamus maisto baltymus simptomai išnyksta per 24–72 valandas, provokacija sukelia vėmimą, trunkantį 1–2 valandas, apie 15 proc. atvejų būna hipotenzija
Maisto baltymų sukeltas proktokolitas	ne IgE sukeltas	Kraujo priemaiša išmatose, dažniausiai pasireiškia pirmaisiais gyvenimo mėnesiais	Anamnezė, neigiami ODM, eliminavus maisto produktų baltymus per 72 val. kraujavimas praeina; endoskopija ir biopsija; MPM sukelia kraujavimą per 72 val.
Maisto produktų baltymų sukelta enteropatija – gliutenui jautri enteropatija (celiakija)	ne IgE sukelta	Burnos opos, pykinimas ir vėmimas, viduriavimas, steatorėja, dujų kaupimasis žarnyne, svorio mažėjimas ir raidos sutrikimas	Anamnezė, simptomų išnykimas taikant eliminacinę dietą, MPM, endoskopija ir biopsija. Celiakija – IgA anti gliadininiai ir antitransglutaminazės antikūnai
Anafilaksija (su maistu susijusi, fizinio krūvio anafilaksija)	IgE sukelta	Staiga prasidedantis šleikštulys, pykinimas, vėmimas, spazminio pobūdžio pilvo skausmai, kitų organų ir sistemų pažeidimas	Anamnezė, teigiami ODM ar specifiniai IgE klasės antikūnai, MPM, (fizinio krūvio mėginys)
Ūminė dilgėlinė ir angioedema	IgE sukelta	Niežulys, pūkšlės ir/ar tinimas	Anamnezė, teigiami ODM ar specifiniai IgE klasės antikūnai, MPM
Lėtinė dilgėlinė ir angioedema	IgE sukelta	Niežulys, pūkšlės ir/ar tinimas, trunkantys ilgiau nei 6 sav.	Anamnezė, teigiami ODM ar specifiniai IgE klasės antikūnai, eliminacinė dieta, MPM
Atopinis dermatitas	IgE sukeltas ir ne IgE sukeltas	Ryškus niežulys, būdingos pažeidimo vietos, egzema	Teigiami OM (ODM ar AOM), IgE antikūnai, eliminacinė dieta, MPM
Kontaktinis dermatitas	Ne IgE sukeltas	Niežulys ir egzema	Anamnezė, AOM
Herpetiforminis dermatitas	Ne IgE sukeltas	Niežulys, galūnių tiesiamųjų paviršių ir sėdmenų papulovezikulinis išbėrimas	Anamnezė, odos biopsija (IgA depozitai), IgA anti gliadininiai ir antitransglutaminazės antikūnai, endoskopija
Alerginis rinokonjunktyvitas	IgE sukeltas	Akių raudimas, niežulys, ašarojimas, vokų paburkimas ir paraudimas, nosies užburkimas, čiaudulys, niežulys, rinorėja	Anamnezė, ODM, eliminacinė dieta ir MPM
Astma	IgE sukelta ir ne IgE sukelta	Kosulys, dusulys, švokštimas	Anamnezė, ODM, eliminacinė dieta ir MPM
Heiner sindromas (maisto sukelta plaučių hemosiderozė)	Gali būti ne IgE sukeltas	Infiltratai plaučiuose, hemosiderozė, geležies stokos anemija, raidos sutrikimai	Anamnezė, eozinofilija periferiniame kraujyje, plaučių audinio biopsija, eliminacinė dieta

Santrumpos: OM – odos mėginys, ODM – odos dūrio mėginys, MPM – maisto provokacinis mėginys, AOM – aplikacinis odos mėginys.

to netoleravimą; nustatyti greito tipo (IgE sukeltą) ir lėto tipo (ne IgE sukeltą) įsijautrinimą maistui; nustatyti jautrumą sulfitam ar/ir kitiems maisto papildams.

Kontraindikacijos: absoliučiosios: nėštumas, ūminės infekcinės ligos, lėtinės dekompensuotos ligos, buvusi sunki anafilaksija; santykinės: alerginės ligos paūmėjimas, buvusios sisteminės anafilaksinės reakcijos.

Sąlygos maisto provokaciniam mėginiui atlikti

Mėginys daromas alerginės ligos remisijos metu. Jei pacientas serga ir kitomis alerginėmis ligomis, pavyzdžiui, astma, vaistų, vartojamų astmai gydyti, dozė sumažinama iki mažiausios veiksmingos, nutraukiamas antihistaminų vaistų vartojimas. Eliminacinė dieta

taikoma ne trumpiau kaip 2 savaites iki provokacinio mėginio. Tiriamas maisto produktas turi būti sausas, paslėptas kitame maiste ar kapsulėse. Maisto kiekis didinamas ir duodamas valgyti tam tikrais tarpais iki įprastinės dozės. Stebimi odos, kvėpavimo sistemos, virškinamojo kanalo simptomai. Stebimos gyvybinės funkcijos, turi būti paruošta gaivinimo priemonės ir vaistai, nes galimos sunkios anafilaksinės reakcijos. Tyrimas nutraukiamas, kai atsiranda pastebimų simptomų. Stebėjimą būtina tęsti, nes gali kilti vėlyvųjų alerginių reakcijų. Neigiamas mėginys patvirtinamas atviru tam tikro produkto suvalgymu. Visi duomenys tiksliai fiksuojami medicininėje dokumentacijoje. Jei

tikimasi sisteminių reakcijų, maisto provokacinis mėginys atliekamas liginėje, prižiūrint gydytojui. Kai mėginys atliekamas ambulatorinėmis sąlygomis, simptomus pacientas žymi dienyne pats, jiems išryškėjus turi nutraukti mėginį ir kreiptis į gydytoją.

Kartoti provokacinius mėginius rekomenduojama kas 6–12 mėnesių vaikams iki 3 metų ir kas 1–2 metus vyresniems nei 3 metų vaikams.

- Kiti tyrimo metodai: virškinimo sistemos organų tyrimai, endoskopija, biopsija ir histologinis tyrimas prieš provokacinį ar eliminacijos mėginį ir po jo.

Alergijos maistui diagnostikos schema pateikiama 2 lentelėje.

GYDYMAS

Pats pagrindinis ir veiksmingiausias alergijos maistui gydymas – nustatyto maisto produkto nevartojimas. Jeigu alerginę ligą sukelia ne vienas, o keletas maisto produktų, reikalinga dietologo konsultacija. Retais atvejais vyresniems vaikams ir suaugusiesiems dėl susiformavusio imuninio toleravimo alergija maistui gali praeiti, tada tam tikro maisto vartojimą galima atnaujinti. Vis dėlto, net ir atsiradus imuniniam maisto toleravimui, alergija žemės riešutams ir žuviai paprastai lieka visą gyvenimą.

Medikamentinis gydymas priklauso nuo alerginės ligos mechanizmo, alergijos simptomų, jų intensyvumo. Dažniausiai gydoma H₁ receptorių blokatoriais ir

gliukokortikosteroidais. Kilus sunkiai sisteminei alerginei reakcijai skiriama epinefrino: suaugusiesiems – 0,1 proc. 0,3–0,5 ml į raumenis ar poodį (kartojama kas 15–20 min.), vaikams – 0,01 ml/kg 0,1 proc. tirpalo į raumenis ar poodį, bet ne mažiau kaip 0,1 ml, kartojama kas 10–15 min. [29].

Specifinė imunoterapija – vertingas gydymo būdas sergant oralinės alergijos sindromu.

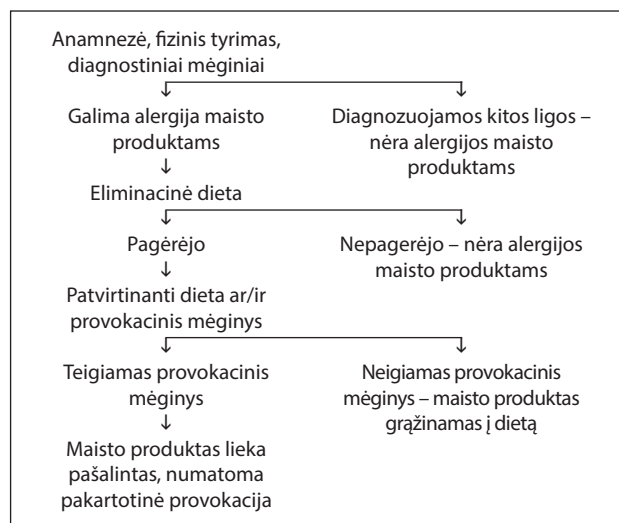
PROFILAKTIKA

Ilgalaikis maitinimas motinos pienu ir vėlyvas papildomas primaitinimas (ne anksčiau kaip nuo 4 mėn.), nevartojimas tokių maisto produktų kaip karvės pienas, soja, kiaušiniai, žuvis, riešutai, citrusiniai vaisiai, padeda apsisaugoti nuo alerginių ligų atsiradimo [30–32]. Jei reikia anksti primaitinti didelės rizikos grupės kūdikį (vienas iš pirmos eilės giminių serga alergine liga), rekomenduojama iki 4 mėnesių skirti visiškai hidrolizuotų baltymų mišinių.

Patikimai apsugoti nuo maisto alergijos simptomų gali eliminacija – nustatyto maisto produkto pašalinimas iš mitybos. Tai nėra paprasta, nes dauguma produktų sudėtiniai, be to, kai kurie jų gali būti įvairiai vadinami.

Pacientams, kuriuos buvo ištikusios sunkios maisto sukeltos anafilaksinės reakcijos, rekomenduojama visuomet turėti su savimi žymenį apie alergiją maistui, mokėti atpažinti pirmuosius alergijos simptomus ir žinoti nuoseklius veiksmus jiems atsiradus, turėti neatidėliotinai pagalbai būtinas priemones, mokėti naudotis epinefrino autoinjektoriumi.

2 lentelė. ALERGIJOS MAISTUI DIAGNOSTIKOS SCHEMA



LITERATŪRA

1. Schafer T, Bohler E, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Heinrich J, Filipiak B, Wichmann HE, Ring J. **Epidemiology of food allergy/food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy** // *Allergy* 2001;56:1172–9.
2. Sampson HA. **Food allergy-accurately identifying clinical reactivity** // *Allergy* 2005; 60 (suppl.79):19–24.
3. Crespo JF, Rodríguez J. **Food allergy in adulthood** // *Allergy* 2003;58:98–113.
4. Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, Ehlers I, Reimann S, Hantke T, roehr

FOOD ALLERGY

Leva Bajoruniene

Clinic of Pulmonology and Immunology
Kaunas University of Medicine

Key words: food hypersensitivity, food allergy, diagnosis, double blind placebo controlled food challenge.

Summary. Food allergy is the immune system's of the human organism unusual or hypersensitive reaction to various food components. The number of food allergy cases has been increasing noticeably, as well as the number of other allergic diseases. Food allergy symptoms are numerous and may be harmful to many organs, such skin, gastrointestinal tract, respiratory and cardiovascular systems. Food allergy can be suspected in many cases but it is often difficult to distinct from nonallergic hypersensitive reactions caused by food components and other internal diseases. Methods for diagnosis are skin tests, specific antibody analysis in serum, elimination diet and food challenge. They help to precisely diagnose food allergy, while proper treatment allows to avoid both complicated and possibly even life-threatening allergic reactions and improper nutrition caused by ungrounded food restriction.

CC, Bergmann KE, Niggemann B. **Prevalence of adverse reactions to food in Germany - a population study** // *Allergy* 2004;59:338–45.

5. Ellman LK, Chatchatee P, Sicherer SH, Sampson HA. **Food hypersensitivity in two groups of children and young adults with atopic dermatitis evaluated a decade apart** // *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:295–8.
6. Eigenmann PHA, Calza MN. **Diagnosis of IgE mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis** *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:95–100.

ALERGIJA KARVĖS PIENUI

Doc. dr. Jolanta Kudzytė

KMU Vaikų ligų klinika

REIKŠMINIAI ŽODŽIAI: *alergija karvės pienui, alergija maistui, vaikai.*

SANTRAUKA. Alergija karvės pienui – padidėjęs organizmo jautrumas karvės pieno baltymams, sukeliantis imuninį atsaką. Daugeliu atveju ji esti polivalentinės alergijos maistui dalis, taigi nustatomas įsijautrinimas ir kitiems maisto produktams. Karvės pienas – dažniausiai vartojamas produktas pirmaisiais gyvenimo metais, todėl alergija karvės pienui iš visų alergijos maistui atvejų pirmaisiais gyvenimo metais pasitaiko dažniausiai. Karvės piene yra daugiau nei 30 įvairių baltymų, o dažniausiai alergines reakcijas sukelia išrūgų baltymas β laktoglobulinas. Alergija karvės pienui gali paveikti daugelį organų ar sistemų bei sukelti sisteminę reakciją. Pagal klinikinių simptomų pasireiškimo laiką visos reakcijos skirstomos į greitas, lėtas ir uždelstas. Veiksmingiausia būtų pašalinti karvės pieną ir jo produktus iš vaiko mitybos, o vietoj jo duoti sojų pieno, hidrolizuotų baltymų ar aminorūgščių mišinių. Norint silpninti baltymų alerginį poveikį, reikia sumažinti baltymų molekules iki peptidų ar net aminorūgščių. Tai galima padaryti hidrolizės būdu. Iš dalies hidrolizuotais mišiniais profilaktiškai maitinami kūdikiai esant atopinei anamnezei, kol dar nėra alergijos klinikinių simptomų. Labai hidrolizuoti ir aminorūgščių mišiniai skirti vaikams gydyti, kai jau yra klinikinių alergijos karvės pienui ar jo netoleravimo simptomų.

ĮVADAS

Hipokratas (460–370 m. prieš Kr.) pirmasis aprašė alergiją karvės pienui – odos ir virškinimo sistemos sutrikimo simptomus. Vėliau Galenas (131–210 m. po Kr.) apibūdino alergines reakcijas, kurios pasireiškė vaikui, išgėrusiam ožkos pieno. V. Schosman ir M. Finkelstein 1905 m. aprašė anafilaksijos atvejus išgėrus karvės pieno, o D. Hutinel 1908 m. – greito tipo reakcijas vaikams, gėrusiems pieno mišinius.

Nepageidaujamą reakciją į karvės pieną gali lemti imuninės, metabolinės, infekcinės ar kitos priežastys. Alergija karvės pienui – padidėjęs organizmo jautrumas karvės pieno baltymams, sukeliantis imuninį atsaką. Imuninis atsakas gali būti susijęs su antikūnais (IgE ar IgG) arba ląstelėmis (limfocitais). Neimuninių mechanizmų lemiamą nepageidaujamą reakciją, kai stinga laktazės, vadinama karvės pieno (laktozės) netoleravimu.

Karvės pienas – dažniausiai vartojamas produktas pirmaisiais gyvenimo metais, todėl alergija karvės pienui iš visų alergijos maistui atvejų pirmaisiais gyvenimo metais pasitaiko dažniausiai. Nors teigiama, kad alergiški karvės pienui 5–15 proc. kūdikių, tik trečdaliui šių vaikų tai patvirtinama provokaciniais mėginiais. Iš neatopiškų kūdikių alergija karvės pienui diagnozuojama 2–3 proc., o

iš atopiškų – net 10 proc. Net 50 proc. kūdikių, sergančių atopiniu dermatitu, yra alergiški karvės pienui. Daugelis vaikų „išauga“ alergiją karvės pienui iki 5 metų. Alergijos karvės pienui rizikos veiksniai yra atopinė šeimos anamnezė ir anksti pradėtas maitinimas karvės pienu.

