



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
rita@efarmacija.lt
Tel. (8 ~ 37) 428 527

Leidyba, dizainas
Dovilė Petrauskaitė
dovile@efarmacija.lt
Tel. (8 ~ 37) 221 157

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

Platinimo tarnyba
Rimantas Vadopalas
rimantas@efarmacija.lt
Tel. (8 ~ 37) 428 527

Redakcijos adresas
UAB „Medicinos spaudos namai“
K. Mindaugo pr. 7, Kaunas, LT-44033
Tel. (8 ~ 37) 221 049, 8 ~ 686 06 491
Prenumeratos tel. (8 ~ 37) 221 157
Faksas (8 ~ 37) 221 157
El. paštas redakcija@efarmacija.lt

Viršelio nuotrauka A. Koroliovo.
Fotografuota KMU Pulmonologijos
ir imunologijos klinikoje.

Leidėjas
UAB „Medicinos spaudos namai“ ©

Spausdino
UAB „ARX Baltica“

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

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

TURINYS

AKTUALIJOS

| | |
|--|---|
| Siekiame įsitvirtinti tarp prestižinių medicinos specialybių | 2 |
| Prof. R. Sakalauskas išrinktas delegatu į ERS Tarybą | 4 |
| Doc. B. Šitkauskienė išrinkta EAACI Vykdomojo komiteto nare | 4 |

PULMONOLOGIJA

| | |
|---|----|
| Alfa 1 antitripsino fenotipų reikšmė lėtinės obstrukcinės plaučių ligos genezėje | 5 |
| Kvėpavimo sutrikimų miegant diagnostika | 8 |
| Sarkoidozės diagnostika ir gydymas | 12 |
| Dažnai plaučių infekcinėmis ligomis sergantis vaikas | 20 |
| Tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo taktika | 27 |

ALERGOLOGIJA

| | |
|------------------------------|----|
| Padidėjęs jautrumas vaistams | 30 |
| Lėtinės dilgėlinės ypatumai | 36 |

IMUNOLOGIJA

| | |
|--|----|
| Antrinis imunodeficitas klinikinėje praktikoje | 39 |
| Plaučių imunohistocheminiai pokyčiai sergant lėtine obstrukcine plaučių liga ir astma | 4 |

FARMAKOTERAPIJA

| | |
|--|----|
| Pagalba metantiems rūkyti ir medikamentinis priklausomybės nuo tabako gydymas | 47 |
| TORCH tyrimo rezultatai – svarbus naujas žingsnis kovoje su lėtine obstrukcine plaučių liga | 53 |
| Astmos kontrolė vienu inhaliatoriumi – nauja astmos gydymo strategija | 56 |
| UPLIFT reikšmė gerinant lėtinės obstrukcinės plaučių ligos gydymo supratimą | 60 |

KRONIKA IR ANONSAI

| | |
|---|----|
| Tarptautinis kovos su plaučių vėžiu mėnuo | 63 |
| 2007 m. gruodžio 4 d. – pasaulinė alergijos diena | 63 |
| Rudeninis LPAD seminaras Birštone | 64 |
| Būsimų renginių kalendorius | 64 |

SIEKIAME ĮSITVIRTINTI TARP PRESTIŽINIŲ MEDICINOS SPECIALYBIŲ



Per du šimtus Lietuvos suaugusiųjų ir vaikų pulmonologų, alergologų ir klinikinių imunologų buria Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija, kuri, be kitų savo uždavinių, siekia įsitvirtinti tarp prestižinių medicinos specialybių. Kokie šių metų draugijos ir jos narių laimėjimai? Apie tai ir kitus pulmonologų, alergologų ir klinikinių imunologų reikalus kalbamės su draugijos sekretoriumi KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinikos docentu dr. Kęstučiu Malakausku.

KAS NAUJO PULMONOLOGIJOS, ALERGOLOGIJOS IR KLINIKINĖS IMUNOLOGIJOS SRITYSE ATSIKADO ŠIEMET PASAULYJE IR LIETUVOJE?

Kasmet nauja atrandama kiekvienoje medicinos srityje. Be abejonės, naujovių yra ir plaučių, alerginių bei imuninių ligų nustatymo, jų vystymosi srityse, atrandami nauji ar tobulinami jau žinomi diagnostikos bei gydymo metodai. Kardinalių įvykių, už kuriuos būtų galima suteikti Nobelio premiją, šiemet nebuvo, bet mokslo žinios, tobulėjimas klinikinėje praktikoje realizuojamas ligų diagnostikos ir gydymo sutarimais, rekomendacijomis ir pan. Vien šiemet mūsų draugija, bendradarbiaudama su kitomis Lietuvos specialistų draugijomis, išleido tris metodines rekomendacijas, skirtas Lietuvos gydytojams praktikams. Tai astmos, plaučių vėžio, lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Jos paremtos tarptautine bei mūsų šalies specialistų sukaupta patirtimi.

KUO YPATINGI ŠIE METAI LIETUVOS PULMONOLOGŲ IR ALERGOLOGŲ DRAUGIJAI?

Glaudūs ryšiai mus sieja su Europos respiratologų draugija, kurios Tarybos nariu rugsėjo mėnesį buvo išrinktas LPAD pirmininkas profesorius Raimundas Sakalauskas. Birželio mėnesį Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos Vykdomojo komiteto tikrąja nare tapo docentė Brigita Šitkauskienė. Tai tarptautinis mūsų specialistų, atstovaujančių Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijai, pripažinimas.

KĄ NAUJO ŠIE METAI ĮNEŠĖ Į LIETUVOS PULMONOLOGŲ IR ALERGOLOGŲ DRAUGIJOS VEIKLĄ?

Draugija įkurta prieš ketverius metus. Tai visuomeninė organizacija, vienijanti šalies vaikų ir suaugusiųjų pulmonologus, alergologus ir klinikinius imunologus bei kitus specialistus, kurie domisi kvėpavimo sistemos, alerginėmis, imuninėmis ligomis. Šiemet surengėme tris, mano nuomone, reikšmingas konferencijas. Žiemos konferencijoje Druskininkuose buvo pristatytos naujosios astmos diagnostikos ir gydymo rekomendaci-

jos. Pavasario konferencijoje „Pulmonologija, alergologija ir klinikinė imunologija – 2007“, Kaune, pirmą kartą plačiai aptartos plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo galimybės, atskira konferencijos sesija skirta mokslo pranešimams. Rudens konferenciją Birštone skyrėme plaučių kraujagyslių patologijai ir alerginėms ligoms. Visi renginiai buvo svarbūs: jie sudomino tiek gydytojus, tiek žiniasklaidą.

AR PULMONOLOGIJA, KAIP BUVOTE UŽSIBRĖŽĘ, PAVYKO PRIARTINTI PRIE PRESTIŽINIŲ MEDICINOS SPECIALYBIŲ?

Šiemet vadovaujant profesoriui Rimantui Benečiui Kauno medicinos universiteto klinikose pirmą kartą ne tik Lietuvoje, bet ir Baltijos šalyse sėkmingai atlikta plaučių transplantacija. Galime pasidžiaugti pirmosios operacijos sėkme: per tris mėnesius po operacijos pacientė nepatyrė rimtesnių komplikacijų.

Galimybė transplantuoti plaučius, invazinių diagnostikos ir gydymo metodų įdiegimas į praktiką, onkopulmonologijos raida rodo, kad pulmonologija, nors iš lėto, tampa prestižine medicinos specialybe Lietuvoje.

KOKIE DRAUGIJOS NARIŲ LAIMĖJIMAI MOKSLO IR PRAKTINIO DARBO SRITYSE?

Draugija vienija per du šimtus narių, daugiausia gydytojų praktikų. Draugijos nariai yra parengę ir išleidę nemažai metodinės medžiagos – ne tik anksčiau minėtas metodines rekomendacijas, bet ir kvėpavimo takų infekcijos, dilgėlinės, polisinusito praktiniais klausimais. Be to, draugijos narių „sąskaitoje“ nemažai mokslo publikacijų. Per pastaruosius penkerius metus cituojamuose užsienio moksliniuose žurnaluo-

„Galimybė transplantuoti plaučius, invazinių diagnostikos ir gydymo metodų įdiegimas į praktiką, onkopulmonologijos raida rodo, kad pulmonologija, nors iš lėto, tampa prestižine medicinos specialybe Lietuvoje“.

se paskelbta dvidešimt straipsnių astmos, lėtinės obstrukcinės plaučių ligos, plaučių vėžio klausimais. Kiekvienais metais draugijos nariai pristato mokslinius pranešimus Europos respiratologų, Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos, Amerikos krūtinės ląstos sąjungos kongresuose. Taigi draugijos nariai aktyviai dalyvauja ne tik šviečiamojoje, edukacinėje veikloje, bet ir moksle.