PATOFIZIOLOGIJA

Įjautrinti organizmą gali bet kuris maisto produktų baltymas, jei jis nepakitęs ar jo fragmentas absorbuojamas per žarnyno gleivinę, – tai sukelia imuninį (alerginį) atsaką. Karvės piene yra daugiau nei 30 įvairių baltymų, kurių 80 proc. sudaro kazeinas, o 20 proc. – išrūgos. Dažniausiai alergines reakcijas sukelia išrūgų baltymai: β laktoglobulinas, jaučio serumo albuminas, γ globulinas, α laktalbuminas, laktoferinas. Kartais dėl sutrikusios sekretinio IgA funkcijos pakinta virškinimo sistemos gleivinės imunitetas, dėl to dar labiau padidėja nepakitusio baltymo absorbcija. Į organizmą patekęs baltymas skatina antikūnų ar ląstelių sukeltą imuninį atsaką, kliniškai pasireiškiantį alergijos karvės pienui simptomais. Pasterizavimas, džiovinimas, miltelių gamyba, tirštinimas, garinimas tik sumažina, bet nepanaikina pieno baltymų alerginio poveikio [1, 3, 4, 6].

KLINIKINIAI SIMPTOMAI

Alergija karvės pienui gali paveikti daugelį organų ar sistemų (odą, kvėpavimo, virškinimo ar net sukelti sisteminės reakcijas) (1 pav.). Simptomų pasireiškimo dažnumas pateikiamas 1 lentelėje [2]. Alergija karvės pienui daugeliu atveju yra polivalentinės alergijos maistui dalis, todėl nustatomas įsijautrinimas ir kitiems maisto produktams (2 pav.).

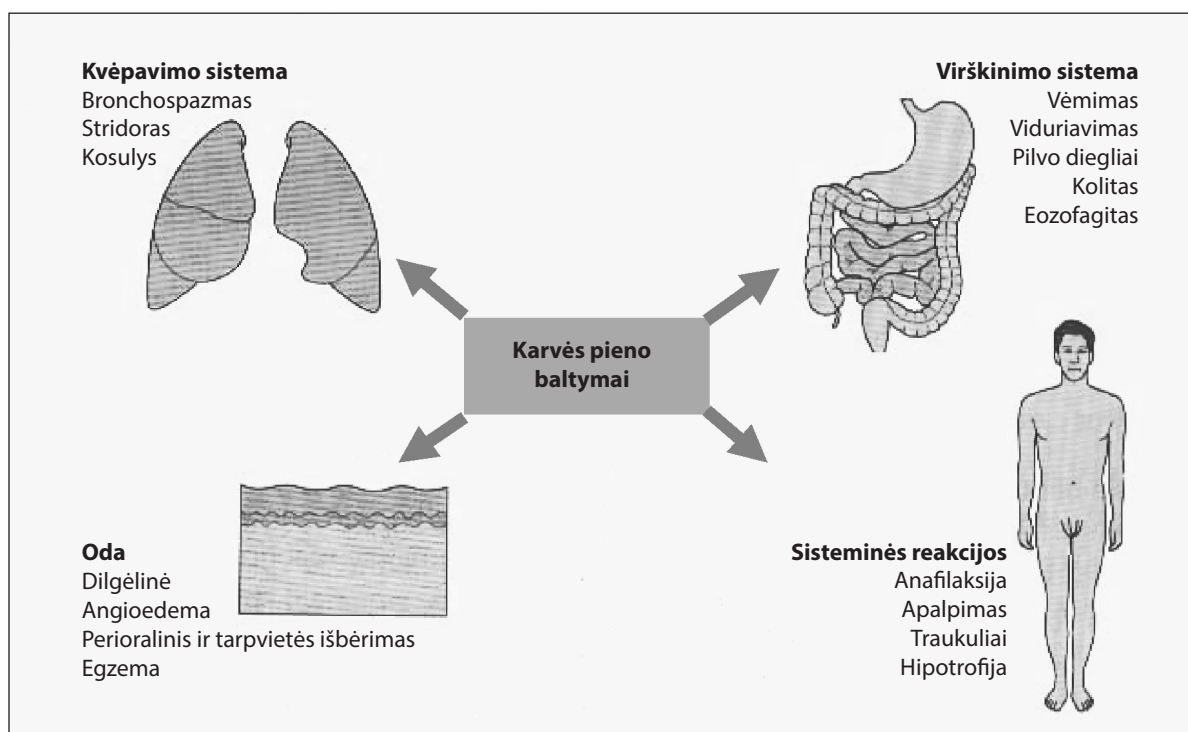
Pagal klinikinių simptomų pasireiškimo laiką vienos reakcijos skiriamos į greitas, lėtas ir uždelstas (2 lentelė). Jei išgėrus nedidelį kiekį karvės pieno, simptomai išryškėja po 0,5–1 val., – tai greitos reakcijos. Jos yra sukkeliamos IgE, geriausiai diagnozuojamos atliekant odos dūrio mėginius (ODM) ar tiriant specifinius IgE. Kadangi galimos klaidingai teigiamos reakcijos, labai svarbu jas atlikti iki vienerių metų amžiaus, kai tokių reakcijų tikimybė mažesnė. Tačiau „auksinis standartas“ – placebo kontroliuojamas dvigubai aklas maisto mėginys (PKDAMM). Įvykus greitai reakcijai klinikiniai simptomai būna labai įvairūs.

Jei išgėrus vidutinį kiekį karvės pieno simptomai išryškėja po kelių valandų, – tai lėtos reakcijos. Šių reakcijų atveju dažniausiai pasireiškia virškinimo sistemos sutrikimo simptomai. Diagnozuojama atliekant atvirą provokacinį mėginį (MPM) bei PKDAMM.

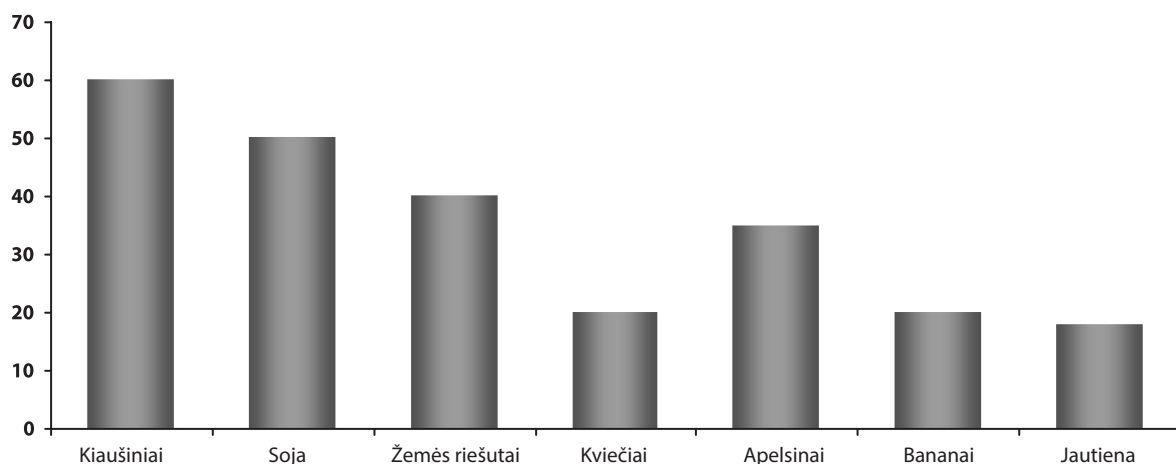
Uždelstos reakcijos yra mažiausiai ištirtos, manoma, kad jas sukelia ląstelės. Simptomų atsiranda išgėrus didelį kiekį pieno, po kelių dienų, dažniausi odos (egzema) ir virškinimo sistemos (viduriavimas) simptomai. Diagnozuojama atliekant odos lopo mėginį (OLM) ir PKDAMM [2, 3, 4, 6].

1 lentelė. KLINIKINIAI ALERGIJOS KARVĖS PIENUI POŽYMIAI (PROF. DUBAKIENĖ. ALERGINIŲ LIGŲ VADOVAS. 2003)

Simptomas	Dažnumas (proc.)
Virškinimo organai	
Vėmimas	39
Viduriavimas	48
Pilvo diegliai	14
Kolitas	4
Funkcinė žarnų obstrukcija	3
Svorio augimo sutrikimai	22
Gastroezofaginis refluksas	6
Oda	
Generalizuota dilgėlinė	10
Angioedema	13
Įtymus panašus išbėrimas	6
Atopinis dermatitas (egzema)	39
Tarpvietės išbėrimas	1
Kvėpavimo organai	
Pasikartojantis stridoras	4
Sloga	21
Kosulys, švokštimas	29
Tachipnėja	1
Nervų sistema	
Irlumas, dirglumas	40
Kolapsas	12
Traukuliai	2
Kiti požymiai	
Generalizuota anafilaksija	3 – 5
Mažakraujystė	2
Osteoporozė	1



1 pav. DAŽNIAUSI ALERGIJOS KARVĖS PIENUI PASIREIŠKIMO POŽYMIAI



2 pav. VAIKŲ, ALERGIŠKŲ KARVĖS PIENUI, ĮSIAUTRINIMAS KITIEMS MAISTO ALERGENAMS (S. H. ARSHAD ALLERGY, 2002)

DIAGNOSTIKA

Alergija karvės pienui dažniausiai diagnozuojama remiantis anamneze ir klinikiniais simptomais. Žinoma, auksinis standartas diagnozuojant šią alergiją tebėra placebo kontroliuojamas dvigubai aklas maisto mėginys. Jei pagal anamnezę ir kliniką diagnozė yra beveik aiški, galima atlikti ir atvirą maisto provokacinį mėginį (3 pav.). Jo negalima daryti, jei būtų sisteminių reakcijų ar anafilaksinio šoko. Odos dūrio mėginiai ar specifinių IgE tyrimas padeda atskirti greitas IgE sukeltas reakcijas nuo kitų reakcijų. Odos lopo mėginiai rodo uždelstas reakcijas. Diagnozuojant alergiją karvės pienui rekomenduojama atlikti odos dūrio ir lopo mėginius greitoms ir uždelstoms reakcijoms nustatyti. Būtina įvertinti vaiko fizinę raidą (ūgį ir svorį). Gali būti atliekami išmatų, endoskopiniai, prakaito ir kiti tyrimai norint atmesti kitas virškinimo trakto sutrikimo priežastis [1].

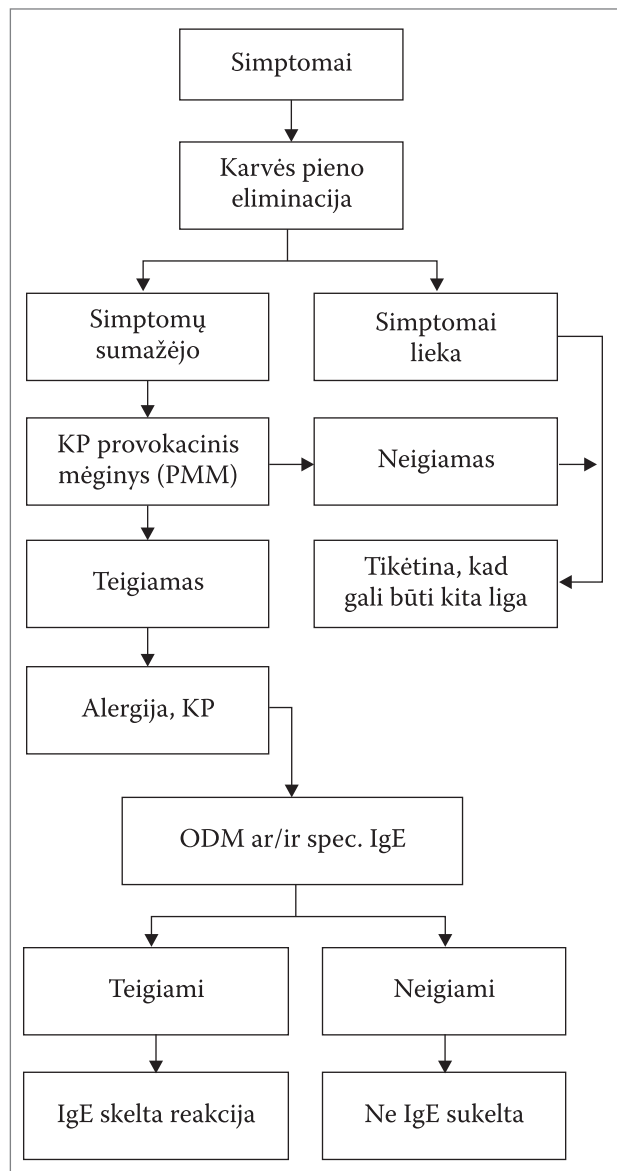
GYDYMAS

Veiksmingiausia būtų pašalinti karvės pieną ir jo produktus iš vaiko mitybos. Tai padeda atkurti žarnų apsauginį barjerą. Sumažėjus žarnyno pralaidu-

mui, sumažėja ir kitų maisto alergenų absorbcija. Po eliminacinės dietos sumažėja klinikinių simptomų, specifinių IgG ir IgE karvės pienui kiekis. Vietoj karvės pieno galima vartoti sojų pieną, hidrolizuotų baltymų ar aminorūgščių mišinius. Renkantis

2 lentelė. ALERGIJOS KARVĖS PIENUI KLINIKINIAI SIMPTOMAI IR REAKCIJŲ TIPAI (D. J. HILL IR KT., P. BAEHLER IR KT., 1996)

	Reakcijos laikas / išgerto karvės pieno kiekis		
	Greitos reakcijos / mažas kiekis	Lėtos reakcijos / vidutinis kiekis.	Uždelstos reakcijos / didelis kiekis
Oda	Dilgėlinė, įtymus panašus išbėrimas		Egzema
Virškinimo traktas	Vėmimas	Vėmimas ir / ar viduriavimas	Viduriavimas
Kvėpavimo takai	Švokštimas, rinorėja		
Diagnozavimas	ODM, spec. IgE, MPM ar PKDAMM	MPM ar PKDAMM	Lopo mėginys, MPM, PKDAMM



3 pav. ALERGIJOS KARVĖS PIENUI DIAGNOSTIKOS ALGORITMAS

3 lentelė. LIETUVOJE REGISTRUOTŲ HIDROLIZUOTŲ MIŠINIŲ KŪDIKIAMS ALERGIŠKUMAS

Iš dalies hidrolizuoti mišiniai	β laktoglobulino kiekis $\mu\text{g/g}$
<ul style="list-style-type: none"> Aptamil HA NAN, HA HiPP HA Humana HA Similac Advance HA 	83–85
Labai hidrolizuoti mišiniai	
<ul style="list-style-type: none"> Alfa-Re Aptamil Pepti Aptamil Pepti MCT Tutteli-Peptidi 	0,12 0,0061 0,0061 0,011
Aminorūgščių mišiniai	
<ul style="list-style-type: none"> NutriJunior Neocate 	0,031 0,0016

Labai hidrolizuoto mišinio antigeninio baltymo kiekis yra keliais milijonais mažesnis už nehidrolizuoto mišinio ir toks pat kaip motinos pieno.

mišinius reikia atsižvelgti į vaiko įsijautrinimo stiprumą, mitybos poreikius, mišinių kainą.

Alergija sojos pienui visame pasaulyje plinta ir jau siekia 75 proc., todėl sojos mišiniais kūdikių rekomenduojama nemaitinti [1].