AR DRAUGIJA RŪPINASI SAVO NARIŲ KVALIFIKACIJOS KĖLIMU?

Tai vienas iš draugijos veiklos prioritetų. Organizuodama konferencijas, seminarus, leisdama leidinius draugija rūpinasi savo narių kvalifikacijos kėlimu. Beje, šiais metais pradėtas leisti naujas žurnalas „Pulmonologija, imunologija ir alergologija“, kuriame publikuojami straipsniai įvairiomis aktualiomis pulmonologijos, alergologijos, imunologijos temomis, informuojama apie svarbiausius vyksiančius bei jau įvykusius renginius. Žurnalas bus leidžiamas du kartus per metus.

SU KOKIOMIS UŽSIENIO VISUOMENINĖMIS ORGANIZACIJOMS PALAIKO RYŠIUS LIETUVOS PULMONOLOGŲ IR ALERGOLOGŲ DRAUGIJA?

Mūsų draugija yra įstojusį tarptautinę Klinikinės imunologijos draugijų federaciją – FOCIS, kurios būstinė yra JAV. Dalyvauja Globalaus alergijos ir astmos europinio tinklo (GA₂LEN) konsorciumo (ES 6-sios bendrosios programos) veikloje. Kaip minėjau, glaudūs ryšiai mus sieja su Europos respiratologų draugija, Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademija, į kurių valdymo organus išrinkti ir mūsų draugijos nariai.

KOKIUS PLANUS PUOSELĖJATE KITIEMS METAMS?

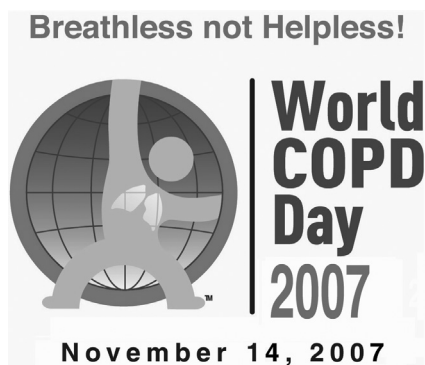
Turime daug planų. Jau pradėjome ruošti ateinančio pavasario konferencijai „Pulmonologija, alergologija ir klinikinė imunologija – 2008“, kuri vyks balandžio 11 d. Kaune. Numatome plačią konferencijos tematiką, rengiamės pakviesti specialistų iš Belgijos, Švedijos. Konferencija turėtų sudominti tiek bendrosios praktikos, vidaus ligų gydytojus, tiek pulmonologus, alergologus ir klinikinius imunologus. Rudenį vyksiantis seminaras bus skirtas gan siauram specialistų ratui – nuodugniai nagrinėsime kosulio problemas. Į šią rugsėjo 19 d. vyksiančią konferenciją taip pat ketiname kviesti ekspertų iš užsienio – JAV, Anglijos.

Be abejonės, tęsime žurnalo „Pulmonologija, imunologija ir alergologija“ leidybą. Tikimės, kaip ir šiemet, išleisti du žurnalo numerius, nuolat atnaujinsime draugijos internetinį puslapį www.pulmoalerg.lt. Be to, mūsų laukia ir kiti darbai.

Dėkojame ir linkime visokeriopos sėkmės.
Kalbino Genovaitė Slaninienė

LAPKRIČIO 14-oji – PASAULINĖ LOPL DIENA

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra viena pagrindinių sergamumo ir mirtingumo priežasčių pasaulyje. Šiandien ji – ketvirta pagal dažnumą mirties priežastis ir vienintelė lėtinė liga pasaulyje, nuo kurios mirtingumas didėja. Pasaulyje LOPL serga per 500 mln. žmonių, kasmet miršta – 3 mln., o Europoje – iki 300 tūkst. žmonių, Lietuvoje, medicinos statistikos duomenimis, LOPL ligonių skaičius siekia 60 tūkst., o kasmet miršta apie tūkstantį.



Numatoma, kad artimiausią dešimtmetį pasaulyje LOPL ir toliau plis, o mirčių nuo šios ligos daugės. Taigi visuomenei tenka reikšminga ir vis didesnė ekonominė bei socialinė našta dėl sergamumo šia liga. LOPL gydymas kainuoja daugiau negu bronchų astmos, o 50–75 proc. išlaidų tenka paslaugoms, kurių prireikia paūmėjus ligai.

Pasaulinė LOPL diena buvo inicijuota GOLD organizacinio komiteto ir kasmet minima jau nuo 2002 m. Šiometinis pasaulinės LOPL dienos šūkis – „Dūstančiasis – ne bejėgis“. Juo norima pabrėžti, kad dusulys ir kiti ligos simptomai nėra žmogaus fiziologinio senėjimo padarinys, o gali būti pirmieji ligos požymiai. LOPL gali susirgti kiekvienas rūkorius ir jam galima padėti, jei kreipiamasi pagalbos.

LOPL dienos tikslas – atkreipti visuomenės, politikų, medikų dėmesį į didėjančią LOPL grėsmę, paskatinti imtis profilaktikos priemonių, kaip galima anksčiau diagnozuoti ligą, laiku ir efektyviai ją gydyti.

Doc. Kęstutis Malakauskas,
KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinikos vadovas prof. R. Sakalauskas išrinktas delegatu į ERS Tarybą



2007 m. rugsėjo mėnesį Stokholme (Švedija) vyko kasmetinis Europos respiratologų sąjungos (ERS) kongresas. Šiame didžiausiame Europos kvėpavimo sistemos ligų specialistų moksliniame susitikime dalyvavo ir Lietuvos gydytojai pulmonologai, kitų, susijusių sričių specialistai bei visuomeninių organizacijų atstovai.

ERS yra 1990 m. įkurta tarptautinė ne pelno siekianti organizacija, vienijanti apie 9 tūkst. narių iš daugiau nei 100 pasaulio šalių. Svarbiausia ERS misija – padėti žmonėms, sergantiems kvėpavimo sistemos ligomis, bei gerinti „plaučių sveikatą“ dalijantis žiniomis, mokslo laimėjimais ir mokant medikus bei visuomenę. Siekdama įgyvendinti šiuos tikslus, ERS vykdo įvairialypę ir daugiakryptę veiklą: rengiami kasmetiniai ERS kongresai, ekspertų susitikimai, organizuojamos ERS mokyklos, moksliniai seminarai, steigiamos stipendijos moksliniams projektams, vykdoma leidybos veikla (žurnalai, monografijos ir kt.).

ERS kasmetiniai kongresai yra didžiausi Europos kvėpavimo medicinos srities renginiai. Juose dalyvauja iki

17 tūkst. dalyvių iš įvairių pasaulio šalių. Dalyvių kasmet daugėja. Skaityti pranešimų atvyksta žymiausi kvėpavimo medicinos profesoriai, mokslininkai, ekspertai.

ERS, siekdama kuo geresnės žinių ir informacijos sklaidos, įsteigė 10 mokslinių asamblėjų. Asamblėjos yra labai svarbios nustatant ir vykdančios ERS mokslinę veiklą: jos sudaro ir platina įvairias gaires, bendradarbiauja su kitomis tarptautinėmis kvėpavimo medicinos organizacijomis, rengia mokslo seminarus „karštomis“ temomis, steigia stipendijas trumpalaikiams ir ilgalaikiams mokslo projektams, sudaro ERS kasmetinių kongresų programas.

Permetinius ERS kongresus vyksta mokslinių asamblėjų narių posėdžiai. Kiekviena asamblėja kas trejus metus išrenka delegatus į ERS Tarybą. Malonu, kad šių metų kongrese vykusio „Kvėpavimo takų uždegimo ligų ir klinikinės alergologijos“ asamblėjos posėdžio metu Lietuvos atstovas – Kauno medicinos universiteto Pulmonologijos ir imunologijos klinikos vadovas profesorius Raimundas Sakalauskas – išrinktas delegatu į ERS Tarybą.



KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinikos doc. B. Šitkauskienė išrinkta EAACI Vykdomojo komiteto nare



X X V I Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos (EAACI) kongresas

šiais metais vyko Geteborge (Švedijoje) birželio mėn. 9–13 dienomis. Per 5,2 tūkst. dalyvių iš 95 šalių sukvietusiame renginyje daug dėmesio skirta genomikos ir proteomikos klausimams, alergenų sukeliama uždegimo mechanizmų tyrimams, naujiems medikamentams bei gydymo būdams. Pagrindinė kongreso tema – „Alergijos ir astmos profilaktika bei gydymas“, bet buvo aptariami

ir kitų alerginių ligų, pavyzdžiui, dilgėlinės, alerginio rinito, atopinio dermatito, maisto bei medikamentinės alergijos ir kiti aktualūs klausimai. Per temines sesijas net aštuonis mokslinių darbų pranešimus pateikė KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinikos mokslo darbuotojai.

Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijai priklauso daugiau kaip 3 800 aktyvių narių, atstovaujančių 36-ųjų Europos nacionalinių draugijų veiklai. EAACI veiklą koordinuoja dviem metams renkamas vykdomasis komitetas. Kongreso metu vykusioje EAACI generalinėje asamblėjoje į EAACI Vykdomąjį komitetą buvo išrinkta KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinikos docentė dr. B. Šitkauskienė. Gydytojai suteiktas ir akademijos tikrosios narės vardas (angl. Member-at-Large).

PIA info

ALFA 1 ANTITRIPSINO FENOTIPŲ REIKŠMĖ LĒTINĖS OBSTRUKČINĖS PLAUČIŲ LIGOS GENEZĖJE

DANIELIUS SERAPINAS, DOC. DR. BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ, PROF. DR. RAIMUNDAS SAKALAUSKAS

KMU PULMONOLOGIJOS IR IMUNOLOGIJOS KLINIKA

Reikšminiai žodžiai: alfa1 antitripsino stoka, fenotipai, lėtinė obstrukcinė plaučių liga.

Santrauka. Polinkis sirgti lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) nulemtas tiek išorinės aplinkos, tiek genetinių veiksnių. Nors rūkymas yra vienas pagrindinių lėtinės obstrukcinės plaučių ligos rizikos veiksnių, egzistuoja ir įrodytas genetinis polinkis sirgti šia liga, kai yra įgimta alfa 1 antitripsino (AAT) stoka. Alfa 1 antitripsino stoka – viena dažniausių europiečių genetinių ydų, pažeidžianti maždaug 1 iš 1600–3000 asmenų. AAT – proteazių inhibitorius, apsaugantis plaučių audinį nuo žalingų išorinės ir vidinių veiksnių. Kai stinga šios antiproteazės, ardamos alveolių sienelės ir formuojasi lėtinė obstrukcinė plaučių liga arba emfizema. AAT stoka statistiškai reikšmingai susijusi su ankstyvu LOPL pasireiškimu ir sparčiu ligos progresavimu, invalidumu, trumpesne gyvenimo trukme. AAT stoka diagnozuojama 1–3 proc. LOPL sergančių asmenų. Tipinės AAT stokos atvejais žmogus turi būti gavęs po pakitusį PI geną (PI Z, PI S, PI Null) iš abiejų tėvų, nes liga paveldima autosominiu recesyviniu būdu. Daugeliui LOPL sergančių pacientų AAT stoka lieka nediagnozuota. Taigi ankstyva LOPL pacientų patikra dėl alfa 1 antitripsino stokos – svarbi ligos priežastiniam veiksniumi nustatyti, ligos eigai prognozuoti, gydymui bei profilaktikai.

ĮVADAS

Alfa 1 antitripsino stoka pirmą kartą aprašyta 1963 metais, bet ligos genetika, patofiziologija ir galimybės gydyti geriau suprastos tik pastaraisiais metais.

AAT – vienas pagrindinių proteazių inhibitorių, priklausantis serpinų šeimai (serino proteazių inhibitoriams). AAT koduoja 12,2 kb PI (proteazės inhibitoriaus) genas, sudarytas iš 7 egzonus ir 6 intronų, esantis 14q31–31.2 chromosomoje [1]. Dažniausias alelis, lemiantis AAT stygių, yra PI Z, kuris būdamas homozigotinės formos (PI ZZ) mažina AAT koncentraciją serume. Šio baltymo stoką serume ir audiniuose, įskaitant ir plaučius, lemia dviejų proteazių inhibitorių – mutavusių AAT alelių – paveldėjimas.

Didžioji AAT dalis sintetinama kepenų ląstelėse, tačiau šį glikoproteiną išskiria ir monocitai, makrofagai bei plaučių alveolių epitelio ląstelės. Tai ūminės fazės baltymas, jo koncentracija plazmoje didėja esant uždegimui ar infekcijai. Medžiaga taip pavadinta dėl gebėjimo slopinti tripsiną, tačiau pagrindinė jos funkcija – slopinti neutrofilų elastazę (NE), ardančią audinių elastiną, esantį už ląstelių ribų. Z molekulės variantas, kuris yra dažniausias fenotipas, lemiantis LOPL, sąlygoja normalų mRNR ir antitripsino sintezės greitį, tačiau šiuo atveju AAT molekulės struktūra ir funkcija būna pakitusios dėl polimerizacijos ir tik 15 proc. medžiagos patenka į bendrą kraujotaką. 85 proc.

pagaminto antitripsino lieka sukaupta hepatocituose, šios sankaupos gali būti per mikroskopą matomos kaip dideli intarpai citoplazmoje. Lėtinė obstrukcinė plaučių liga yra dažniausia šios medžiagos stokos klinikinė išraiška, taip pat ir pagrindinė šių ligonių invalidumo ir mirties priežastis.

LOPL yra patologinė būklė, kuriai būdinga nevisiškai išnykstanti, progresuojanti ir neįprastą plaučių uždegimo atsaką į įkvepiamas kenksmingas daleles lemianti bronchų obstrukcija. Liga pasireiškia plaučių emfizemos ir lėtinio bronchito požymiais. LOPL patogenezei svarbus ne tik genetinių ar aplinkos veiksnių poveikis, bet ir šių veiksnių tarpusavio sąveika [2]. Visame pasaulyje vyksta tyrimai, skirti analizuoti šiuos veiksnius.

Jei rūkantis asmuo stokoja AAT, emfizema atsiranda 10–15 metų anksčiau nei rūkaliams, kuriems AAT nestinga. AAT stoka statistiškai reikšmingai susijusi su ankstyvu LOPL pasireiškimu ir sparčiu ligos progresavimu, invalidumu, trumpesne gyvenimo trukme. AAT stokojantiems pacientams emfizema dažniausiai pasireiškia jau apie keturiasdešimtuosius gyvenimo metus [3]. AAT trūkumas nustatomas 1–3 proc. LOPL sergančių ligonių [4].

Izoelektrinio fokusavimo technologija nustatyta apie 100 genetinių AAT variantų. Abėcėlinis šių variantų suskirstymas remiasi jų judrumo greičiu elektroforezės plokštelėje. Greičiau judantys variantai žymimi

pirmesne abėcėlės raide, o lėčiau judantys – tolesne (Z variantas juda lėčiausiai). M1, M2, M3 ir M4 yra nemutacinio (angl. *wild type*) tipo AAT geno variantai. PI MM fenotipas yra vidutinio judrumo. Jo dažnumas europiečių populiacijoje – 94–96 proc. [5]. Apie 2–3 proc. europiečių yra heterozigotai (PI MZ). Daugelio tyrimų suvestinės analizės rodo, kad pasaulyje 3,4 milijonai gyventojų turi genetinį PI ZZ variantą, lemiantį AAT stoką. Deja, dažnam LOPL pacientui AAT stoka lieka nedideliu [6].

EPIDEMIOLOGIJA

Nedidelis PI ZZ fenotipo dažnumas bendrojoje populiacijoje pasunkina tikslų duomenų surinkimą. Patikslinti naujagimių sergamumą šia liga padėjo kai kuriose šalyse vykdoma visuotinė naujagimių patikra AAT stokai nustatyti. Švedijoje 1972–1974 metais iš 200 tūkst. tirtų naujagimių 127 turėjo PI ZZ fenotipą. Apskaičiuotas ligos dažnumas – 1 iš 1600 naujagimių. Amerikos tyrimų duomenimis, ligos dažnumas yra 1 iš 2800–5000 naujagimių [5], o Europoje nustatytas didelis Z geno paplitimo svyravimas įvairiose šalyse. AAT stokos atvejų dažnumas Baltijos jūros regiono šalyse yra apie penkis kartus didesnis nei likusioje Europos teritorijoje.

AAT stoka (PI ZZ) yra paveldima autosominiu recesyviniu būdu. Tikimybė susilaukti vaiko, turinčio homozigotinį genotipą, – 1 iš 4, jei abu tėvai yra Z alelio nešiotojai. Jei vienas iš tėvų turi PI ZZ genotipą, o kitas yra heterozigotas (nešiotojas), vaikai bus arba nešiotojai, arba ligoniai (PI ZZ).

NEUTROFILŲ SUKELIAMO UŽDEGIMO MECHANIZMAS STOKOJANT AAT

Neutrofilų sukeltas kvėpavimo takų uždegimas vaidina svarbų vaidmenį LOPL patogenezėje. Pakankama AAT koncentracija plaučių audinyje slopina su neutrofilų aktyvumu susijusius uždegimo mechanizmus. AAT stokojančių pacientų alveoliniai makrofagai, stimuliuojami neutrofilų elastazės (NE), išskiria leukotrieną B4 – stiprų neutrofilų traukos veiksnį. Normaliomis sąlygomis to nebūna, nes neutrofilų elastazė yra „surišama“ AAT molekulių ir tampa neaktyvi. Be to, interleukinas-1, navikų nekrozės faktorius ir neutrofilų elastazė skatina trombocitų aktyvacijos faktorius (TAF) sintezę ir išsiskyrimą iš daugelio rūšių ląstelių, įskaitant ir makrofagus. O TAF yra stiprus neutrofilų traukos (chemotaksio) veiksnys. TAF ir kitų citokinų išsiskyrimas yra slopinamas nepakitusio AAT molekulių. Kai AAT elastazę slopinantis poveikis nepakankamas, skatinamas kvėpavimo takų uždegimas ir jautrumo padidėjimas, lemiantis spartesnę plaučių audinio ardyimą ir persitvarkymą. Pagal naujus molekulinį tyrimų duomenis neaktyvios formos AAT molekulės polimerizuojasi, o polimerai, būdami alveolių spindyje, patys atlieka neutrofilų chemotaksio funkciją [7].

AAT SOKOS KLINIKOS YPATUMAI

Susirgimą LOPL bei ligos sunkumą esant PI ZZ fenotipui lemia daug veiksnių. Įrodyta, kad rūkymas šiuo atveju yra svarbiausias veiksnys, sąlygojantis emfizemos atsiradimą. AAT stokojančiams rūkaliams spirometrijos rodmuo – forsuito iškvėpimo tūris per 1 sekundę (FEV₁) – kasmet sumažėja 130 ml, o metusiųjų rūkyti – 70 ml [8]. Vėlesnių tyrimų duomenimis, per metus rūkančiųjų FEV₁ sumažėja – 70 ml, niekada nerūkiusiųjų – 47 ml, o metusiųjų rūkyti – 41 ml. Rezultatai rodo, kad metus rūkyti ir niekada nerūkius FEV₁ mažėjimo greitis esti panašus. Iš kitų veiksnių, turinčių įtakos spartesniai kvėpavimo funkcijos rodiklių blogėjimui, galima paminėti dažną kvėpavimo takų bakterinių ir virusinių infekcijų paūmėjimą, darbą su kenksmingomis cheminėmis medžiagomis ar aerozolio dulkelėmis, vyresnį amžių bei vyrišką lytį. Skirtingą lėtinės obstrukcinės ligos sunkumą AAT stokos atvejais galima paaiškinti tuo, kad LOPL pasireiškimui turi reikšmės ir kiti genetiniai veiksniai: matrikso metaloproteazių, alfa 1 chimotripsino, navikų nekrozės faktorius, D vitaminą sujungiančio baltymo, HLA genai. LOPL priklauso daugiakilių ligų grupei. Todėl net ir PI ZZ genotipas ne visada yra nuosprendis neišvengiamai susirgti LOPL: kai kuriems nerūkantiems asmenims emfizemos gali ir nebūti, o jų gyvenimo trukmė nesutrumpėja [9]. Tai, matyt, priklauso nuo genetinių determinantų, lemiančių kitus apsauginius plaučių mechanizmus. Daliai pacientų, stokojančių AAT (dažniausiai PI ZZ fenotipo), išryškėja hepatito požymių, o po 50-ųjų gyvenimo metų net keliolika kartų padidėja tikimybė susirgti kepenų vėžiu. Išimtis – pacientai, turintys AAT stokos fenotipą PI Null-Null, kuris nedidina rizikos sirgti kepenų ligomis. Kai kurių tyrėjų atlikti tyrimai rodo AAT susijus ir su kitomis ligomis. Vaikų, sergančių glomerulonefritu su nefroziniu sindromu, kraujo serume buvo nustatyta mažesnė AAT koncentracija [10].

AAT STOKOS DIAGNOSTIKA

Paprasčiausias būdas nustatyti AAT stoką – iširti AAT koncentraciją serume. Normali AAT yra nuo 1 iki 2,6 g/l. Dažniausio stokos varianto (PI ZZ) atveju koncentracija tesiekia 20 proc. normalios (paprastai mažiau kaip 0,3 g/l), o nešiojimo (PI MZ) atveju – 80 proc. Diagnozuojant taikomi šiuolaikiniai tyrimai, kaip antai kokybinis imunofermeninis tyrimas, kuriuo nustatomas mutavęs AAT „Z“ alelis, daugiau skirtingi patikrai [11]. Tikslus AAT fenotipas nustatomas izoelektriniu fokusavimu. Dažniausias fenotipas – PI MM, jis yra normos variantas ir pasitaiko apie 94 proc. atvejų. Kiti fenotipai: PI ZZ, PI ZNull, PI NullNull, PI SZ (lemiantys didelį AAT stygių), PI SS, PI SNull, PI MNull, PI MZ, PI MS (lemiantys lengvesnio laipsnio AAT stygių). Molekuliniiais genetiniais tyrimais nustatoma mutacija, lėmusi patologinį fenotipą.

Kiekybinio AAT tyrimo atlikimo rekomendacijos (tikimybes aptikti patologiją mažėjimo tvarka):

1. Ankstyva plaučių emfizema (iki 45 metų amžiaus).
2. Visi asmenys, sergantys LOPL.
3. AAT stoką turinčių pacientų šeimos nariai.
4. Dusulys ir lėtinis kosulys, varginantis daugelį giminaičių, tos pačios ar kitų kartų.
5. Nežinomos kilmės kepenų liga.
6. Suaugę asmenys, sergantys nežinomos kilmės bronhektazėmis.
7. Astma sergantys asmenys, kurių spirometrijos rodikliai gydant nesinormalizuoja.
8. Įtariamasis antiproteazės-3 vaskulitas.

PROGNOZĖ IR LIGOS AKTUALUMAS

Keletu tyrimų nustatyta, kad FEV₁ rodmuo yra tiksliausias AAT stokojančių LOPL pacientų išgyvenamumo prognozės rodiklis. Danijos AAT stokos registro duomenimis, kol FEV₁ viršijo 35 proc. išgyvenančiųjų dvejus metus nemažėjo. Asmenų, turinčių PI ZZ genotipą, kurių FEV₁ nesiekė 35 proc., 2 metų išgyvenamumas mažėjo eksponentiškai, priklausomai nuo FEV₁ mažėjimo greičio. Kai FEV₁ rodiklis buvo 15 proc., per dvejus metus mirė 50 proc. ligonių [9].

Nustatyti genetinius pokyčius ligoniams svarbu ir dėl to, kad tada galima taikyti pakeičiamąjį gydymą alfa 1 antitripsinu, kuris padeda pristabdyti ligos progresavimą, užkirsti kelią priešlaikiniam invalidumui ir net mirčiai [12]. Išsiaiškinus šios genetinės ligos atvejus, sudaromas specialus pacientų sveikatos būklės stebėjimo planas. Rekomenduojamos profilaktikos priemonės yra skiepai nuo gripo ir pneumokokinė vakcina. Ligoniams kategoriškai draudžiama rūkyti.

Deja, dauguma alfa 1 antitripsino stokos atvejų lieka nediagnozuoti, taigi būtina vykdyti atrankinių pacientų grupių, ypač sergančių LOPL, patikrą dėl AAT stokos.

IŠVADOS

1. Alfa 1 antitripsino stoka – patikimai įrodytas genetinis veiksnys, lemiantis didesnę riziką susirgti lėtine obstrukcine plaučių liga. Šiuo atveju lėtinės obs-

trukcinės plaučių ligos eiga būna sunkesnė, liga greičiau progresuoja ir trumpina paciento gyvenimo trukmę.

2. Didžioji dalis tyrimų rodo, kad, palyginti su bendrąja populiacija, PI Z geno nešiotojams (PIMZ ir PISZ) gresia didesnė rizika susirgti lėtine obstrukcine plaučių liga.
3. Daugumai lėtine obstrukcine plaučių liga sergančių pacientų alfa 1 antitripsino stoka lieka nediagnozuota, taigi būtinas didesnis gydytojų budrumas šios ligos diagnostikos klausimais.
4. Anksti diagnozavus ligą, įmanomas veiksmingas pakeičiamasis gydymas alfa 1 antitripsinu. Išsiaiškinus sveikus asmenis, kuriems gresia didesnė rizika susirgti lėtine obstrukcine plaučių liga, galima laiku imtis profilaktikos priemonių. Taip pat svarbu pacientams paaiškinti genetinę prognozę: labai gali būti, kad liga sirgs ir kiti šeimos nariai.

ALPHA-1 ANTITRYPSIN PHENOTYPES DURING CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

DANIELIUS SERAPINAS, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ, RAIMUNDAS SAKALAUSKAS
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: alpha-1 antitrypsin deficiency, phenotypes, chronic obstructive pulmonary disease.