HIPOALERGINIAI MIŠINIAI

Alergines reakcijas gali sukelti didelės baltymų molekules (antigenai), skatinančios antikūnų gamybą. Norint susilpninti baltymų alerginį poveikį, reikia sumažinti jų molekules iki peptidų ar net aminorūgščių. Tai galima padaryti hidrolizės būdu, o taip gaminami pieno mišiniai vadinami hidrolizuotais. Labai hidrolizuotuose pieno mišiniuose 95 proc. peptidų molekulinis svoris nesiekia 1500 daltonų, ir tik mažiau kaip 0,5 proc. peptidų esti apie 6000 daltonų. Iš dalies hidrolizuotuose pieno mišiniuose 6000 daltonų būna net 2–18 proc. peptidų. Didesni peptidai gali sukelti alergines reakcijas, nes turi polinkį prisitvirtinti prie žmogaus serumo IgE. Odos ar maisto provokaciniai mėginiai bus teigiami. Iš dalies hidrolizuotų mišinių skiriama rizikos grupės kūdikiams (atopinė kūdikio anamnezė), kol dar nėra alergijos klinikinių simptomų. Jais jokių būdu negalima gydyti alergijos karvės pienui, nes gali kilti alerginių reakcijų ir net anafilaksinis šokas. Labai hidrolizuoti ir aminorūgščių mišiniai skirti vaikams gydyti, kai jau yra klinikinių alergijos karvės pienui ar jo netoleravimo simptomų. Iš aminorūgščių pagamintuose mišiniuose peptidų nėra, todėl jie visiškai saugūs alergijos karvės pienui atvejais (3 lentelė) [3, 7].

Kartais hidrolizuoti mišiniai neatitinka vaiko mitybos poreikių, nes mažinant alergiškumą pakinta aminorūgščių sudėtis arba sumažėja biopraeinamumas. Buvo pastebėta Ca, Zn, Cu absorbcijos sutrikimų. Prieš skiriant labai hidrolizuotą mišinį, reikia atlikti odos dūrio mėginius. Jeigu jie neigia-

mi, mišinį skirti galima. Jeigu odos mėginiai teigiami, reikia atlikti atvirus maisto provokacinius mėginius stacionare, kur yra skubiosios pagalbos priemonių ir sąlygos gaivinti. Jei reakcija teigiama, skiriama aminorūgščių mišinių, be to, jų skiriama ir tada, kai kūdikiui valgant labai hidrolizuotus pieno mišinius nustoja augti svoris.

PROFILAKTIKA

Kūdikius, priskiriamus rizikos grupei (teigiama atopinė anamnezė), reikia maitinti tik motinos pienu 6 mėnesius, o iki 12 mėnesių motinos pienu ir papildomais produktais. Kadangi nepakitęs karvės pieno baltymas patenka į motinos pienu iš mamos raciono, žindanti motina turi riboti karvės pieno produktus ar visiškai jų nevalgyti. Jei mama nežindo, kūdikis maitinamas hidrolizuotais mišiniais. Viena blogybė, kad jie kartūs ir neskanūs. Jei valgant labai hidrolizuotus mišinius, nustotų augti svoris ir ūgis, reikėtų skirti aminorūgščių mišinį. Kas 6–12 mėn. reikia išmėginti netoleruojamą produktą, nes daugelis vaikų pradeda kliniškai toleruoti maisto produktus jau per pirmuosius trejus gyvenimo metus [1, 3, 4].

COW MILK ALLERGY

Jolanta Kudzyte

Clinic of Child Diseases
Kaunas University of Medicine

Key words: cow milk allergy (CMA), food allergy, children.

Summary. Cow milk allergy is defined as hypersensitivity to cow milk proteins whose pathogenesis involves an immune response to cow milk proteins. Responses are classified as immediate, intermediate or delayed clinical reactions according of time between ingestion of cow milk and the appearance of clinical symptoms which affect the skin, gastrointestinal and respiratory tracts. The use of substitute formula seems to be essential up to the age of least two years to ensure normal growth. Extensively hydrolysed formulae is based on hydrolysed proteins with fragments small enough not to induce allergic reactions in sensitised children. If children who do not tolerate extensively hydrolysed formulae or growth retardation (failure to thrive) is a problem, intervention with amino acid based formula may be recommended.

LITERATŪRA

1. S. H. Arshad. **Allergy** // Churchill Livingstone, London 2002.
2. **Alerginių ligų vadovas** // Sudarytoja prof. R. Dubakienė, Vilnius 2003.
3. D Hill, E. Isolauri. **Guide for Pediatricians on the Diagnosis and Treatment of Severe Cow Milk Allergy and Multiple Food Protein Intolerance in Infancy** // 1998.
4. R. L. Wolf. **Essential Pediatric Allergy, Asthma and Immunology** // Mc. Grow – Hill Companies, USA 2004.
5. M. T. Krishna, S.T. Holgate. **Essential of Allergy** // Martin Dunitz Ltd, London 2001.
6. **Managing allergens in food edited by Clare Mills** // CRC Cambridge 2007.
7. E. Isolauri et al. **Efficacy and safety of hydrolysed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy** // J.Pediatr 1995.
8. P. Baehler et al. **Distinct patterns of cow's milk allergy in infancy defined by prolonged two stage double-blind, placebo-controlled food challenges** // Clin.Exp.Allergy 26, 1996.

NAUJOS ALERGINIO RINITO IR ASTMOS SPECIFINĖS IMUNOTERAPIJOS GALIMYBĖS

Dr. Jūratė Staikūnienė

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

REIKŠMINIAI ŽODŽIAI: *alerginis rinitas, astma, specifinė imunoterapija.*

SANTRAUKA. Alerginių ligų gydymas yra sudėtinis ir pradedamas nuo alergeno, sukėlusio ligos požymius, nustatymo. Namų dulkių erkių, naminių gyvūnų, pelėsių, tarakonų alergenai – reikšmingiausi patalpų, namų aplinkos alergenai, sukeliantys alerginį rinitą ir astmą. Lauko aplinkoje alergines reakcijas sukelia augalų žiedadulkių ir pelėsių alergenai. Alergenų išvengti padedančios priemonės yra pirmailės ir pageidaujamos, tačiau sudaryti alergiškam pacientui aplinką su mažai alergenų, pavyzdžiui, žiedadulkių augalų žydėjimo metu, ne visada pavyksta. Tuo tarpu duomenys apie pavienių patalpų alergenų, iš jų namų dulkių erkių, katės, šuns, šalinimo priemonių poveikį mažinant alerginio rinito ir astmos simptomus, yra prieštaringi [1]. Gydymas vaistais – antras alerginės ligos gydymo žingsnis. Pastaraisiais dešimtmečiais sukurti ir įdiegti nauji astmos ir alerginio rinito medikamentiniai kontrolės būdai yra veiksmingi ir saugūs. Deja, nėra nė vieno vaisto, išgydančio alerginį rinitą ar astmą, dėl to vaistus reikia vartoti visą ligos laikotarpį [2, 3]. Alerginiu rinitu ir astma sergantiems ligoniams, kuriems reikia nuolatinio gydymo vaistais, kol liga ankstyvų stadijų, gali būti taikoma specifinė imunoterapija [2–7].

Specifinė imunoterapija (SIT) – tai laipsniškai didinamą alergeno preparato (vakcinos) dozių skyrimas ligoniui, sergančiam su imunoglobulinu E (IgE) susijusia alergine liga, siekiant susilpninti alergeno sukeltus ligos požymius [4, 6, 7]. Pirmą kartą žolių žiedadulkių alergenų poodinės injekcijos polinozei gydyti panaudotos 1911 metais. Nuo tada milijonams pacientų, sergančių alerginiu rinokonjunktyvitu ir astma, taikyta poodinė specifinė imunoterapija (SCIT, angl. *subcutaneous immunotherapy*), sukurtos standartizuotos alergenų vakcinos ir alternatyvus būdas – paliežuvio imunoterapija. Paliežuvio imunoterapija (SLIT, angl. *sublingual immunotherapy*), kai alergeno ekstrakto lašai laikomi po liežuvio 2–3 minutes ir po to nuryjami, pradėta prieš tris dešimtmečius.

Specifinės imunoterapijos poveikis imuninei sistemai yra sudėtinis. SIT skatina T reguliuojančių limfocitų aktyvumą, slopina antro tipo T pagalbininkų aktyvumą ir jų citokinų interleukinų IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 gamybą. Dėl to sumažėja IgE, o padidėja A ir G klasės alergenui specifinių antikūnų gamyba, slopinamas eozinofilų, bazofilų, putliųjų ląstelių aktyvumas [8–11].

SIT indikacijos ir rekomendacijos paskelbtos Pasaulio sveikatos organizacijos, GINA ir ARIA dokumentuose [2–7]. SIT ikvėpiamaisiais alergenais taikoma suaugusiems ir vyresniems kaip 5 metų vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkios eigos alerginiu rinokonjunktyvitu ir lengvos ar vidutinio sunkumo eigos nuolatine vaistais kontroliuojama astma, kai ligos simptomus sukeliantis alergenas nustatytas odos dūrio mėginiais ar nustačius alergenui specifinį IgE kraujyje. Kada, kuriems pacientams, koku alergeno preparatu ir

koku būdu taikyti SIT, nusprendžia gydytojas alergologas bei klinikinis imunologas.

Poodinės imunoterapijos klinikinis veiksmingumas patvirtintas septyniasdešimt penkių tyrimų, atliktų 1980–2005 metų laikotarpiu dvigubai aklų metodu su placebo grupe, kuriuose dalyvavo 3 506 pacientai, iš jų 3188 sergantys astma, rezultatais. 94 proc. tyrimų įrodytas palankus poodinės IT poveikis gydant alerginį rinitą, palyginti su placebo. Įrodyta, kad poodinė IT beržo, žolių, kedro, kipariso, alyvmedžio, sienžolės, ambrozijos žiedadulkių, katės, namų dulkių erkės *D. pteronyssinus*, pelėsių *Alternaria*, *Cladosporium* alergenų vakcina statistiškai reikšmingai sumažina alerginio rinito, konjunktyvito bei astmos simptomus ir vaistų poreikį [2, 4, 7, 12, 13]. Pavyzdžiui, gydant namų dulkių erkių alergenais vidutiniškai 2,7 kartus sumažėja alerginės astmos ir rinito simptomų, 4,2 kartus mažiau reikia vaistų ir 13,7 kartus sumažėja bronchų hiperreaktyvumas alergenai [7]. Dvidešimt penkių atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų tyrimų rezultatų metaanalize įrodyta, kad vaikams ir suaugusiems po paliežuvio imunoterapijos sumažėja alerginio rinokonjunktyvito ir astmos simptomų, reikia mažiau simptomus šalinančių vaistų (1 lentelė) [14, 15, 16]. Nors astmos simptomų sumažėjo statistiškai nereikšmingai, paliežuvio IT pagerino astmos klinikinių ir laboratorinių požymių derinį: astmos simptomus, simptomus šalinančių vaistų poreikį, kvėpavimo funkcijos tyrimo rezultatus, kvėpavimo takų reaktyvumą (SR – 0,48, 95 proc. PI 0,40–0,57, $p < 0,00001$) [15].

Poodinės specifinės imunoterapijos populiarumą riboja sisteminės alerginės reakcijos (anafilaksijos), ku-

rios dažnumas yra mažesnis negu 0,5–1 proc. injekcijų, rizika. Sisteminės reakcijos po SIT rizika padidėja alerginės ligos ir astmos paūmėjimo metu, vartojant beta adrenoreceptorių blokatorius, esant sutrikusiai kvėpavimo funkcijai ar suklydus dozuojuojant. Siekiant dar labiau sumažinti sisteminių reakcijų po imunoterapijos riziką naudojami standartizuoti alergenų preparatai, SIT atlieka šio gydymo patirties turintys gydytojai alergologai ir klinikiniai imunologai gydymo įstaigoje [6, 7]. Paliežuviu imunoterapija gali būti saugiai taikoma namuose. Klinikinių tyrimų rezultatų metaanalizės duomenims, gyvybei grėsmingų nepageidaujamų reakcijų nepasireiškė, buvo tik vietinių, savaime praeinančių (burnos niežėjimas, paraudimas, edema) [14, 15, 16].

Pažymėtina, kad šio alerginio rinito ir astmos gydymo būdo veiksmingumas yra ilgalaikis, išliekantis nutraukus gydymą. S. Durham su bendradarbiais įrodė, kad sunkios eigos žolių sukelta polinoze sergantiems ligoniams 3–4 metus trunkantis gydymas poodine IT žolių alergenų vakcina, sumažina polinozės simptomų ir vaistų poreikį ne tik per visą IT laikotarpį, bet ir trejus metus ją nutraukus [17]. Ilgalaikis poodinės IT veiksmingumas, išliekantis šešerius metus nutraukus gydymą, įrodytas ir tiriant vaikus, kurie sirgo žolių alergenų sukeltu alerginiu rinokonjunktyvitu ir astma. Sumažėjo ne tik alerginės ligos simptomų, mažiau reikėjo vaistų, bet ir sumažėjo odos jautrumas alergenai, įsijautrinimo

naujiems alergenams dažnumas šešerių metų laikotarpiu (100 proc. kontrolinės grupės tiriamųjų įsijautrinimo ne tik žolių, bet ir nuolatiniams oro alergenams, palyginti su 61 proc. IT grupėje, $p < 0,05$) [18]. Ir atvirkščiai, esant įsijautrinimui namų dulkių erkių alergenams, IT sumažina įsijautrinimo žiedadulkių, gyvūnų ar pelėsių alergenams riziką [19]. Dėl to šis imuninę sistemą reguliuojantis gydymas rekomenduojamas ligos pradžioje, kai vienas alergenai sukelia alerginės ligos požymius.

Specifinė imunoterapija gali pakeisti alerginio rinito eigą ir apsaugoti nuo astmos ar sušvelninti jos eigą. Įrodyta, kad po 4–5 metų trukmės paliežuviu IT namų dulkių erkių alergenais namų dulkių erkių sukeltu alerginiu rinokonjunktyvitu ir astma sergančių vaikų grupėje astmos simptomus patiriančių buvo statistiškai reikšmingai mažiau baigus SIT ir po 4–5 metų negu kontrolinėje grupėje (atitinkamai 8,6 proc. ir 96 proc., $p = 0,001$) [20]. PAT klinikinio tyrimo rezultatai patvirtino, kad vaikų, kuriems taikyta poodinė alergenų imunoterapija, grupėje astmos dažnumas buvo mažesnis negu gydytų vaisiais (24 proc. IT grupėje ir 44 proc. kontrolinėje grupėje, $p < 0,05$) [21].

Taigi ir poodinė, ir paliežuviu imunoterapija reikšmingai sumažina alerginio rinokonjunktyvito ir astmos simptomus, vaistų poreikį, yra ilgalaikio poveikio, gali užkirsti kelią ligos progresavimui ir įsijautrinimui kitiems alergenams.