Summary. Variability in the susceptibility to develop chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is related to both genetic and environmental factors. Smoking is one of the main evidenced risk factor for COPD, but alpha-1 antitrypsin (AAT) deficiency remains proven genetic risk factor for COPD. Alpha-1 antitrypsin deficiency is one of the most common genetically-linked lethal diseases among Caucasians, affecting approximately 1 in every 1600-3000. Alpha-1 antitrypsin is a serine protease inhibitor (serpin). It protects lung tissue from destructive exogenous and endogenous factors. A lack of alpha-1 antitrypsin leads to alveolar destruction and development of COPD or pulmonary emphysema. Affected individuals become invalid in a shorter time. For 1-3% individuals with COPD, alpha-1 antitrypsin deficiency is determined. AAT deficiency is disorder which is transmitted in a co-dominant, autosomal form. Mutant alleles (Z, S, Null) individual inherits from both parent and this can lead to severe Alpha-1 antitrypsin deficiency. AAT deficiency is an underdiagnosed condition in patients with COPD. We accentuate the importance of early analysis of alpha-1 antitrypsin in patients with COPD to determine exact disease reason – alpha-1 antitrypsin deficiency, it's prognosis, treatment and prevention.

LITERATŪRA

1. Cox DW, Woo SLC, Mansfield T. DNA restriction fragments associated with alpha-1-antitrypsin indicate a single origin for deficiency allele PI Z. *Nature* 1985;316:79-81.
2. Dawn L, DeMeo, Edwin K, Silverman. Genetics of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2003 *Semin Respir Crit Care Med* 24(2):151-159.
3. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, et al. A longitudinal study of alpha-1-antitrypsin phenotypes and decline in FEV1 in a community population. *Chest* 2003;123:1435-40.
4. Richmond RJ, Zellner KM Alpha1-antitrypsin deficiency: incidence and implications. *Dimens Crit Care Nurs*. 2005 Nov-Dec;24(6):255-60.
5. De Serres F. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha-1-antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. *Chest* 2002;122:1-12.
6. Zielinski J, Kuca P. Alpha-1 antitrypsin deficiency: a cause of COPD not sufficiently recognized in Poland. *Pneumonol Alergol Pol*. 2004;72(9-10):364-6.
7. Lomas DA. Antitrypsin deficiency, the serpinopathies, and chronic ob-

structive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2006 Aug;3(6):499-501

8. Mcelvaney NG et al. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Group. Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung, and Blood Institute Registry of alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Chest* 1997;111:394-403.
9. Seersholm N, Kok-jensen A, Dirksen A. Survival of patients with severe with alpha-1-antitrypsin deficiency with special reference to non index cases. *Thorax* 1994;49:695-698.
10. Kaltianis PA, Basis Vlu, Ignatova MS, Stakishaitis DV, Baukene DK, Dlin VV, Bondarenko NA. Study of serum levels of alpha 1-antitrypsin and alpha macroglobulins in children with glomerulonephritis. *Pediatrriia*. 1991;(7):66-9.
11. Costa X., Jardi R, Rodriguez F, Miravittles M, Cotrina M, Gonzalez C, et al. Simple method for alpha-1 antitrypsin deficiency screening by use of dried blood spot specimens. *Eur Respir J* 2000;15:1111-5.
12. Abusriwil H, Stockley RA. Alpha-1-antitrypsin replacement therapy: current status. *Curr Opin Pulm Med*. 2006 Mar;12(2): 125-31.

KVĖPAVIMO SUTRIKIMŲ MIEGANT DIAGNOSTIKA

DOC. DR. SKAIDRIUS MILIAUSKAS

KMU PULMONOLOGIJOS IR IMUNOLOGIJOS KLINIKA

Reikšminiai žodžiai: obstrukcinė miego apnėja, centrinė miego apnėja, mieguistumas, polisomnografijos tyrimas.
Santrauka. Straipsnyje pateikiami naujausi duomenys apie kvėpavimo sutrikimų miegant diagnostiką, mieguistumo dieną tyrimus, aptariami polisomnografijos principai.

Miego apnėja – kvėpavimo pauzė miegant, trunkanti trumpiausiai 10 sekundžių. Apie 90 proc. visų atvejų miego apnėja yra obstrukcinė, atsirandanti dėl viršutinių kvėpavimo takų pokyčių. Obstrukcinė miego apnėja (OMA) yra dažniausia iš kvėpavimo sutrikimų miegant. Centrinė miego apnėja pasitaiko gerokai rečiau (iki 10 proc. visų apnėjos atvejų) ir dažniausiai pasireiškia Cheyne-Stokes kvėpavimu ar periodiniu kvėpavimu aukštikalnėse.

Kalbėdami apie OMA, turime galvoje obstrukcinės miego apnėjos sindromą. *Obstrukcinės miego apnėjos sindromas – objektyviai nustatyti kvėpavimo sutrikimai miegant (ne mažiau kaip penki per valandą), kurie sąlygoja klinikiškus požymius (dažniausiai mieguistumą) dieną ir lemia darbingumo bei sveikatos pokyčius.*

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 turi būti vienas A arba B ir būtina C kriterijus.

A – padidėjęs mieguistumas dieną, nepaaiškinamas kitomis priežastimis.

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

- žiopčiojimas miegant;
- prabudimų kartojimasis;
- po miego nesijaučiama pailsėjus;
- silpnumas dieną;
- sutrikęs gebėjimas sutelkti dėmesį.

C – Stebint naktį polisomnografijos metodu nustatoma mažiausiai penki obstrukcinės miego apnėjos epizodai per valandą – tai gali būti apnėjos, hipopnėjos arba kvėpavimo pastangų sąlygoti daugkartiniai trumpi prabudimai.

OBSTRUKCINĖS MIEGO APNĖJOS KLINIKINIAI POŽYMIAI

Pagrindiniai OMA klinikiniai požymiai yra knarkimas naktį ir mieguistumas dieną (1 lentelė). Klinikiniai požymiai 1 lentelėje pateikti mažėjančio dažnumo tvarka.

1 lentelė. OBSTRUKCINĖS MIEGO APNĖJOS KLINIKINIAI POŽYMIAI

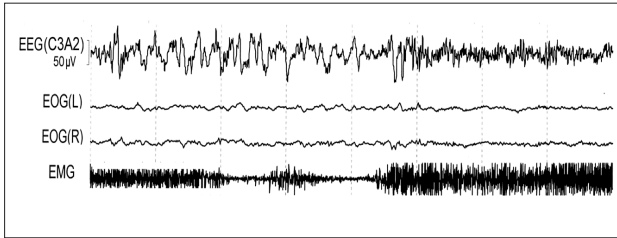
| Dienos simptomai | Nakties simptomai |
|------------------------------------|-------------------------------------|
| Padidėjęs mieguistumas | Knarkimas |
| Sutrikęs darbas ir mokymasis | Kitų pastebėti kvėpavimo sustojimai |
| Rytiniai galvos skausmai | Neramus miegas |
| Intelektu pokyčiai | Nemiga |
| Sutrikusi atmintis | Žiopčiojimas ir dusulys |
| Sutrikęs gebėjimas sutelkti dėmesį | Pasikartojantys prabudimai |
| Depresijos simptomai | Nikturija |
| Rėmuo | Enurezė |
| | Susilpnėjęs lytinis potraukis |
| | Prakaitavimas |
| | Širdies ritmo sutrikimai |

Be mieguistumo, dažni asmenybės pokyčiai: agresyvumas, dirglumas, nerimas arba depresija. Nukenčia darbingumas, bendravimas šeimoje ir visuomenėje. Maždaug trečdaliui ligonių susilpnėja lytinis potraukis, vystosi impotencija. Iki penkiasdešimt procentų ligonių skundžiasi rytiniais arba naktiniais galvos skausmais, padažnėjusiu šlapinimusi naktį. Galvos skausmai paprastai tęsiasi 1–2 valandas, ir dėl to gali būti piktnaudžiaujama nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo.

Be knarkimo, kuris būna visiems OMA sergantiems žmonėms, 75 proc. atvejų apnėjos epizodus pastebi miegantys kartu asmenys. Juos kvėpavimo pauzės išgąsdina, kartais ligonis būna purtomas tikintis, kad sugrįš kvėpavimas. Apnėja baigiasi žiopčiojimu, springimu ir kitais garsais. Vieni ligoniai dėl prabudinėjimo tiesiog bijo miegoti ir skundžiasi nemiga, kiti – miegodami blaškosi, prabudinėja daugybę kartu, miegas jiems nesuteikia poilsio.