1 lentelė. IMUNOTERAPIJOS VEIKSMINGUMAS GYDANT ALERGINĮ RINITĄ IR ASTMĄ (METAANALIZĖS DUOMENYS, D. R. WILSON¹, 2005; Z. 37CALAMITA², 2006)

Požymis	Standartizuotas vidurinio skirtumas (SMD)	95 proc. PI	Tikimybė p
Alerginio rinito simptomų sumažėjimas ¹	-0,42	-0,69, -0,15	0,002
Vaistų alerginiam rinitui gydyti poreikio sumažėjimas ¹	-0,43	-0,63, -0,23	0,00003
Astmos ir alerginio rinokonjunktyvito simptomų sumažėjimas ²	-1,18	-1,93, -0,43	0,002
Vaistų astmai ir alerginiam rinokonjunktyvitui gydyti poreikio sumažėjimas ²	-0,82	-1,25, -0,39	0,0002
Astmos simptomų sumažėjimas ²	-0,38	-0,79, 0,03	0,07

NEW POSSIBILITIES OF ALLERGC RHINITIS AND ASTHMA SPECIFIC IMMUNOTHERAPY

Jurate Staikuniene

Clinic of Pulmonology and Immunology
Kaunas University of Medicine

Key words: *allergic rhinitis, asthma, specific immunotherapy.*

Summary. The treatment of allergic diseases is complex and the identification of a causative allergen is a first step. Domestic mites, furred animals, cockroaches, fungi are the most relevant indoor allergen sources causing the symptoms of allergic rhinitis and asthma. Pollen allergens and also fungi are causative allergens of outdoor environment. Avoidance measures for allergens should be taken initially although a sufficient reduction in allergen load for example during the pollen season is not always achievable. There is conflicting evidence about whether single avoidance measure for house dust mite, cat, dog allergens will lead to clinical improvement of asthma and allergic rhinitis. Medications are a second step in a management plan of allergic diseases. Those introduced during the last decades are highly effective in maintaining asthma and allergic rhinitis control and safe but should be used daily for a long-term basis as no drug cures the allergic disease. Specific immunotherapy can be used effectively for patients with allergic rhinitis and asthma in an early stage of disease together with maintenance therapy.

LITERATŪRA

1. Custovic A, Wijk RG. **The effectiveness of measures to change the indoor environment in the treatment of allergic rhinitis and asthma: ARIA update (in collaboration with GA2LEN)** // *Allergy* 2005;60:1112-1115.
2. Bousquet J, van Cauwberge P, Khaltav N. **Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA)** // *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S147-336.
3. Global initiative for asthma. **Global strategy for asthma management and prevention, NHLBI/WHO workshop report** // National Institutes of Health, Bethesda, updated 2006.
4. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW et al. **Standards for practical allergen-specific immunotherapy** // *Allergy* 2006;61 (Suppl. 82):1-20.
5. Malling HJ, Weeke B. **EAACI immunotherapy position papers** // *Allergy* 1993;48 (Suppl.14):9-35.
6. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ (Eds) **WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases** // *Allergy* 1998; 53(suppl.44):1-42.
7. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. **Allergen immunotherapy: a practice parameter** // *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(1 Suppl.1):1-40.
8. Akdis CA, Blaser K. **Mechanisms of allergen-specific immunotherapy** // *Allergy* 2000;55:522-530.
9. Akdis M, Verhagen J, Taylor A et al. **Immune response 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;199:1567-1575.

Kiti literatūros šaltiniai – redakcijoje.

ANTROS KARTOS H₁ ANTIHISTAMININIAI VAISTAI: JŲ VARTOJIMO INDIKACIJOS, VEIKSMINGUMAS IR SAUGUMAS

Sandra Ragaišienė, doc. dr. Brigita Šitkauskienė

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

REIKŠMINIAI ŽODŽIAI: antihistamininiai vaistai, antros kartos, indikacijos, šalutinis poveikis.

SANTRAUKA. Vienas iš svarbiausių mediatorių, dalyvaujančių alerginio rinito, lėtinės dilgėlinės bei kitų alerginių reakcijų patofiziologiniuose procesuose, yra histaminas. Veikdamas H₁ receptorius, histaminas sukelia odos niežulį, papulinį išbėrimą, bronchų spazmą, nosies niežulį ir užburkimą. Simptomams slopinti skiriama pirmos ir antros kartos antihistamininių vaistų. Kadangi šie vaistai yra vieni dažniausiai vartojamų, straipsnyje aprašomi abiejų klasių antihistamininių vaistų skirtumai daugiau dėmesio atkreipiant į antros kartos vaistų vartojimo indikacijas, jų veiksmingumą ir saugumą.

ANTROS KARTOS H₁ ANTIHISTAMININIAI VAISTAI

Šiuo metu pasaulyje vartojama daugiau nei 40 antihistamininių vaistų. Tai dažniausiai išrašomi vaistai alerginėms ligoms gydyti. Antros kartos antihistamininiai vaistai yra selektyvūs, neslopina arba menkai slopina CNS, jų poveikis gana greitas ir ilgalaikis. Histamino vaidmenį fiziologiniuose procesuose pirmieji ištyrė Dale ir Laidlaw (20 a. pradžioje). Jie nustatė, kad ši medžiaga sukelia lygiųjų raumenų susitraukimą ir kraujagyslių išsiplėtimą, bei iškėlė hipotezę, kad histaminas gali turėti įtakos reakcijai į svetimą baltymą.

Histaminas yra monoaminas, gausiai sintetinas organizmo ląstelėse iš L-histidino. Tai vienas iš pagrindinių mediatorių, esantis putliųjų ląstelių ir bazofilų granulėse bei išsiskiriantis prisijungus alergenui prie ląstelės membranos paviršiuje esančio specifinio IgE. Histaminas sintetinas ir enterochrominėse, skrandžio gleivinės ląstelėse bei išsiskiria stimuliuojant gastrinu ir acetilcholinu. 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. Histamino receptorių pasiskirstymas ir jų reikšmė pateikiama 1 lentelėje. Histaminas daugiausia dalyvauja alerginio uždegimo reakcijose. Jį kartu su kitais mediatoriais, kaip antai: triptaze, leukotrienais, prostaglandiniais, išskiria putliosios ląstelės ir bazofilai. Alerginių reakcijų metu išsiskiriančio histamino kiekis yra daug didesnis (mikrogramai), palyginti su kitų mediatorių kiekiu (pikogramai).

Pirmieji histamino receptorių antagonistai buvo pagaminti dar 1937 metais (Bovet ir Staub), bet pirmasis gydymui skirtas antihistamininis vaistas susintetintas 1944 metais. Nuo to laiko atlikta daug klinikinių atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamų dvigubai aklų tyrimų, susintetinti nauji, antros kartos antihistamininiai vaistai, iširtas jų uždegimą slopinantis poveikis, saugumas, veiksmingumas. Šiuo metu svarbiausias rodiklis, pagal kurį vertinamas antihistamininių vaistų poveikis, yra gyvenimo kokybės pagerėjimas.

1 lentelė. HISTAMINO RECEPTORIŲ PASISKIRSTYMAS IR JŲ REIŠMĖ

Receptorius	Pasiskirstymas	Reikšmė
H ₁	Visame organizme, įskaitant neuronus, lygiuosius raumenis	Stipresnis niežulys, skausmas, kraujagyslių išsiplėtimas, padidėjęs kraujagyslių pralaidumas, hipotenzija, raudonis, galvos skausmas, tachikardija, bronchų spazmas, kvėpavimo takų vegetacinių aferentinių nervų ir kosulio receptorių stimuliacija, sumažėjęs AV mazgo laidumas
H ₂	Visame organizme, taip pat ir virškinamojo trakto gleivinės pasieninėse ląstelėse, lygiuosiuose raumenyse, širdyje	Padidėjusi skrandžio rūgščių sekrecija, padidėjęs kraujagyslių pralaidumas, hipotenzija, raudonis, galvos skausmas, tachikardija, teigiamas chronotropinis ir inotropinis poveikis, bronchų išsiplėtimas, padidėjusi kvėpavimo takų sekrecija
H ₃	Daugiau histaminerginiuose neuronuose	Slopina bronchų spazmą, mažina niežulį (nedalyvaujant bazofilams)
H ₄	Daugiausia kaulų čiulpuose ir periferinėse hematopoetinėse ląstelėse	Mieloblastų ir promielocitų diferenciacija

VEIKIMO MECHANIZMAS

Antihistamininiai vaistai selektyviai blokuoja H₁ receptorius, jie dar vadinami H₁ receptorių antagonistais, kadangi prisijungia ir stabilizuoja neaktyvią H₁ receptoriaus formą. Jie nedaro įtakos histamino išskyrimui. Antros kartos antihistamininiai vaistai mediatorių išskyrimą veikia keliais būdais: neleidžia kalcio jonams prasiskverbti per putliųjų ląstelių ar bazofilų membraną arba trukdo viduląsteliniam kalcio jonams atsipalaiduoti iš ląstelės. Jie veikia ir leukotrienų, prostaglandinų ir antitrombocitino 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. Vis dėlto tai gana vienalytė vaistų grupė.

Dauguma naujų preparatų, pagamintų per pastaruosius 20 metų, pagal cheminę struktūrą panašūs į senuosius: akrivastinas yra triprolidino, cetirizinas – hidroksizino metabolitas, levocetirizinas yra cetirizino enantiomeras, desloratadinas yra loratadino metabolitas, feksofenadinas – terfenadino metabolitas. Antihistamininiai vaistai ilgą laiką buvo skirstomi į pirmos, antros ir trečios kartos, bet dabar trečios kartos terminas nevartojamas. Antihistamininiai vaistai grupuojami ir pagal cheminę struktūrą (2 lentelė).

Antros kartos antihistamininiai vaistai greitai absorbuojami ir didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max}) susidaro po 1±3 val. Pusinis eliminacijos laikas gali labai skirtis (pvz.: ebastino – kelios minutės, o loratadino – iki

2 lentelė. ANTIHISTAMINIŲ VAISTŲ KLASIFIKACIJA PAGAL CHEMINES IR FUNKCINES SAVYBES

Cheminė klasė	Funkcinė klasė	
	Pirmos kartos	Antros kartos
Alkilaminai	Bromfeniraminas	Akrivastinas (nėra Lietuvoje)
	Chlorfenilaminas Dimetinden* Feniraminas* Triprolidinas	
Piperazinai	Buklizinas Ciklizinas Hidroksizinas Meklizinas Oksatomidas	Cetirizinas Levocetirizinas
	Piperidiniai	Azatadinas Ciprohepatdinas Difenilpiralinas Ketotifenas*
Etanolaminai	Karbinoksaminas Klemastinas Dimenhidrinatas Difenhidraminas Doksilaminas Feniltoloksaminas	-
	Fenotiazinai	Metdilazinas Prometazinas
Kiti	Doksepinas#	Azelastinas* Emedastinas* Epinastinas*

*Vietinio poveikio AH vaistai (akių lašai ir/ar nosies purškimas); #vaistas turi H₁ ir H₂ antihistamininiams preparatams būdingų savybių, taip pat priklauso tricikliams antidepresantams.

3 lentelė. ANTROS KLASĖS ANTIHISTAMINIŲ VAISTŲ FARMAKOKINETINĖS SAVYBĖS

Vaistas	Rekomenduojama dozė (mg)	C _{max} (ng/ml)	Pusinis eliminacijos laikas	Dalis vaisto, kuri išsiskiria nepakitusi (proc.)	Veiklusis metabolitas
Cetirizinas	10	257	7–10	>60	Nėra
Levocetirizinas	5	5	8	85	Nėra
Feksofenadinas	60 (du kartus per parą)	209	14,4	>85	Nėra
Loratadinas	10	5	12–15	20	Deskarboetoksiloratadinas
Desloratadinas	5	4	27	67	3-hidroksi-desloratadinas
Ebastinas	10	Nenustatyta	Minutės	Pėdsakai	Karebastinas

Astemizolis ir terfenadinas pašalinti iš rinkos dėl jų kardiotoksinio poveikio (*torsades de pointes*).

15 valandų). Dėl farmakokinetinių (3 lentelė) ir farmakodinaminių savybių šios grupės vaistų poveikis gana greitas ir ilgalaikis, todėl vaistą pakanka vartoti vieną kartą per parą. Dauguma antros kartos antihistamininių vaistų išsiskiria su šlapimu, todėl, jei yra inkstų funkcijos nepakankamumas, svarbu keisti dozę. Antihistamininiams vaistams užblokavus histamino H₁ receptorius sumažėja kraujagyslių pralaidumas, niežulys, atsipalaiduoja lygieji kvėpavimo takų ir virškinamojo trakto raumenys. Gydant alerginį rinitą, šie vaistai veiksmingiausiai lengvina alerginės reakcijos ankstyvosios fazės simptomus: sekreciją, niežulį ir čiaudulį, bet ne taip gerai slopina vėlyvosios fazės simptomą – nosies užburkimą.

4 lentelė. ANTROS KARTOS ANTIHISTAMINIŲ VAISTŲ VARTOJIMO INDIKACIJOS

Vaisto pavadinimas	Amžius	Indikacijos*	Kategorija nėštumo atveju
Cetirizinas	≥ 2 metų	NAR, EAR, LID	B
Levocetirizinas	≥ 12 metų	NAR, EAR, LID	B
Feksofenadinas	≥ 6 metų	NAR, LID	C
Loratadinas	≥ 2 metų	NAR, LID	B
Desloratadinas	≥ 1 metų	NAR, EAR, LID	C
Ebastinas	≥ 12 metų	NAR, EAR	C

* NAR – nuolatinis alerginis rinitas, EAR – epizodinis alerginis rinitas, LID – lėtinė idiopatinė dilgėlinė.

INDIKACIJOS

Antros kartos antihistamininiai vaistai vartojami alerginiam rinokonjuktyvitui, dilgėlinei bei kai kurioms kitoms alerginėms ligoms gydyti.

Alerginis rinokonjuktyvitas. Antros kartos antihistamininiai vaistai slopina nosies niežulį, čiaudulį, sekreciją, užburkimą, gomurio, ryklės, ausų niežulį. Antihistamininių vaistų nosies purškalai ir akių lašai veikia greičiau negu geriamieji, bet jie turėtų būti vartojami kelis kartus per parą. Galima skirti ir sudėtinių vaistų su pseudoeferdrinu – jie geriau mažina nosies užburkimą. Antihistamininių vaistų vietinis poveikis stipresnis nei kromonų ir panašus kaip leukotrienų receptorių antagonistų.

Dilgėlinė. Antihistamininiai vaistai mažina išbėrimų dažnumą, dydį ir trukmę, taip pat niežulį. Jie veiksmingi ūminės dilgėlinės atveju, bet, manoma, kad mažiau naudingi gydant lėtinę dilgėlinę. Pirmos ir antros kartos antihistamininių vaistų poveikis gydant lėtinę dilgėlinę nesiskiria.

Kitos alerginės ir imuninės ligos. Kilus sunkiai ūminei sisteminei alerginei reakcijai (anafilaksijai) antihistamininiai vaistai neatstoja adrenalino, bet mažina paraudimą, niežulį, dilgėlinę ir rinorėją. Antros kartos antihistamininių vaistų kartu su kitais vaistais skiriama specifinės imunoterapijos ir radioaktyvių kontrastinių medžiagų sukeltoms reakcijoms slopinti, be to, mastocitozės ar lokalioms vabzdžių įkandimo alerginėms reakcijoms šalinti.

Atlikta daug klinikinių atsiktinių imčių placebo kontroliuojamų dvigubai aklų tyrimų, kuriais vertintas antros kartos antihistamininių vaistų poveikis slopinant alerginio rinokonjuktyvito ir lėtinės dilgėlinės simptomus. Reguliariai vartojami šie vaistai slopina alerginį uždegimą ir simptomus. Prie antros kartos preparatų nepriprantama. Neintensyvių simptomų gali likti, kadangi alerginio uždegimo patogenezėje dalyvauja ir kiti mediatoriai, pvz., leukotrienai.

ŠALUTINIS POVEIKIS

Pirmos kartos antihistamininiai vaistai: chlorfeniraminas, difenhidraminas, hidroksizinas ir prometazinas, jungiasi prie H₁ receptorių ir blokuoja nervinio impulso

perdavimą į CNS. Dėl lipofiliškumo ir santykinai mažos molekulinės masės jie pereina hematoencefalinį barjerą. Antros kartos vaistai yra specifiški H₁ receptoriams ir neslopina CNS, pavyzdžiui, feksofenadino į CNS iš viso nepatenka, o cetirizino praeinamumas – apie 30 proc.

Kardiotoksinis poveikis pasireiškia retai ir nepriklauso nuo vaisto kartos. Buvo nustatyta, kad pirmieji antros kartos preparatai (astemizolis ir terfenadinas, šiuo metu jau nevartojami) didino monofazinį širdies raumenų veikimo potencialą ir ilgino QT intervalą, todėl vartojant šiuos vaistus padidėjo aritmijų (*torsades de pointes*) rizika. Gydant naujesniais antros kartos antihistamininiais vaistais toks šalutinis poveikis nepasireiškia. Pirmos ir antros klasės antihistamininių vaistų šalutinio poveikio sukelti sutrikimai palyginti 5 lentelėje.

Kartais aprašomas šalutinis poveikis, kurio mechanizmas nėra visiškai aiškūs, – dilgėlinė, karščiavimas, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, hepatitas, agranulocitozė. Kai kurie pirmos kartos vietinio poveikio antihistamininiai vaistai (difenhidraminas) gali sukelti kontaktinį dermatitą. Kad antihistamininiai vaistai darytų kancerogeninį poveikį, nenustatyta. Antros kartos antihistamininiai vaistai (cetirizinas, loratadinas) santykinai saugūs nėščiosioms (B kategorija). Kai kurių iš šių vaistų (ebastino, desloratadino) ikiklinikiniais tyrimais nustatyta, kad nei tiesioginio, nei netiesioginio žalingo poveikio žiurkių ir triušių embriono bei vaisiaus raidai, vaikingumui, atsivestų jauniklių augimui medikamentas nesukėlė. Kadangi gerai kontroliuojamų tyrimų su nėščiomis moterimis neatlikta, o remiantis poveikio gyvūnų dauginimosi funkcijai tyrimų rezultatais ne visada galima numatyti, koks poveikis pasireiškės žmogui, nėščios moterys ebastinu gali būti gydomos tik būtiniausiu atveju (C kategorija).

Antros kartos antihistamininius vaistus draudžiama vartoti, jei yra padidėjęs jautrumas bet kuriai vaisto sudedamajai (veikliajai ar pagalbinėms) medžiagai, sunkus kepenų funkcijos nepakankamumas (ebastinas) ar sunkus inkstų funkcijos nepakankamumas (kreatinino klirensas mažesnis kaip 10 ml/min.).

Gydytojai, svarstydami, kurį iš antihistamininių vaistų pasirinkti, pirmiausia turi atsižvelgti į jų farmakologinius ypatumus ir saugumą.

5 lentelė. PIRMOS IR ANTROS KLASĖS ANTIHISTAMININIŲ VAISTŲ ŠALUTINIS POVEIKIS

	Pirmos kartos	Antros kartos
CNS	Mieguistumas, nuovargis, galvos svaigimas, atminties ir psichomotorinių funkcijų sutrikimas, galvos skausmas, susijaudinimas, sumišimas, haliucinacijos	Poveikis CNS galimas vartojant dideles dozes, pavyzdžiui, didesnė nei 10 mg cetirizino dozė gali sukelti slopinimą
Širdis	Nuo dozės dydžio priklausoma sinusinė tachikardija, refleksinė tachikardija ir supraventriculinės aritmijos; aprašyta, kad vartojant ciproheptadiną, difenhidraminą, doksepiną, hidroksiziną buvo QT intervalo pailgėjimo ir skilvelinės aritmijos atvejų	Šalutinis poveikis pasireiškė gydant astemizoliu ir terfenadinu, todėl šie vaistai pašalinti iš rinkos
Kiti organai	Galima midriazė, akių sausmė, burnos džiūvimas, šlapimo susilaikymas, vidurių užkietėjimas, erekcijos sutrikimai, periferinė vazodilatacija, apetito padidėjimas ir svorio augimas	Neaprašyta
Toksinis poveikis perdozavus vaisto	Pagrindinis poveikis – CNS: nuo mieguistumo, delyro iki komos ir mirties.	Neaprašyta
Teratogeniškumas	Klinikinė vartojimo nėštumo laikotarpiu patirtis ribota, todėl rekomenduojama nėščioms moterims neskirti	Klinikinė vartojimo nėštumo laikotarpiu patirtis ribota, todėl rekomenduojama nėščioms moterims neskirti

ARIA IR EAACI REIKALAVIMAI ANTIHISTAMININIAMS VAISTAMS

Farmakologinės savybės

Efektyvi ir selektyvi H₁ receptorių blokada.

Adityvus antialerginis poveikis – klinikinė nauda slopinant alergijos simptomus (vartojant su gliukokortikotropais astmos atveju).

Antialerginių vaistų poveikio mechanizmai:

- mažina uždegimo mediatorių, adhezijos molekulių ar citokinų koncentraciją nosies ir akių sekretuose;
- 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).

Nėra kliniškai patvirtintos sąveikos su maistu, kitais vaistais, pernašos baltymais.

Nėra sąveikos su citochromu P4503A (CYP3A).

Nėra nuo ligos priklausomų toksinių reakcijų.

Veiksmingumas

Veiksmingi gydant pagal ARIA kriterijus nustatytą epizodinį ar nuolatinį alerginį rinitą.

Veiksmingi slopinant nosies simptomus, įskaitant nosies užburkimą.

Veiksmingi slopinant akių simptomus.

Astmos atveju:

- slopina astmos simptomus (trumpalaikiai tyrimai);
- retina astmos paūmėjimus (ilgalaikiai tyrimai);
- gerina plaučių funkciją.

Turi būti atlikti veiksmingumo tyrimai vaikų ir vyresnių pacientų grupėse.

Šalutinis poveikis

Nedaro slopinamojo poveikio, poveikio pažinimo ir psichomotorinėms funkcijoms.

Nedaro anticholinerginio poveikio.

Neskatina svorio augimo.

Nedaro šalutinio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai.

Galima vartoti nėščioms ir žindančioms moterims.

Turi būti atlikti šalutinio poveikio tyrimai vaikų ir vyresnių pacientų grupėse.

Farmakodinamika

Greitas poveikis.

Ilgas veikimas, klinikinis poveikis išlieka mažiausiai 24 valandas, vaistą galima vartoti vieną kartą per parą.

Maža tachifilaksijos tikimybė.

Turi būti atlikti kitų rinokonjunktyvitui gydyti vartojamų vaistų ir antihistamininių vaistų lyginamieji tyrimai.

**SECOND-GENERATION H₁-ANTIHISTAMINES: INDICATIONS
EFFICACY AND SAFETY**

Sandra Ragaisiene, Brigita Šitkauskienė

Clinic of Pulmonology and Immunology
Kaunas University of Medicine

Key words: antihistamines, second-generation, indications, side effects.

Summary. Histamine as a mediator plays an important role in the pathophysiology of allergic reactions such as allergic rhinitis and chronic urticaria. The effects of histamine occur through H₁ receptors. This action produce allergic inflammation symptoms: pruritus, urticaria rash of the skin, bronchoconstriction, irritation and congestion in the nose. First and second-generation antihistamine drugs are widely used to reduce the allergic symptoms. This review will provide valuable information about the differences between first and second-generation antihistamines, therefore focusing on the indications, effectiveness and safety of the second-generation drugs.

LITERATŪRA

1. Slater JW, Zechnich AD, Haxby DG. **Second-generation antihistamines** // A comparative review. *Drugs* 1999;57(1):31-47.
2. Simons FER. **Advances in H₁-Antihistamines** // *N. Engl. J. Med* 2004; 351, 2203-2217.
3. MacGlashan D Jr. **Histamine: a mediator of inflammation** // *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:Suppl 4:S53-S59.
4. Akdis CA, Blaser K. **Histamine in the immune regulation of allergic inflammation** // *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:15-22.
5. Vaitkus S, Rauba D, Balsaris S, Butkus E, Šiupšinskienė N, Uloza V, Sakalauskas R, Staikūnienė J, Šitkauskienė B. **Rinosinusito, nosies polipozės ir alerginio rinito diagnostikos ir gydymo rekomendacijos** // Kaunas 2006.
6. Lee J, Cummins G, Okamoto L. **A descriptive analysis of the use and cost of new-generation antihistamines in the treatment of allergic rhinitis: a retrospective database analysis** // *Am J Manag Care* 2001;7(4 Suppl):S103-112.
7. Shamsi Z, Hindmarch I. **Sedation and antihistamines: a review of inter-drug differences using proportional impairment ratios** // *Hum Psychopharmacol* 2000;15:Suppl 1:S3-S30.
8. van Steekelenburg J, Clement PAR, Beel MHL. **Comparison of five new antihistamines (H₁-receptor antagonists) in patients with allergic rhinitis using nasal provocation studies and skin tests** // *Allergy* 2002;57: 346-50.
9. Geha RS, Meltzer EO. **Desloratadine: a new, non-sedating, oral antihistamine** // *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:751-762.

Kiti literatūros šaltiniai – redakcijoje.

MMP-12 raiška rūkančių ir metusių rūkyti LOPL sergančių pacientų kvėpavimo takų sekrete

A. Babušytė¹, I. Jakubanis¹, K. Stravinskaitė^{1,2}, K. Malakauskas^{1,2}, J. Jeroch¹, R. Sakalauskas², B. Šitkauskienė^{1,2}

¹ KMU Biomedicininų tyrimų instituto Pulmonologijos laboratorija,

² KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Vienas pagrindinių lėtinę obstrukcinę plaučių ligą (LOPL) sukeliančių aplinkos veiksnių – rūkymas – skatina uždegimo ląstelių suaktyvėjimą, proteazių ir antiproteazių pusiausvyros sutrikimus. Modeliniais gyvūnų tyrimais nustatyta, jog matrikso metaloproteinazė (MMP-12) yra viena svarbiausių emfizeminius pokyčius sukeliančių proteazių, kurios kiekio didėjimą skatina cigarečių dūmuose esančios medžiagos. Kol kas nėra daug duomenų apie MMP-12 raiškos kvėpavimo takuose priklausomybę nuo LOPL sergančių ligonių rūkymo įpročio.

Tikslas – įvertinti rūkančių ir metusių rūkyti pacientų, sergančių LOPL, MMP-12 raišką kvėpavimo takų sekrete.

Metodai. Ištyrėme 38 pacientus (vidutinis amžius – 64,5 ± 7,3 m), sergančius vidutinio sunkumo LOPL, kurių rūkymo intensyvumas viršijo 20 pakmečių, bei ilgiau nei 1 mėn. iki tyrimo nevartojusius gliukokortikosteroidų. Pagal rūkymo anamnezės duomenis pacientus suskirstėme į dvi grupes: rūkančiųjų (n = 21) ir metusiųjų rūkyti (prieš dvejus metus ir seniau) (n = 17). Sveikų asmenų grupes sudarė 6 rūkantys ir 11 nerūkančiųjų asmenų. MMP-12 raišką indukuotų skreplių bei bronchų ir alveolių išplovų (bronchoalveolinio lavažo, BAL) mėginiuose vertinome imunocitochemijos metodu.

Rezultatai. LOPL sergančių ligonių indukuotų skreplių

mėginiuose MMP-12⁺ ląstelių skaičius nesiskyrė (rūkančiųjų – 1,60 ± 0,19, palyginti su metusiųjų – 1,37 ± 0,26 x 10⁶/ml), tačiau buvo didesnis (p < 0,05) nei sveikų rūkančiųjų (0,39 ± 0,08 x 10⁶/ml) ir nerūkančiųjų (0,24 ± 0,14 x 10⁶/ml) asmenų. BAL mėginiuose MMP-12⁺ ląstelių skaičius buvo didesnis rūkančiųjų LOPL sergančių asmenų grupėje nei metusiųjų rūkyti (1,5 ± 0,16, palyginti su 0,93 ± 0,20 x 10⁶/ml, p < 0,05) ir sveikų asmenų. Sveikų rūkančiųjų asmenų grupėje MMP-12⁺ ląstelių skaičius buvo didesnis nei nerūkančiųjų (0,26 ± 0,04, palyginti su 0,15 ± 0,03 x 10⁶/ml, p < 0,05).

Nustatėme statistiškai reikšmingą tiesioginę sąsają tarp rūkymo intensyvumo (pakmečių skaičiaus) ir MMP-12⁺ ląstelių skaičiaus indukuotų skreplių ir BAL mėginiuose rūkančių ir metusių rūkyti pacientų, sergančių LOPL, bei sveikų rūkančių asmenų grupėse.

Išvados. Didesnis MMP-12⁺ ląstelių skaičius LOPL sergančių ligonių kvėpavimo takų sekrete, palyginti su sveikų rūkančių ir nerūkančių asmenų, leidžia teigti, jog MMP-12 raišką lemia ne tik tabako dūmai, bet ir sergant LOPL vykstantis uždegimo procesas kvėpavimo takuose. Mažesnė MMP-12 raiška metusių rūkyti LOPL sergančių ligonių BAL mėginiuose, palyginti su aktyviai rūkančiais ligoniais, leidžia daryti prielaidą, jog metimas rūkyti daro palankią įtaką uždegimo procesui smulkiuosiuose kvėpavimo takuose, įskaitant ir alveoles.

Medžių žiedadulkių alergenų sukulto alerginio rinokonjunktyvito klinikinių požymių ir specifinių IgE bei IgG4 antikūnų serume sąsajos ypatumai

I. Bajoriūnienė, S. Ragaišienė, B. Šitkauskienė

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Alerginio rinokonjunktyvito paplitimas visame pasaulyje pastebimai didėja. Literatūros duomenimis, augalų žiedadulkių sukulto rinokonjunktyvito atvejai sudaro apie 10–35 proc., iš jų daugiau nei 50 proc. – sukelia beržinių medžių žiedadulkės (ARIA, 2001 m.).

Tikslas – nustatyti medžių žiedadulkių alergenų sukulto alerginio rinokonjunktyvito klinikinių požymių ir specifinių IgE bei IgG4 antikūnų serume sąsajos ypatumus.

Metodai. Į tyrimą atrinkta 15 asmenų (8 vyrai ir 7 moterys) nuo 22 iki 62 metų (amžiaus vidurkis – 40,57 ± 3,03 metai), kuriems diagnozuotas medžių žiedadulkių sukeltas alerginis rinokonjunktyvitas. Diagnozė nustatyta remiantis rinokonjunktyvito diagnostikos rekomendacijomis (ARIA, 2001 m.). Simptomai visiems tiriamiesiems pasireiškėdavo kovo–balandžio mėnesiais ir kartodavosi ne mažiau kaip dvejus metus iš eilės. Ligos sunkumas vertintas pagal VAS. Siekiant patvirtinti įsijautrinimą medžių žiedadulkių alergenams visiems tiriamiesiems atlikti odos dūrio ir nosies provokacijos mėginiai su medžių žiedadulkių alergenais (LETI, Ispanija), nustatyta bendroji IgE ir specifinių IgE bei IgG4 antikūnų medžių žiedadulkių alergenams koncentracija serume (CAP-RAST). Statistinė duomenų analizė atlikta SPSS/W programų paketu. Ryšys tarp tiriamųjų dydžių nustatytas remiantis Spearman koeficientu.