Mieguistumas: reikšmė ir tyrimai

Mieguistumas – dažniausias OMA dienos simptomas. Mieguistumas gali būti lengvo laipsnio (norisi miego pavalgius pietus, susirinkime ar žiūrint televizorių), vidutinis ar net sunkus (užmiegame kalbant ar val-



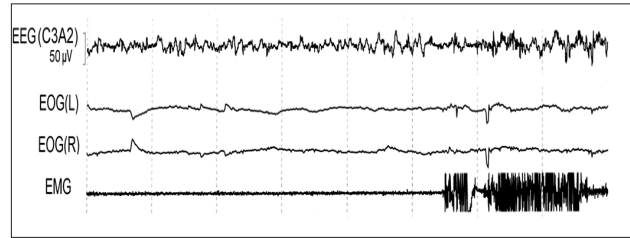
1 a pav. PRABUDIMAS EEG LĖTOJO MIEGO METU

gant) ir katastrofiškai pavojingas kitiems (užmiegama vairuojant). Apskritai nėra normalu būti mieguistam dieną pavalgius ar žiūrint televizorių. Net ir toks mieguistumas rodo, kad stokojama miego, ir OMA gali būti šito priežastis. Tiriant ligonius, būtina pasidomėti apie mieguistumą vairuojant, nes tai susiję su didesniu avarių pavojumi ir kitų žmonių saugumu. OMA keletą kartų padidina eismo įvykių riziką. Mieguistumas atsiranda dėl miego fragmentacijos, nes po kiekvieno apnėjos, hipopnėjos ar RERA epizodo EEG nustatomas mikroprabudimas (angl. *micro-arousal*), sutrikdantis miego struktūrą. Mikroprabudimas – 3 sekundes ar ilgiau trunkantis EEG padažnėjimas po apnėjos arba hipopnėjos (1 a pav.). Paradoksinio miego metu mikroprabudimas užrašomas tik tada, kai padažnėjus EEG kartu elektromiogramoje (EMG) fiksuojamas raumenų tonuso padidėjimas (1 b pav.). Mieguistumui dieną turi įtakos ir hipoksemijos gylis naktį.

Mieguistumas tiriamas objektyviais (instrumentiniais) ir subjektyviais (standartizuotais klausimynais) metodais. Objektyviam mieguistumo įvertinimui („auksinis“ mieguistumo tyrimo standartas) yra atliekamas kartotinis užmigimo trukmės mėginys (angl. *Multiple sleep latency test, MSLT*) bei budrumo palaikymo mėginys (angl. *Maintenance of Wakefulness Test, MVT*). MSLT taikomas dažniausiai. Šio tyrimo principas – užmigimo laiko matavimas (iki 2 miego stadijos atsiradimo EEG) įprastinės miego aplinkos sąlygomis (tamsa, tylą, gulėjimas lovoje, nesipriešinimas miegui). Kartotinis užmigimo trukmės tyrimas atliekamas leidžiant tiriamajam penkis kartus užmigti kas dvi valandas. Kiekvienas bandymas nutraukiamas arba neužmigus per 20 minučių, arba užmigus 15 minučių, arba kai EEG užrašomi trys 30 sek. miego apnėjos epizodai. Išmatuojamas laikas iki užmigimo (miego latentiškumas) ir apskaičiuojamas visų penkių bandymų vidurkis. Miego latentiškumas, mažesnis nei 5 minutės, rodo, kad mieguistumas didelis, jeigu latentiškumas yra 5–10 minutės, – vidutinis, o jei daugiau kaip 10 minučių, – tai normalu.

Budrumo palaikymo mėginys atliekamas iš keturių ar penkių mėginių dviejų valandų intervalais, kai tiriamasis stengiasi neužmigti ramioje aplinkoje. Kiekvienas mėginys nutraukiamas užmigus (užrašius bet kurią miego stadiją EEG) arba jei per 20 minučių neužmiega. Mieguistumas yra didelis, jei išmatuotas miego latentiškumas mažesnis nei 11 minučių.

Iš subjektyviųjų metodų dažniausiai naudojama Epworth mieguistumo skalė (EMS) (2 pav.) EMS sukūrė Murray Johns Epworth Melburno ligoninėje. Šiame klausimyne yra aštuonios situacijos. Tiriamojo klausiama apie tikimybę užmigti (vertinama nuo 0 iki



1 b pav. PRABUDIMAS EEG PARADOKSINIO MIEGO METU

3 balų). Didžiausia galima balų suma – 24. Kai suma viršija 10, konstatuojama, kad mieguistumas didelis. 1, 3, 6, 7 situacijose tiriamasis tikrai sėdi, 2, 4, ir 8 – greičiausiai sėdi, o 5 – guli.

Tirdamas ligonį, kuris skundžiasi padidėjusiu mieguistumu dieną, gydytojas turėtų išsiaiškinti:

- ar pacientas knarkia su pertraukomis ar nepertraukiamai – geriausiai tai apibūdina miegantieji tame pačiame kambaryje;
- ar pacientas jaučiasi pailsėjęs po miego – dauguma OMA sergančių asmenų būna mieguisti ir pavargę visą dieną, o sergančius narkolepsija mieguistumas apima priepuoliais, kitu laiku jie būna žvalūs;
- ar pacientui būna hipnogoginių haliucinacijų – jos būdingos narkolepsijai ir labai retos sergant OMA;
- ar mieguistumas labiau vargina darbo dienomis ar visada, ar naktį miegama pakankamai – ši informacija reikalinga, kad būtų nustatytas lėtinis miego stygius;
- ar alkoholis, vartojamas net ir nedideliais kiekiais, lemia neišsimiegojimą ar rytinius galvos skausmus – nustatyta, kad alkoholis sustiprina OMA klinišnius simptomus.

VARDAS, PAVARDĖ _____
 AMŽIUS (METAİ) _____ LYTIS (VYRAS = V, MOTERIS _____)
 TYRIMO DATA _____

Kokia tikimybė užsnūsti ar užmigti toliau išvardytomis aplinkybėmis, nepaisant tik nuovargio pojūčio? Tai turi atspindėti Jūsų gyvenimą šiomis dienomis. Jeigu pastaruoju laiku nebuvote tokiose situacijose, pabandykite įsivaizduoti, kaip jose jaustumėtės. Kiekvienai situacijai parinkite Jums tinkamiausio atsakymo numerį: 0 = niekada nesnaudžiu; 1 = nedidelė tikimybė užsnūsti; 2 = vidutinė tikimybė užsnūsti; 3 = didelė tikimybė užsnūsti.

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

2 PAV. EPWORTH MIEGUISTUMO SKALĖ

Knarkimas – pagrindinis obstrukcinės miego apnėjos nakties simptomai

Knarkimas – universalus OMA požymis. Jį lemia tos pačios viršutinius kvėpavimo takus siaurinančios prižastys kaip ir OMA. Knarkimo garsą sukelia viršutinių kvėpavimo takų minkštųjų audinių vibracija. Paprastai knarkti pradeda keletą metų prieš pastebint kvėpavimo pauzes. OMA sergantys ligoniai knarkia 80 decibelų ir stipresniu garsu. Negarsus knarkimas dažniausiai būna gerybinis – be apnėjos. Knarkia 60 proc. 41–65 metų vyrų ir 40 proc. šio amžiaus moterų. Knarkimas skiriasi intensyvumu ir kokybe. Jis priklauso nuo nakties laiko, miego stadijos, miegančiojo padėties, oro srovės greičio, anatominių nosiaryklės savybių. Nutukusio žmogaus knarkimo susilpnėjimas, kurį pastebi lovos partneris, gali būti sunkėjančios OMA požymis. Knarkimas, kuris pabudina pacientą, rodo, kad sergama OMA.

Alkoholis, vienas iš OMA ir knarkimą skatinančių veiksnių, gali knarkimą išprovokuoti sveikiems žmonėms; knarkiantiems laikinai paskatina atsirasti kvėpavimo pauzes, o sergantiems OMA lemia dar daugiau apnėjos epizodų. Taigi alkoholis visais atvejais pasunkina kvėpavimą miegant.

Apžiūrint nosiaryklę, matyti padidėjusi liežuvių šaknis, išvešėjęs minkštasis gomurys, liežuvėlis. Nosiaryklės anatomija vertinama pagal Mallampati laipsnius. Šie nosiaryklės pokyčiai susiję su OMA ir knarkimo rizika (ypač III ir IV laipsnio pagal Mallampati).

Mallampati laipsnių požymiai:

I° – aiškiai matomos tonzilės, gomurio lankai, minkštasis gomurys.

II° – matomas liežuvėlis, viršutinis tonzilių poliūs, gomurio lankai.

III° – matoma tik dalis minkštojo gomurio (gomurio lankai nematomi).

IV° – matomas tik kietasis gomurys.