Rezultatai. Sirgimo alerginiu rinokonjunktyvitu vidutinė trukmė buvo 10,21 ± 2,36 m., ligos sunkumo pagal VAS vidurkis – 7,88 ± 0,47 cm, vidutinis papulės dydis atlikus odos dūrio mėginį su medžių žiedadulkių alergenais – 7,64 ± 0,78 mm, minimalios nosies simptomus provokuojančios dozės vidurkis – 1,59 ± 0,39 HEP/ml. Visiems tiriamiesiems serume nustatyti didesni nei rekomenduojami normalūs bendrojo IgE (vidurkis – 145 ± 39,92 IU/ml), medžių alergenams specifinių IgE (vidurkis – 52,71 ± 8,67 kU/l) bei IgG4 (vidurkis – 308,79 ± 48,62 ng/ml) antikūnų kiekiai serume. Statistiškai reikšminga sąsaja nustatyta tarp specifinių IgE antikūnų medžių žiedadulkių alergenams ir specifinių IgG4 antikūnų (r = 0,663, p = 0,007), bendrojo IgE (r = 0,613, p = 0,015), alerginės ligos sunkumo (r = 0,615, p = 0,015) ir minimalios nosies simptomus provokuojančios dozės (r = -0,785, p = 0,001). Specifinių IgG4 kiekis serume reikšmingai susijęs su bendroju IgE (r = 0,768, p = 0,001) kiekiu. Reikšmingų sąsajų tarp specifinių medžių žiedadulkės antikūnų ir vidutinio papulės dydžio bei alerginio rinokonjunktyvito trukmės nenustatyta.

Išvados. Sergant medžių žiedadulkių alergenų sukeltu alerginiu rinokonjunktyvitu specifinių medžių žiedadulkių alergenams IgE antikūnų kiekis esti susijęs su specifinių IgG4 antikūnų ir bendroju IgE kiekiu serume, ligos sunkumu, minimalia nosies simptomus provokuojančia doze.

Rizikos veiksnių reikšmė įtariant ir anksti diagnozuojant tuberkuliozę, atsparią daugeliui vaistų

V. Butkuvienė, S. Manukian

KMUK filialas Romainių tuberkuliozės ligoninė

PSO duomenimis, atsparios tuberkuliozės (TB) paplitimas įvairiose šalyse svyruoja nuo 1 iki 14 proc. Daugėjant Lietuvoje dauginio atsparumo vaistams (DAV) atvejų darosi labai svarbu anksti nustatyti *M. tuberculosis* komplekso jautrumą pirmos ir antros eilės vaistams nuo tuberkuliozės. Ankstyvas DAV nustatymas padeda ne tik greičiau įvertinti tuberkuliozės formą (jautrumo vaistams atžvilgiu), bet ir laiku pradėti būtiną gydymą. Tai sudaro sąlygas siekti DAV kontrolės strategijos tikslų: mažinti DAV TB plitimą, gerinti TB epidemiologinius rodiklius, apsaugoti visuomenę nuo DAV užkrato plitimo. Sudarant pacientų jautrumo vaistams tyrimo planą, PSO rekomenduoja įvertinti rizikos veiksnius, turinčius įtakos DAV TB.

Metodai. Į tyrimą įtraukti plaučių TB sergantys pacientai, kuriems diagnozė patvirtinta bakteriologiškai ir pirmą kartą nustatytas *M. tuberculosis* komplekso bakterijų atsparumas izoniazidui, rifampicinui ir kitiems vaistams nuo tuberkuliozės. Tyrimo imtis – 382 pacientai (nauji atvejai ir atkryčiai diagnozuoti 2005–2006 m.). Vertintas *M. tuberculosis* komplekso bakterijų jautrumas šiems vaistams nuo tuberkuliozės:

- 1) pirmos eilės vaistams nuo tuberkuliozės (VNT) standžioje terpėje proporcijos metodu;
- 2) pirmos ir antros eilės VNT radiometriniu proporcijos metodu;
- 3) pirazinamidui radiometriniu metodu.

Analizuota rizikos veiksnių įtaka DAV TB pacientams – kontaktai, patologinės būklės, lemiančios imunosupresiją, socialiniai veiksniai ir buvęs ankstesnis gydymas nuo tuberkuliozės.

Rezultatai. DAV iš 312-os VNT negydytų pacientų buvo

nustatytas 34-iems (10,8 proc.), iš 70 NVT gydytų (atkryčiai) – 28-iems (40 proc.). X-MDR buvo nustatyta trims pacientams, susirgusiems pirmą kartą (0,9 proc), ir šešiams, kuriems buvo TB atkrytis (8,5 proc).

DAV TB nauji atvejai. Kontaktas su TB: 18 asmenų turėjo kontaktą su tuberkulioze sergančiais ligoniais (53 proc.), iš jų su šeimos nariais – 9 atvejai, draugais – 8 atvejai, darbe – 1 atvejis. Patologinės būklės, sukeliančios imunosupresiją: AIDS – 1 atvejis, priklausomybė nuo alkoholio ir narkotinių medžiagų (diagnozė patvirtinta specialistų) – 9 atvejai, du asmenys sirgo sunkios formos cukriniu diabetu. Socialiniai veiksniai, turintys įtakos užsikrėtimui atsparia TB: buvimas įkalinimo įstaigoje – 1 atvejis, namų neturėjimas (benamiai asmenys) – 7 atvejai.

DAV TB atkryčiai. Ankstyvų TB atkryčių buvo 25 atvejai (nepaėjęs 4 metams po gydymo nuo tuberkuliozės), iš jų 15 atvejų nustatytas DAV (60 proc). Vėlyvų atkryčių (po gydymo nuo tuberkuliozės praėjus daugiau kaip 5 metams) buvo 45 atvejai, iš jų 13 atvejų nustatytas DAV (28 proc). 7 pacientai gydyti daugiau kaip dviem vaistų nuo tuberkuliozės kursais ir visiems jiems paskutinio atkryčio metu nustatyta DAV. Gydymo kokybės įtaka DAV susiformavimui: 7 ankstyvų atkryčių atvejais gydymas buvo nekokybiškas (dažnas gydymo nutraukimas, piktnaudžiavimas alkoholiu). Vėlyvų atkryčių gydymo kokybė nevertinta, nes nebuvo duomenų apie ankstesnį gydymą. Socialiniai veiksniai – 4 asmenys, grįžę iš įkalinimo įstaigos ir 9 benamiai (46 proc).

Išvada. Siekiant anksti diagnozuoti DAV TB, tikslinga tirti *M. tuberculosis* komplekso bakterijų jautrumą radiometriniu proporcijos metodu didesnės rizikos grupių asmenims: pacientams, kurie turėjo ar turi kontaktą su TB sergančiais ligoniais; kuriems TB greitai atsinaujina; pakartotinai gydytiems kelis kartus, grįžusiems iš įkalinimo įstaigų.

Specifinių INF-γ gaminančių T limfocitų tyrimas su TB ligoniais kontaktavusiems asmenims

E. Hansted¹, R. Kėvalas¹, B. Šitkauskienė²

¹ KMU Vaikų ligų klinika,

² KMUPulmonologijos ir imunologijos klinika

Siekiant sustabdyti tuberkuliozės (TB) plitimą, labai svarbu kuo anksčiau nustatyti užsikrėtimą tuberkuliozės mikobakterijomis, t. y. TB infekciją. Diagnozuojant TB dažnai daromas tuberkulino mėginys (*Mantoux* reakcija; MR), bet jis yra nepakankamai jautrus ir specifiškas. Tikslusis metodas galėtų būti T limfocitų, gaminančių TB specifinį INF-γ, nustatymas.

Tikslas – ištirti vaikų, turinčių kontaktą su baciliaria tuberkulioze sergančiu asmeniu, ląstelinį imunitetą (TB specifinius INF-g gaminančius T limfocitus) ir palyginti rezultatus su tuberkulino mėginio rezultatais.

Metodai. TST ir T SPOT TB (testas, skirtas identifikuoti specifinius INF-g gaminančius T limfocitus periferiniame kraujyje; Oxford Immunotec, Didžioji Britanija) atlikti vaikams, kurie įvairų laiką kontaktavo su baciliaria TB sergančiu bendraklasiu (dvių klasių tyrimas). Visi tirti vaikai naujagimystėje skiepyti BCG vakcina.

Rezultatai. Ištirti 59 vaikai (amžius – 10–18 metų). 31 iš jų kontaktavo su baciliaria TB sergančiu bendraklasiu 5 savaites. Šioje grupėje 8 vaikams (26 proc.) MR buvo neigiamas; 19 (61 proc.) – MR 10–15 mm, 4 (13 proc.) – MR daugiau kaip 15 mm. Analizuojant kraujo tyrimą, T SPOT TB testas buvo teigiamas 9 (29 proc.) vaikams, kitiems – neigiamas. Nustatyta statistiškai reikšminga sąsaja tarp MR (papulės vidutinio dydžio) ir T SPOT TB rezultatų ($p < 0,05$).

28 vaikams, kontaktavusiems su baciliaria TB dvi savaites, T SPOT TB buvo neigiamas, nors 8 (29 proc.) iš jų MR buvo 5–10mm, o 2 (7 proc.) – 10–15 mm.

Išvada. Specifinių INF-g gaminančių T limfocitų nustatyta mažesniais skaičiais vaikų, kontaktavusių su baciliaria TB sergančiu asmeniu, palyginti su teigiamų tuberkulino mėginių skaičiumi. Didelį skaičių teigiamų MR galima būtų paaiškinti skiepijimu BCG vakcina naujagimystėje. Galima daryti prielaidą, kad INF-g gaminančių T limfocitų nustatymas yra tikslesnis metodas diagnozuojant tuberkuliozinę infekciją nei MR.

Rūkymo įtaka eotaksinių koncentracijai kraujo serume, skreplių supernatante bei bronchų ir alveolių išplovose (BAL skystyje)

A. Krišukėnienė,^{1,2} A. Babušytė¹, I. Jakubanis¹, K. Malakauskas^{1,2}, R. Sakalauskas², B. Šitkauskienė^{1,2}

¹ KMU Biomedicininų tyrimų instituto Pulmonologijos laboratorija,

² KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Astma ir lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) pasireiškia lėtiniais kvėpavimo takų uždegimu, kuriame dalyvauja įvairios imuninės ląstelės, jų išskiriami mediatoriai ir adhezijos molekulės. Įrodyta, kad eotaksinas-1, eotaksinas-2 bei eotaksinas-3 yra svarbūs chemotaksio veiksniai, lemiantys šių ląstelių susikauptimą kvėpavimo takuose. Pastarųjų metų eksperimentiniai tyrimai parodė, kad aktyvus rūkymas gali pakeisti uždegimo patofiziologinius bei imuninius mechanizmus.

Tikslas – palyginti eotaksino-1, eotaksino-2, eotaksino-3 koncentraciją rūkančių, nerūkančių ir metusių rūkyti pacientų, sergančiųjų astma, LOPL, bei sveikų asmenų kraujo serume, indukuotų skreplių supernatante bei bronchų ir alveolių išplovose (BAL skystyje).

Metodai. Ištyrėme 31 lengva ar vidutinio sunkumo astma sergantį pacientą (amžiaus vidurkis – 57,2 ± 2,2 m.), 40 LOPL sergančių pacientų (amžiaus vidurkis – 64,2 ± 1,3 m.), kurie ne trumpiau kaip mėnesį negydyti nei inhaliuojamaisiais, nei sisteminio poveikio gliukokortikosteroidais, ir 9 kvėpavimo takų ligomis nesergančius asmenis (amžiaus vidurkis – 59,4 ± 9,7 m.). Pagal rūkymo įpročius, tiriamieji suskirstyti į grupes: rūkantys ir nerūkantys astma sergantys pacientai, rūkantys ir metę rūkyti LOPL sergantys asmenys. Imunofermentinio tyrimo metodu (ELISA) nustatyta eotaksino-1, eotaksino-2 bei eotaksino-3 koncentracija

kraujo serume, skreplių supernatante ir bronchų bei alveolių išplovose (BAL skystyje).

Rezultatai. Rūkančių astma sergančių pacientų kraujo serume eotaksino-2 koncentracija buvo statistiškai reikšmingai didesnė nei nerūkančių astma sergančių pacientų bei sveikų asmenų (149,4 ± 13,4, palyginti su 86,4 ± 11,2 ir 100,7 ± 15,3 pg/ml; p < 0,05). Rūkančių LOPL pacientų skreplių supernatante, palyginti su metusiais rūkyti LOPL pacientais, nustatyta statistiškai reikšmingai didesnė eotaksino-1 (12,1 ± 3,6, palyginti su 1,57 ± 0,5 pg/ml; p = 0,048) bei eotaksino-2 koncentracijos (179,5 ± 4,5, palyginti su 59,6 ± 3,7 pg/ml; p = 0,029). Rūkančių LOPL sergančių pacientų bronchų bei alveolių išplovose (BAL skystyje) eotaksino-2 koncentracija buvo statistiškai reikšmingai didesnė nei metusių rūkyti LOPL ligonių ir sveikų asmenų (311,7 ± 8,9, palyginti su 132,1 ± 3,1 ir 147,8 ± 4,4 pg/ml; p < 0,05). Astma sergančių ligonių grupėje nustatyta reikšminga sąsaja tarp rūkymo intensyvumo (pakmečiai) ir eotaksino-2 koncentracijos kraujo serume (r = 0,4, p < 0,05).

Išvados. Mūsų tyrimo duomenys leidžia teigti, kad sergant LOPL rūkymas turi įtakos eotaksino-1, eotaksino-2 koncentracijai kraujo serume bei eotaksino-2 koncentracijai bronchų bei alveolių išplovose (BAL skystyje). Sergant astma, eotaksino-2 koncentracija kraujo serume susijusi su rūkymo trukme.

Vaikų alerginių ligų derinių paplitimo kaita 1994–2002 m.

J. Kudzytė, J. Bojarskas, E. Griška

KMU Vaikų ligų klinika

Tikslas – nustatyti alerginių ligų (bronchų astmos, alerginio rinito, atopinio dermatito) derinių paplitimo kaitą per septynerius metus 6–7 ir 13–14 metų Kauno moksleivių grupėse.

Metodai. 1994–1995 m. ir 2001–2002 m. naudojant standartizuotus ISAAC (angl. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) klausimynus apklausta 8 980 Kauno miesto vaikų.

Rezultatai. Bronchų astma ir alerginiu rinitu tuo pačiu metu sirgusių pirmokų skaičius padidėjo nuo 0,1 proc. iki 0,4 proc. (p < 0,05). Abiejų ligų būdingus simptomus vaikai nurodė dažniau, nei buvo patvirtintos diagnozės. 44 vaikai sirgo bronchų astma ir nurodė buvusius alerginio rinito simptomus per paskutinius 12 mėnesių. Tačiau tik 25 proc. jų buvo diagnozuotas alerginis rinitas. 1994–1995 m. nebuvo diagnozuotas nė vienas alerginio rinito ir atopinio dermatito ligų derinys. Atlikus pakartotinę apklausą šių ligų derinys nustatytas 0,4 proc. apklaustųjų (p < 0,05). Ligų simptomus nurodė daugiau vaikų, nei buvo diagnozuotos ligos. Atopinis dermatitas diagnozuotas 41 vaikui, kartu nurodžiusiam ir alerginio rinito simptomus per paskutinius 12 mėnesių, tačiau tik 26,8 proc. jų buvo diagnozuotas alerginis rinitas. Bronchų astma ir atopiniu dermatitu tuo pačiu metu sirgusių vaikų padaugėjo nuo 0,1 proc. iki 0,4 proc. (p = 0,059), o buvusius abiejų ligų simptomus nurodė daugiau vaikų. Nustatyta, kad tik 33,3 proc. iš sirgusių bronchų astma ir tuo pačiu metu nurodžiusių atopiniam dermatitui būdingus simptomus, buvo

diagnozuotas atopinis dermatitas. 1994–1995 m. nebuvo diagnozuotas nė vienas triados atvejis. Po septynerių metų alerginių ligų triada diagnozuota 0,2 proc. apklaustųjų pirmokų. 2001–2002 m. berniukams bronchų astma ir alerginis rinitas tuo pačiu metu diagnozuoti dažniau nei mergaitėms (p < 0,05). Berniukams dažniau diagnozuota ir triada (p = 0,062). 13–14 metų vaikų, sergančių bronchų astma ir alerginiu rinitu, padaugėjo nuo 0,2 proc. iki 1,0 proc. (p < 0,05), o buvusius abiejų ligų simptomus nurodė dar daugiau vaikų. Iš 46 vaikų, sirgusių alerginiu rinitu ir nurodžiusių buvusius bronchų astmos simptomus per paskutinius 12 mėnesių, tik 28,3 proc. apklaustųjų buvo diagnozuota astma. Bronchų astmos ir atopinio dermatito paplitimas padidėjo nuo 0,1 proc. iki 0,7 proc. (p < 0,05). Iš vaikų, sirgusių atopiniu dermatitu ir nurodžiusių buvusius bronchų astmos simptomus per paskutinius 12 mėnesių, tik 37 proc. diagnozuota astma. Alerginiu rinitu ir atopiniu dermatitu tuo pačiu metu sirgusių paauglių padaugėjo nuo 0,2 proc. iki 0,4 proc. Iš sirgusių alerginiu rinitu ir nurodžiusių atopinio dermatito simptomus tik 11,8 proc. buvo diagnozuotas atopinis dermatitas. Atlikus pakartotinę apklausą alerginių ligų triada diagnozuota 0,2 proc. paauglių.

Išvados. Per septynerius metus abiejose vaikų amžiaus grupėse padidėjo alerginių ligų derinių paplitimas. Ligų derinių simptomai nurodomi dažniau, nei diagnozuojamos ligos. 6–7 metų berniukams bronchų astma ir alerginis rinitas tuo pačiu metu diagnozuoti dažniau nei mergaitėms.

Astma sergančių asmenų dusulio suvokimas

S. Ragaišienė¹, K. Malakauskas¹, B. Šitkauskienė¹, R. Sakalauskas²

¹ KMU Biomedicininų tyrimų instituto Pulmonologijos laboratorija,

² KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Pagal subjektyvius dusulio suvokimo pokyčius astma sergantys ligoniai sprendžia apie bronchų obstrukcijos epizodų sunkumą bei bronchus plečiančių vaistų, vartojamų pagal poreikį, veiksmingumą.

Tikslas – įvertinti astma sergančių pacientų dusulio suvokimą bronchų obstrukcijos ir bronchų dilatacijos metu.

Metodai. Visiems tiriamiesiems buvo atliktas bronchų provokacinis mėginys su metacholinu ir bronchų dilatacinis mėginys su salbutamoliu. Dusulio ryškumas vertintas pagal Borgo skalę kas 5 min. prieš kiekvieną FEV₁ registravimą. Dusulio suvokimas bronchų obstrukcijos ir bronchų dilatacijos metu buvo įvertinti apskaičiuojant linijinės regresijos koeficientus α_{obstr} ir α_{dilat} tarp Borgo skalės ir FEV₁ rodiklių pokyčių, palyginti su pradiniais. Papildomai apskaičiuotas dusulio suvokimo intensyvumas FEV₁ rodikliui sumažėjus 20 proc. (PS₂₀) bronchų provokacinio mėginio metu.

Rezultatai. Ištirti 75 astma sergantys asmenys (18–50 metų). Pagal dusulio suvokimą pacientai suskirstyti į dvi grupes: normaliai suvokiantys dusulį (PS20 – vidurkis arba daugiau -standartinis nuokrypis, n = 61) (NSD grupė) ir silpnai

suvokiantys dusulį (PS20 – mažiau nei vidurkis -standartinis nuokrypis, n = 14) (SSD grupė). Abiejų grupių tiriamųjų amžius, pradinis FEV₁ ir dusulio suvokimas, bronchų hiperreaktyvumas bei didžiausias FEV₁ sumažėjimas bronchų provokacinio mėginio metu nesiskyrė. NSD grupės pacientai tyrimo pabaigoje dusulį juto stipriau nei SSD grupės (4,7 ± 1,3, palyginti su 2,9 ± 1,5, p < 0,001). α_{obstr} ir α_{dilat} rodiklių vidurkiai ± standartiniai nuokrypiai pateikiami lentelėje

Tiriamųjų grupės	α_{obstr}	α_{dilat}	p
NSD	0,101 ± 0,055	0,106 ± 0,046	> 0,05
SSD	0,073 ± 0,055	0,069 ± 0,044	> 0,05
	0,046	0,008	p

Išvados. Astma sergantys ligoniai bronchų obstrukciją ir bronchų išsiplėtimą suvokia vienodai. Svarbu tai, kad asmenys, silpnai suvokiantys bronchų obstrukciją, prastai junta ir bronchų išsiplėtimą. Taigi astma sergantys ligoniai, kurių dusulio suvokimas yra sutrikęs, prastai junta prasidedančią bronchų obstrukciją bei neadekvačiai vertina bronchus plečiančių vaistų poveikį.

LOPL sergančių ligonių azoto oksido kiekis iškvėpiamame ore susijęs su eozinofilų kiekiu indukuotuose skrepliuose ir bronchų bei alveolių išplovose (BAL skystyje)

S. Ragaišienė¹, A. Babušytė¹, K. Stravinskaitė^{1,2}, A. Kriukėnienė^{1,2}, K. Malakauskas^{1,2}, R. Sakalauskas², B. Šitkauskienė^{1,2}

¹ KMU Biomedicininų tyrimų instituto Pulmonologijos laboratorija,

² KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Pastarojo dešimtmečio literatūros duomenimis, sergant astma azoto oksido (NO) kiekis iškvėpiamame ore netiesiogiai atspindi uždegimo procesą kvėpavimo takuose. LOPL sergančių pacientų grupėje NO kiekio kitimas iškvėpiamame ore ir jo sąsajos su kitais uždegimo patofiziologiniams mechanizms svarbiais žymenimis nėra gerai ištirti.

Tikslas – nustatyti, ar NO kiekis rūkančių ir metusių rūkyti LOPL sergančių pacientų iškvėpiamame ore susijęs su kitais kvėpavimo takų uždegimo žymenimis.

Metodai. Ištyrėme 32 LOPL sergančius pacientus (amžius – 65 ± 8,4 metai), negydytus nei inhaliuojamaisiais, nei sisteminiais gliukokortikosteroidais, kurių rūkymo intensyvumas viršijo 10 pakmečių. Pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: rūkančiųjų (n = 22) ir metusiųjų rūkyti (n = 11, nerūko dvejus ir daugiau metų). Visiems pacientams matuokliu (*Niox Mino airway inflammation monitor*, *Aerocrine*, Švedija) ištirtas NO kiekis iškvėpiamame ore. Standartizuotu metodu (*P. L. Paggiaro*, 2002) buvo atlikta skreplių indukcija. Po savaitės apsilankiusiam pacientui atlikta fibrobronchoskopija bei bronchų ir alveolių lavažas (BAL). Iš gautos medžiagos paruošti indukuotų

skreplių ir BAL **citospinai** ir apskaičiuota jų ląstelinė sudėtis.

Rezultatai. Metusių rūkyti LOPL ligonių iškvėpiamame ore nustatytas didesnis NO kiekis nei rūkančiųjų pacientų (12,9 ± 1,42 ir 8,12 ± 1,54 ppm, p < 0,05). Rūkančiųjų LOPL ligonių bronchų ir alveolių išplovose (BAL skystyje) rasta daugiau neutrofilų nei metusiųjų rūkyti (14,1 ± 2,0 ir 5,2 ± 0,4x10⁶/ml, p < 0,05), bet indukuotuose skrepliuose šių ląstelių skaičius nesisiskyrė.

Abiejose pacientų grupėse nustatyta teigiama sąsaja tarp eozinofilų skaičiaus indukuotuose skrepliuose ir NO kiekio iškvėpiamame ore (rūkančiųjų r = 0,69, p < 0,01, metusiųjų rūkyti r = 0,62, p < 0,05). Tačiau sąsaja tarp eozinofilų skaičiaus bronchų ir alveolių išplovose (BAL skystyje) ir NO kiekio iškvėpiamame ore nustatyta tik rūkančiųjų grupėje (r = 0,58, p < 0,05).

Išvados. Mūsų tyrimo duomenimis, sergant LOPL NO kiekis iškvėpiamame ore gali būti netiesioginis lėtinio kvėpavimo takų uždegimo žymuo, susijęs su eozinofilų skaičiumi, kuris, kaip nustatyta ankstesniais klinikiniais tyrimais, padidėja LOPL paūmėjimo atveju. Tačiau vertinant NO rodiklius būtina atsižvelgti ir į pacientų rūkymo įpročius.

Alfa-1 antitripsino stokos sergant lėtine obstrukcine plaučių liga dažnumas

D. Serapinas¹, B. Šitkauskienė^{1,2}, S. Jančiauskiene³, R. Sakalauskas¹

¹ KМУ Pulmonologijos ir imunologijos klinika, Kauno medicinos universitetas,

² KМУ Biomedicininų tyrimų instituto Pulmonologijos laboratorija,

³ Klinikinių mokslų departamentas, Lundo universiteto Malmės ligoninė

Polinkį sirgti lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) lemia tiek išorinės aplinkos, tiek genetiniai veiksniai. Nors rūkymas yra vienas pagrindinių LOPL rizikos veiksnių, bet įrodytas ir genetinis polinkis sirgti šia liga – tai įgimta alfa-1 antitripsino (AAT) stoka. AAT stokoja maždaug 1 iš 1600–3000 asmenų (S. C. Lyman, *Emedicine webMD*).

Tikslas – nustatyti AAT stokos dažnumą sergant LOPL Lietuvoje.

Metodai. Ištirti 420 LOPL sergantys pacientai, apsilankę KMUK Konsultacinėje poliklinikoje bei kitų Lietuvos regionų centrinėse miesto ligoninėse nuo 2005 rugsėjo iki 2006 gruodžio mėn. LOPL buvo patvirtinta pagal Pasaulinės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvos (GOLD) kriterijus. Pacientams buvo vertinamas FEV₁ atliekant spirometriją, nustatyta AAT koncentracija serume (nefelometriniu metodu) ir genetinis AAT variantas (imunofermenitiniu metodu, Euro Diagnostika, Švedija).

Rezultatai. Pacientų amžius – nuo 33 iki 87 metų (vidurkis – 64,2). 7 pacientams (1,67 proc.) buvo nustatytas homozigotinis AAT stokos variantas ZZ, 26 pacientams (6,2 proc.) – heterozigotinis AAT stokos variantas MZ, 3 pacientams (0,71

proc.) – semiheterozigotinis variantas SZ, 1 pacientui – homozigotinis SS variantas. Kiti LOPL pacientai, turėjo nepakitusį AAT genetinį variantą PiMM. Palyginome Z alelių turinčių ir jo neturinčių pacientų AAT koncentraciją serume ir FEV₁.

Išvados.

1. AAT PiZZ fenotipo, lemiančio AAT stoką, dažnumas sergant LOPL Lietuvoje – 1,67 proc. Toks PiZZ dažnumas yra 10 kartų didesnis nei bendrojoje populiacijoje pagal literatūros duomenis.
2. Didesnė AAT, kaip ūminio uždegimo atsako baltymo, koncentracija susijusi su blogesniais LOPL pacientų (be įgimtos AAT stokos) spirometrijos rodikliais (FEV₁).

LOPL PACIENTŲ, NETURINČIŲ GENETINIO POLINKIO (MM), GRUPĖJE NUSTATYTA TIESIOGINĖ MAŽESNIO FEV₁ RODIKLIO PRIKLAUSOMYBĖ NUO DIDESNĖS AAT KONCENTRACIJOS

AAT koncentracijos g/l	vidurkis	SD	
MM grupėje	1,69	± 0,47	
MZ grupėje	1,15	± 0,29	p = 0,042
ZZ grupėje	0,31	± 0,13	p = 0,05

Rūkančių ir metusių rūkyti LOPL sergančių ligonių kosulio reflekso jautrumas kapsaicinui

K. Stravinskaitė^{1,2}, A. Babušytė¹, B. Šitkauskienė^{1,2}, K. Malakauskas^{1,2}, P. Dičpinigaitis³, R. Sakalauskas²

¹ KМУ Pulmonologijos ir imunologijos klinika, KМУ Biomedicininų tyrimų institutas,

² KМУ Pulmonologijos ir imunologijos klinika,

³ Niujorko Alberto Einšteino medicinos koledžo Intensitysios terapijos klinika

Nustatyta, kad sveikų rūkančių asmenų kosulio reflekso jautrumas yra mažesnis nei nerūkančių (P. V. Dičpinigaitis, 2003). Duomenys klinikinių tyrimų, kuriais vertinti kosulio reflekso jautrumo sergant LOPL ypatumai, yra prieštaringi (*Doherty* ir kt., 2000).

Tikslas – palyginti rūkančių ir metusių rūkyti LOPL sergančių pacientų kosulio reflekso jautrumą kapsaicinui bei nustatyti jo sąsają su galimais kosulio reflekso jautrumui įtakos turinčiais mediatoriais.

Metodai. Ištyrėme 13 rūkančių ir 14 metusių rūkyti (nerūko dvejus metus ir ilgiau) pacientų, sergančių vidutinio sunkumo ar sunkia LOPL, bei 10 niekada nerūkusių sveikų asmenų. Nė vienas LOPL sergantis pacientas bent vieną mėnesį iki tyrimo nevartojo inhaliuojamųjų gliukokortikosteroidų ir ilgai veikiančių bronchus plečiančių vaistų. Visiems tiriamiesiems atliktas kosulio provokacinis inhaliacinis mėginys su kapsaicinu ir nustatytos kapsaicino koncentracijos, sukeliančios du (C₂) ir penkis (C₅) ar daugiau sukosėjimus. Ne anksčiau kaip

po vienos savaitės visiems pacientams atlikta fibrobronchoscopia ir bronchų ir alveolių išplovų tyrimas (BAL). Leukotrieno B₄ (LTB₄) ir interleukino 8 (IL-8) koncentracijos BAL skystyje tirtos ELISA metodu.

Rezultatai. Kosulio reflekso jautrumas kapsaicinui rūkančių (logC₂ = 1,18 ± 0,19 μM; logC₅ = 2,12 ± 0,26 μM) ir metusių rūkyti (logC₂ = 1,14 ± 0,2 μM; logC₅ = 2,04 ± 0,24 μM) pacientų, sergančių LOPL, grupėse nesiskyrė, tačiau buvo statistiškai reikšmingai mažesnis nei sveikų asmenų (logC₂ = 0,6 ± 0,15 μM; logC₅ = 1,23 ± 0,27 μM). Statistiškai reikšminga sąsaja tarp LTB₄ bei IL-8 koncentracijų BAL skystyje ir kosulio reflekso jautrumo kapsaicinui sergant LOPL nenustatyta, bet šių mediatorių koncentracijos buvo reikšmingai didesnės nei sveikų asmenų grupėje.