Kiti miego apnėjai būdingi klinikiniai požymiai

60–70 proc. OMA sergančių žmonių turi antsvorio – kūno masės indeksas didesnis nei 28 kg/m² ar svoris viršija idealųjį 20 proc. Nutukimas yra vienas svarbiausių apnėjos rizikos veiksnių. Sergant OMA, dažna ir arterinė hipertenzija. Miego apnėja nustatoma mažiausiai 25 proc. žmonių, sergančių arterine hipertenzija, o arterinė hipertenzija – 40 proc. OMA sergančių žmonių. Rytiniai galvos skausmai – nespecifiškas daugelio miego sutrikimų simptomas. Jis pasireiškia apie 20 proc. OMA ligonių ir 25 proc. patiriančiųjų kitus miego sutrikimus. Rytiniai galvos skausmai būdingesni, kai kartu su OMA sergama arterine hipertenzija, depresija, migrena, veido ančių ligomis, lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL).

OBSTRUKCINĖS MIEGO APNĖJOS DIAGNOSTIKA

Įtarus OMA, surenkama ligos anamnezė, atliekamas bendrasis klinikinis tyrimas, įvertinami viršutiniai

kvėpavimo takai, nustatomas mieguistumo lygmuo. OMA patvirtinti būtinas vienas iš trijų miego tyrimų:

- visos nakties oksimetrija;
- ribotos apimties arba respiracinė polisomnografija, kai, be oksimetrijos, užrašomi dar keli papildomi parametrai: knarkimas, širdies susitraukimų dažnumas, oro srovė per nosį, krūtinės ląstos ir pilvo judesiai, kojų judesiai;
- išsamus polisomnografijos tyrimas („auksinis“ OMA diagnozės standartas).

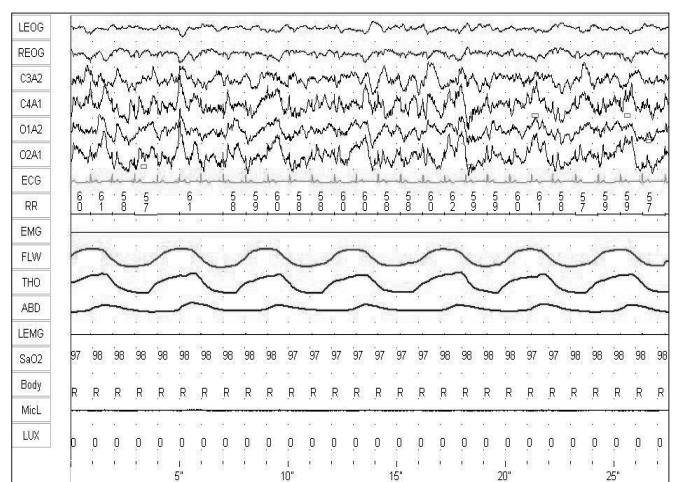
Nėra įrodymų, kad visais OMA atvejais diagnozei nustatyti būtinas išsamus polisomnografijos tyrimas. Tipiniais atvejais pakanka nakties oksimetrijos arba respiracinės polisomnografijos tyrimo. Tačiau, remiantis vien tik oksimetrija, galima suklysti. Rezultatai gali būti klaidingai neigiami esant Cheyne-Stokes kvėpavimui (širdies nepakankamumas persirgus insultu), mažas pradinis (dienos) įsotinimas deguonimi (sergant sunkia LOPL, esant lėtiniam kvėpavimo nepakankamumui), jauniems pacientams ar nesant antsvorio.

Daugelyje šalių rutiniškai atliekama respiracinė polisomnografija.

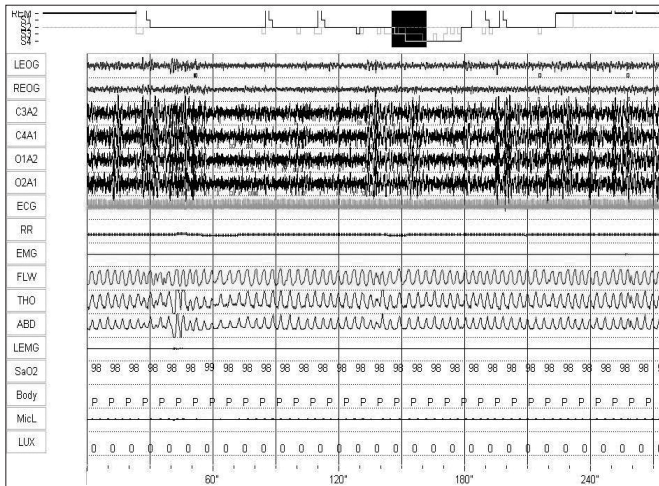
Atliekant išsamų polisomnografijos tyrimą registruojama:

1. EEG (nustatomas būdravimas, miego stadijos, mikroprabudimai);
2. Elektrookuliograma (EOG) (paradoksiniam miegui nustatyti);
3. Elektromiograma (EMG) (raumenų tonusui įvertinti);
4. EKG (širdies ritmo sutrikimams);
5. Oro srovė per nosį (apnėjai ir hipopnėjai);
6. Krūtinės ir pilvo judesiai (obstrukcinės ir centrinės miego apnėjos diferencinei diagnostikai);
7. Pulsoksimetrija (deguonies įsotinio sumažėjimui nustatyti);
8. Knarkimas (pašaliniai garsai);
9. Kojų judesiai (galūnių periodinių judesių sindromo diagnostikai);
10. Kūno padėtis (su kūno padėtimi susijusiems kvėpavimo sutrikimams diagnozuoti).

3 ir 4 paveiksluose pavaizduota sveiko žmogaus polisomnograma (ALICE 4 sistema). Tiriamasis nepertraukiamai kvėpuoja, adekvačiai juda krūtinė ir



3 pav. NORMALI POLISOMNOGRAMA (30 SEK.)



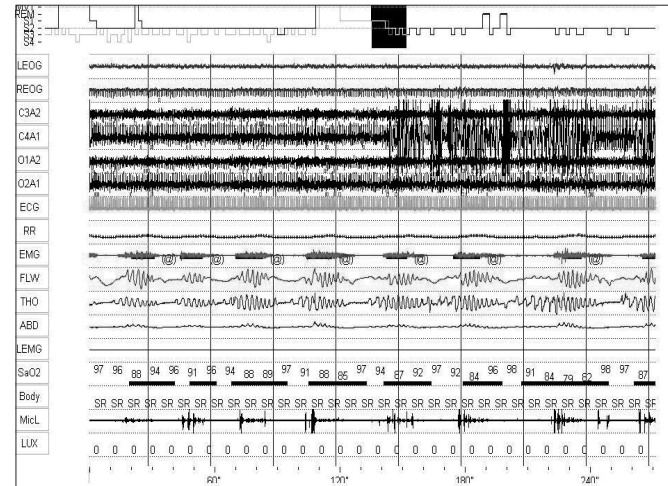
4 pav. NORMALI POLISOMNOGRAMA (5 MIN.)

pilvas, įsotinimas deguonimi ryškiau nesumažėja.

Sergant OMA, kartojasi asfiksija ir po jos einantys hiperventiliacijos epizodai. 5 paveiksle matyti OMA ligonio polisomnograma (5 min.). Po asfiksijos sumažėja įsotinimas deguonimi ir EEG užrašomas mikroprabudimas. Po mikroprabudimo paprastai pakanka kelių įkvėpimų, kad arterinio kraujo dujų sudėtis taptų normali. Įsotinimo deguonimi sumažėjimas priklauso nuo apnėjos trukmės ir nuo deguonies kiekio plaučiuose, kuris priklauso nuo plaučių tūrio bei gretutinių plaučių ligų. Nesant kito rizikos veiksnio, apnėja, trunkanti nuo 10 iki 20 sekundžių, paprastai sumažina įsotinimą deguonimi 3–4 proc. Paradoksinio miego metu apnėja gali siekti net 60 sekundžių, o nutukusiems įsotinimas deguonimi gali sumažėti iki 60 proc. Jei apnėja ilgesnė nei 1–2 min., gali prasidėti smegenų išemijos sukelti naktiniai epilepsijos priepuoliai.

LITERATŪRA

- Liesienė V, Pauza V. Miego medicina. Kaunas 1999.
- Coleman RM, Roffwarg HP, Kennedy SJ et al. Sleep wake disorders based on polysomnographic diagnosis. A national cooperative study // J. Am. Med. Assoc. 1982;247:997-1003.
- Roehrs T, Zorick F, Wittig R, Conway W, Roth T. Predictors of objective level of daytime sleepiness in patients with sleep-related breathing disorders. Chest 1989;95:1202-1206.
- 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.
- Council d'evaluation des technologies de la sante du Quebec. Treatment of obstructive sleep apnea by nasal continuous positive airway pressure. Canadian Sleep Society 1990.
- Levy P, Pepin JL, Mayor P, Wuay B, Veale D. Management of simple snoring, upper airway resistance syndrome and moderate sleep apnea. Sleep 1996;19:s101-s110.
- 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;9:23-22s.
- 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.