Išvada. Mūsų tyrimo duomenimis, rūkančių ir metusių rūkyti pacientų, sergančių LOPL, kosulio reflekso jautrumas kapsaicinui nesiskiria ir nėra susijęs su LTB₄ ir IL-8 koncentracijomis bronchų ir alveolių išplovose (BAL skystyje).

Gama delta T limfocitų subpopuliacijos ypatumai sergant astma ir lėtine obstrukcine plaučių liga

D. Urbonienė¹, R. Sakalauskas¹, B. Šitkauskienė^{1,2}

¹ KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika,

² KMU Biomedicininų tyrimų instituto Pulmonologijos laboratorija

Literatūros duomenimis, gama delta T limfocitai yra reikšmingi specifinio imuninio atsako mechanizmas. Šių limfocitų gausu kvėpavimo takų epitelyje, todėl manoma, kad gama delta T limfocitų pokyčiai gali turėti įtakos susirgimui lėtinėmis obstrukcinėmis plaučių ligomis.

Tikslas – palyginti gama delta T limfocitų subpopuliacijos kiekybinius skirtumus astma, lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) sergančių ligonių bei kontrolinėje grupėse.

Metodai. Ištyrėme 20 LOPL sergančių pacientų (vidutinis amžius – 64 ± 8 m.) ir 18 – astma (vidutinis amžius – 56 ± 16 m.), kurie ne trumpiau kaip vieną mėnesį iki tyrimo nevartojo steroidų, taip pat 7 kontrolinės grupės asmenis (vidutinis amžius – 60 ± 7 m.). Tiriamiesiems buvo atliekamas indukuotų skreplių (IS), bronchų ir alveolių išplovų (BAL skysčio) bei kraujo limfocitų imuninis fenotipavimas tėkmės citometru

naudojant anti-CD3-FITC, anti-TCR-gd-PE ir anti CD45-PERCP monokloninius antikūnus (*Becton Dickinson, JAV*).

Rezultatai. LOPL ligonių indukuotuose skrepliuose bei bronchų bei alveolių išplovose nustatytas mažesnis gama delta T limfocitų kiekis, palyginti su astma sergančių ligonių ir kontroline grupėmis (IS 0,5 ± 0,3 proc., palyginti su 1,68 ± 1,1 proc. ir 2,1 ± 0,8 proc. atitinkamai, p = 0,02), (BAL 1,1 ± 0,2 proc., palyginti su 5,3 ± 1,5 proc. ir 4,2 ± 1,1 proc. atitinkamai, p < 0,001). Periferinio kraujo gama delta T limfocitų kiekis tarp lyginamųjų grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė (atitinkamai 3,7 ± 1,5 proc.; 3,7 ± 0,3 proc.; 3,9 ± 1,0 proc.).

Išvada. Tyrimo rezultatai leidžia teigti, kad gama delta T limfocitų subpopuliacijos sumažėjimas indukuotuose skrepliuose ir bronchų bei alveolių išplovose sergant LOPL gali turėti įtakos šios ligos patogenezai.

Obstrukcine miego apnėja sergančių vyrų ir moterų mieguistumas

J. Vedrickaitė, S. Miliauskas

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Obstrukcinė miego apnėja (OMA) – sindromas, sukliamas visiškos arba dalinės ryklės obstrukcijos miegant. Miegant atsiranda kvėpavimo sutrikimų: apnėja (kvėpavimo pauzė); hipopnėja (oro srovės amplitudės sumažėjimas); įkvėpimo pastangų sukelti prabudimai. Pagrindiniai OMA simptomai yra mieguistumas dieną ir knarkimas naktį. Mieguistumas dieną būna įvairaus laipsnio – nuo užsnūdimo ramiais aplinkybėmis (pvz., žiūrint televizorių) iki užmigimo atliekant aktyvius veiksmus, kas sukelia pacientui ir aplinkiniams diskomfortą ar net būna pavojinga gyvybei (pvz., darbo vietoje bendraujant su interesantais, vairuojant automobilį ir pan.).

Tikslas – įvertinti OMA sergančių vyrų bei moterų mieguistumą.

Metodai. Ištirti 127 OMA sergantys pacientai. Tyrimai atlikti miego laboratorijoje, esančioje KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje. OMA patvirtinta polisomnografijos tyrimu (elektrookulogramos, elektroencefalogramos, elektromiogramos, elektrokardiogramos, kvėpavimo per nosį, krūtinės ir pilvo judesių, pulsoksimetrijos, knarkimo, kojų judesių, kūno padėties registravimas ir analizė). Naudota speciali sistema, skirta registruoti ir analizuoti polisomnografinius tyrimus, – ALICE 4. Polisomnografijos metu EEG registruota naudojant 6 elektrodus. Budrumo, paradoksinio bei lėtojo miego stadijos nustatytos pagal EEG, elektrookulogramos bei elektromiogramos duomenis, remiantis tarptautinėmis reko-

mendacijomis. Subjektyviai mieguistumas buvo vertintas naudojant Epwortho mieguistumo skalę, t. y. specialų klausimyną, kuriame nurodytos aštuonios situacijos (tikimybė užsnūsti tam tikromis sąlygomis – nuo sėdint ir skaitant, žiūrint televizorių iki vairuojant automobilį). Tiriamojo klausama apie tikimybę užmigti (atsakymai vertinami nuo 0 iki 3 balų). Didžiausia galima balų suma – 24. Kai balų suma didesnė nei 10, mieguistumas laikomas didelio laipsnio. Pacientų svoris buvo vertinamas nutukimo laipsniais pagal kūno masės indeksą (KMI = kg/ūgis(m²)).

Rezultatai. Iš 127 tirtų pacientų, sergančių obstrukcine miego apnėja, 95 buvo vyrai (74,8 proc.) ir 32 (25,2 proc.) moterys. Jauniausiam pacientui buvo 38 metai, vyriausiam – 73 metai, vidurkis – 53,83 ± 11,27 metų: vyrų – 55,36 ± 10,45 m., moterų – 53,81 ± 9,78 m. (p = 0,001). Epwortho mieguistumo skalė vyrų buvo 12,35 ± 4,36, moterų – 8,92 ± 3,61 (p = 0,03). Vyrų kūno masės indeksas – 35,75 ± 7,26, moterų – 33,47 ± 8,89 (p = 0,05). Pacientų svorio ir apnėjos bei hipopnėjos indekso ryšys – 0,43 (p < 0,01). Palyginus apnėjos ir hipopnėjos indekso vidurkius (pagal Stjudento kriterijų), nustatyta, kad moterų indeksas vidutiniškai mažesnis 19,05 (t = 2,6, p = 0,009).

Išvada. OMA sergančių moterų apnėjos ir hipopnėjos indeksas bei mieguistumo laipsnis yra statistiškai reikšmingai mažesni nei vyrų esant panašiai kūno masei ir amžiui.

PRIIMTAS NAUJAS „LIETUVOS VAIKŲ IR SU- AUGUSIŲJŲ ASTMOS DIAGNOSTIKOS IR GY- DYMO SUTARIMAS“

Šių metų vasario 9 dieną Druskininkuose, „SPA Vilnius“ viešbutyje, iš visos Lietuvos susirinko suaugusiųjų ir vaikų pulmonologai, alergologai ir klinikiniai imunologai. Renginį organizavo Kauno medicinos universitetas, Vilniaus universitetas, Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija, Lietuvos pulmonologų draugija, Lietuvos vaikų reanimacijos ir intensyviosios terapijos gydytojų draugija.

Konferencijoje pranešimus skaitė ir savo patirtimi dalijosi žinomi Lietuvos specialistai: KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinikos prof. R. Sakalauskas, doc. K. Malakauskas, doc. B. Šitkauskienė, VU Santariškių Pulmonologijos ir radiologijos klinikos doc. A. Blažienė, doc. E. Danila, KMU Vaikų ligų klinikos doc. J. Kudzytė, KMU Vaikų intensyviosios terapijos klinikos vadovas doc. R. Kėvalas, taip pat doc. A. Bagdonas, gyd. A. Valavičius.

2006 metais GINA (angl. *Global Initiative For Asthma*) paskelbtas atnaujintas dokumentas apie astmos ir

diagnostikos gydymo naujoves. Tai paskatino Lietuvos specialistus sukurti ir šioje konferencijoje pristatyti 2007 metų „Lietuvos vaikų ir suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo sutarimą“. Jame – trys svarbiausios naujovės: 1) neliko ankstesnio astmos klasifikavimo į lengvą, vidutinę ir sunkią; 2) imtos vartoti kontroliuojamos, iš dalies kontroliuojamos ir nekontroliuojamos astmos sąvokos; 3) astmos gydymas suskirstytas į penkis pakopas vietoj buvusių keturių. Nuo šiol rašant astmos diagnozę būtinai turės būti nurodomas astmos kontrolės lygmuo. Taip pat pasikeitė požiūris į vaikų astmą, peržiūrėtas šio amžiaus pacientų medikamentinio gydymo veiksmingumas.

Kiekvienas konferencijos pranešėjas sulaukė kolegų klausimų, dažnas pranešimas virto diskusija. Visi specialistai džiaugėsi konferencijoje įgytomis žiniomis, kuriomis galės naudotis savo kasdiniame darbe.

Doc. dr. Skaidrius Miliauskas
KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

PASAULINĖ ASTMOS DIENA

Šių metų gegužės 1 dieną bus minima Pasaulinė astmos diena. Astmos diena iniciatorius – Globalinės astmos gydymo ir profilaktikos strategijos (GINA) komitetas, remiamas Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO). Šios dienos minėjimo tikslas – atkreipti visuomenės dėmesį į astmą, tapusią globaline sveikatos apsaugos problema.

Astma – viena iš labiausiai paplitusių lėtinių ligų. Pasaulyje ja serga 300 milijonų žmonių, vis daugiau vaikų. Stiprėjant ir įvairėjant aplinkos užterštumui, alergizacijai, sergamumas astma nuolat didėja, ypač stipresnės ekonomikos šalyse. Šia liga serga maždaug 10–20 proc. vaikų ir 2–5 proc. suaugusiųjų. Per pastaruosius 25 metus Europoje sergamumas astma padidėjo 5 kartus. Lietuvoje astmos simptomų patiria per 3 proc. gyventojų.

Pirmoji Pasaulinė astmos diena buvo surengta 1998 metais, ji vyko 35 pasaulio šalyse ir turėjo didelį pasisekimą. Kasmet Astmos diena organizuojama ir Lietuvoje.

Šių metų Astmos dienos šūkis – „Tu gali kontroliuoti savo astmą“, taip pabrėžiama ligos kontrolės svarba. Astmos kontrolė, kaip pagrindinis siektinas gydymo tikslas, nurodomas ir naujuosiuose 2006 m. GINA dokumentuose bei nacionalinio astmos diagnostikos ir gydymo sutarime, išleistame 2007 m. Ilgalaikis astmos gydymas suprantamas kaip ištisinis procesas, grindžia-



PASAULINĖ ASTMOS DIENA 2007

mas konkretaus paciento astmos kontrolės lygmeniu ir jo pokyčiais. Tiksliai įvertinti astmos kontrolę, siekti ligą kontroliuoti labai svarbu norinti apsaugoti ligonį nuo nekontroliuojamos astmos eigos bei sunkių paūmėjimų, kurių eiga ir gydymas labai komplikuoja ir pablogina gyvenimą.

Minint Pasaulinę astmos dieną stengiamasi informuoti visuomenę apie astmą, pateikti naujausius astmos gydymo ir diagnostikos mokslo laimėjimus, įtraukti valdžios institucijas ir pacientų organizacijas į veiksmingą kovą su šia liga.

Dos. dr. Kęstutis Malakauskas
KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

BALANDŽIO 29-OJI – IMUNOLOGIJOS DIENA

Europos imunologų draugijų federacijos iniciatyva siekiant pabrėžti imunologijos svarbą, jos įtaką visuomenės sveikatai ši diena skelbiama Imunologijos diena.

Sergamumą daugeliu ligų, kaip antai AIDS, gripu, alergija, reumatinėmis ligomis, navikais ir kitomis, lemia pakitęs imuninės sistemos atsakas. Kai imuninė sistema funkcionuoja normaliai, paprasčiau tariant, imunitetas yra normalus, tikimybė susirgti šiomis ligomis minimali. Perprasti imuninės sistemos funkcijas itin svarbu norint sukurti naujus diagnostikos, gydymo ir profilaktikos būdus. Taigi imunologija glaudžiai siejasi su daugeliu kitų mokslo ir klinikinės medicinos disciplinų, atlieka esminį vaidmenį jas tobulinant ir plėtojant (padeda išsiaiškinti daugumos ligų kilmę ir sukurti būdus, kaip jų išvengti).

Skiepijimas – vienas didžiausių medicinos mokslo laimėjimų – puikus pavyzdys, kaip imuninio atsako „protingas modeliavimas“ gali užkirsti kelią pavojingoms ligoms. Sėkmingai įgyvendinant skiepijimo strategiją Europoje tokios infekcinės ligos kaip tymai, epideminis parotitas, raudonukė, difterija, stabligė, poliomielitas jau nekelia grėsmės.



Europoje apie 1,5 mln. žmonių turi įgimtą imuninės sistemos ydų (imunodeficitą). Dar gana neseniai išgyvendavo tik ketvirtadalis tokių pacientų, priežastis – stigo žinių apie šias ligas, nebuvo tinkamų gydymo būdų. Šiandien imuniteto nepakankamumas – įgimtas ar įgytas – gali būti sėkmingai gydomas šiuolaikine imunoterapija, pavyzdžiui, pakeičiamaisiais imunoglobulinais, specialiais citokiniais ir pan. Daug vilčių gydant šias ligas ateityje teikia sparčiai tobulinama genų terapija.

Visuomenė taip pat aktyviai domisi imunologija, nori daugiau sužinoti apie imunitetą, jį veikiančius naudingus ir žalingus veiksnius, apie riziką sirgti ir galimybę išvengti ligų. Taigi atėjo laikas, kai žodžiai „imunologija, imunitetas“ nekelia nuostabos, o skatina domėjimąsi šia mokslo sritimi, jos poveikiu visuomenės sveikatai.

Doc. dr. Brigita Šitkauskienė,
KMUK Alergologijos ir klinikinės imunologijos
sektoriaus vadovė
KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

BŪSIMŲ RENGINIŲ KALENDORIUS

Data	Renginys	Vieta
2007 05 18–23	Tarptautinė ATS (angl. <i>American Thoracic Society</i>) konferencija	San Franciskas, JAV
2007 06 09–13	XXVI EAACI (angl. <i>European Academy of Allergology and Clinical Immunology</i>) kongresas	Geteborgas, Švedija
2007 06 22–25	Pasaulinis astmos susirinkimas (angl. <i>World Asthma Meeting</i>)	Stambulas, Turkija
2007 08 21–25	13 tarptautinis imunologijos kongresas	Rio de Žaneiras, Brazilija
2007 09 02–06	12 pasaulinė plaučių vėžio konferencija	Seulas, Pietų Korėja
2007 09 15–19	ERS (angl. <i>European Respiratory Society</i>) metinis kongresas	Stokholmas, Švedija
2007 09 28	LPAD rudeninis seminaras	Lietuva