5 pav. OBSTRUKCIINE MIEGO APNĖJA SERGANČIO LIGONIO POLISOMNOGRAMA

OMA klasifikuojama pagal apnėjos ir hipopnėjos indeksą bei mieguistumo lygmenį. Pagal apnėjos ir hipopnėjos indeksą (epizodų skaičių per valandą) OMA gali būti lengva (5–15), vidutinė (15–30) ir sunki (per 30). Pagal mieguistumą OMA gali būti lengva/vidutinė (nepavojingas mieguistumas) ir sunki (nekontroliuojamas, pavojingas mieguistumas).

DIAGNOSIS OF RESPIRATORY DISORDERS DURING SLEEP

SKAIDRIUS MILIAUSKAS
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Keywords: obstructive sleep apnea, central sleep apnea, sleepiness, polysomnography.

Summary. Recent literary data concerning diagnosis of respiratory disorders during sleep, evaluating of daytime sleepiness have been reviewed. Principles of polysomnography have been discussed.

- 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.
- A manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. University of California 1977.
- Miliauskas S, Sakalauskas R. Deguonies 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.
- McNicholas WT, Calverley PMA, Lee A, et al. Long – acting inhaled anticholinergic therapy improves sleeping oxygen saturation in COPD. Eur Resp J 2004; 23; 825 – 831.
- McNicholas WT. Sleep apnoea syndrome. Breathe 2005;1:219-227.
- Lanfranchi PA, Somers VK. Sleep-disordered breathing in heart failure: characteristics and implications Respir Physiol Neurobiol 2003;136:153-65.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study 2005 Mar 19;25;365(9464):1046-53.

Kiti literatūros šaltiniai – redakcijoje (iš viso 49).

SARKOIDOZĖS DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

MINDAUGAS VAITKUS, DOC. DR. DIANA BARKAUSKIENĖ

KMU PULMONOLOGIJOS IR IMUNOLOGIJOS KLINIKA

Reikšminiai žodžiai: sarkoidozė, patogenezė, diagnostika, bronchų ir alveolių išplovos, tyrimai, infliksimabas, diagnostikos algoritmas.

Santrauka. Sarkoidozė – tai nežinomos kilmės daugiasistemė granuliozinė liga. Organų pažeidimas paprastai būna be simptomų, o ir pati liga dažniausiai regresuoja savaime, bet gali progresuoti į lėtinę fibrozę ir sunkų įvairių organų pažeidimą. Šiame straipsnyje aprašomi ligos diagnostikos aspektai, pateikiamas tyrimo algoritmas. Nemaža dėmesio skiriama sarkoidozės gydymo standartizavimui.

APIBRĖŽIMAS

Sarkoidozė – tai nežinomos kilmės daugiasistemė granuliozinė liga, dažniausiai pasireiškianti 20–40 metų žmonėms. Nors priežastys nėra aiškios, tačiau patogenezėje pastebimi imuninės sistemos pokyčiai. Organų pažeidimas paprastai būna be simptomų, o ir pati liga dažniausiai regresuoja savaime, bet gali progresuoti į lėtinę fibrozę ir sunkų įvairių organų pažeidimą.

Sarkoidozė priklauso grupei intersticinių plaučių ligų, kurios paveikia plaučių audinio tvirtumą ar architektūrą, šiuo atveju – alveolių sienelę.

Sarkoidozė – įvairiai pasireiškianti liga. Ji gali pažeisti įvairius organus, dažniausiai apatinius kvėpavimo takus. Apie 5–10 proc. pacientų, sergančių sarkoidoze, miršta nuo sukeliama komplikacijų, tokių kaip plaučių fibrozė, plautinė širdis, kvėpavimo funkcijos nepakankamumas ar infekcijos.

EPIDEMIOLOGIJA

75 proc. sarkoidoze sergančių pacientų amžius viršija 40 metų, kiek dažniau serga moterys, gali pasireikšti ir vaikams. Ligos paplitimas įvairiose šalyse nevienodas, pavyzdžiui, Amerikoje – 82 iš 100 tūkst. afroamerikiečių ir 8 iš 100 tūkst. baltųjų; Japonijoje – 2–3 iš 100 tūkst., Švedijoje – 64 iš 100 tūkst., Anglijoje – 27 iš 100 tūkst. gyventojų.

Mirštamumas nėra didelis, bet afroamerikiečių, palyginti su kitomis etninėmis grupėmis, miršta daugiau. Dažniausia mirties priežastis yra kvėpavimo funkcijos nepakankamumas, išskirtinai Japonijoje – širdies nepakankamumas ar aritmijos dėl širdies sarkoidozės.

Genetinis polinkis sirgti sarkoidoze nėra patvirtintas. HLA B8 tipas susijęs su mazgine eritema, artritu ir ankstyva sarkoidozės diagnostika, HLA B13 tipas – su lėtine ir užsitęsusia liga, o HLA B27 – manoma, su uveitu.

Yra pranešimų apie ligos pasireiškimą šeimose, bet aiškaus modelio tarp tėvų ir vaikų, brolių ir seserų

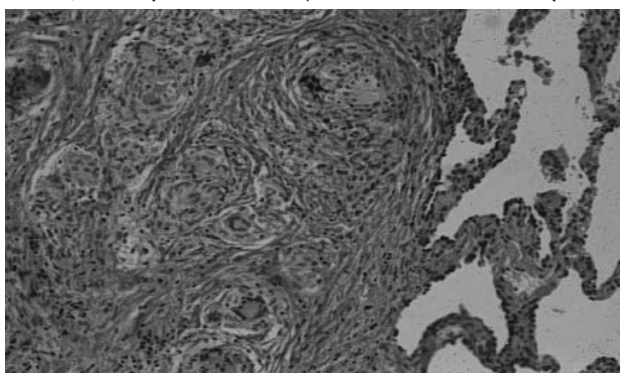
tarpusavio santykio nėra. Sarkoidozė pasireiškia dvylikiemams, daugiau monozigotiniams nei dizigotiniams.

PATOGENEZĖ

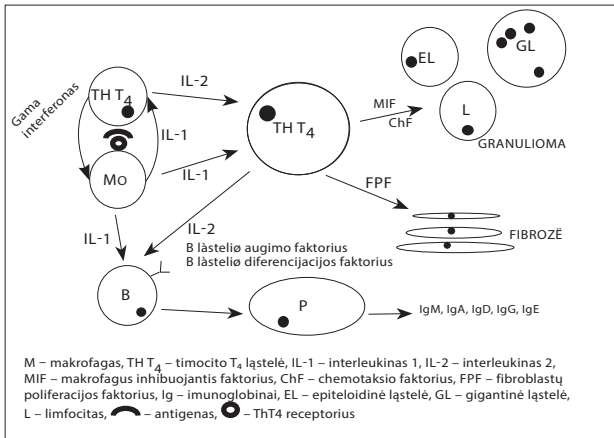
Etiologinis veiksnys, sukeliantis ligą, nežinomas. Manoma, jog ligos pagrindas – sutrikęs imuninis atsakas į antigeną. Labiausiai paplitusi hipotezė, kad sarkoidozę sukelia retrovirusai. Atlikus PGR pacientams, sergantiems sarkoidoze, iš pašalintų limfmazgių mikobakterijos antigenas nenustatytas. Taigi sarkoidozės tuberkuliozė nesukelia. Atliktais tyrimais neįrodyta, kad neatipinės mikobakterijos, *Herpes* virusai, ŽIV, autoimuniniai sutrikimai, berilis, pušų žiedadulkės, mineraliniai aliejai linkę sukelti sarkoidozę.

Ankstyvasis patofiziologinis sarkoidozės pasireiškimo požymis yra T limfocitų pagalbininkų (CD4+) ir makrofagų kaupimasis pažeistuose organuose, dėl to susiformuoja granulios, daugiausia plaučiuose. Pagrindinis sarkoidozės požymis – nekazeozinės granulios plaučių audinyje, kurios gali būti išsibarsčiusios aplink bronchovaskulinius limfos indus, tarpuskiltinėse ir alveolių pertvarose, pleuroje (1 pav.). Pačios alveolės granuliomų nebūna pažeistos, jos santykinai normalios.

Patologiškai granulioza yra apribota uždegimo, sukeliama T limfocitų ir gigantinių ląstelių. Gigantiškos ląstelės yra 150–200 μm skersmens, sudarytos iš



1 pav. INTERSTICINIS NEKAZEZINIS GRANULIOMINIS UŽDEGIMAS



2 pav. LĄSTELIŲ IMUNINĖS REAKCIJOS SERGANT SARKOIDOZE

20 μm epitelioidinių ląstelių, kurios kilusios iš tarpusavyje susijungusių monocitų. Visa tai sudaro šerdį, kurią supa T limfocitai pagalbininkai, o šiuos – T limfocitai slopikliai.

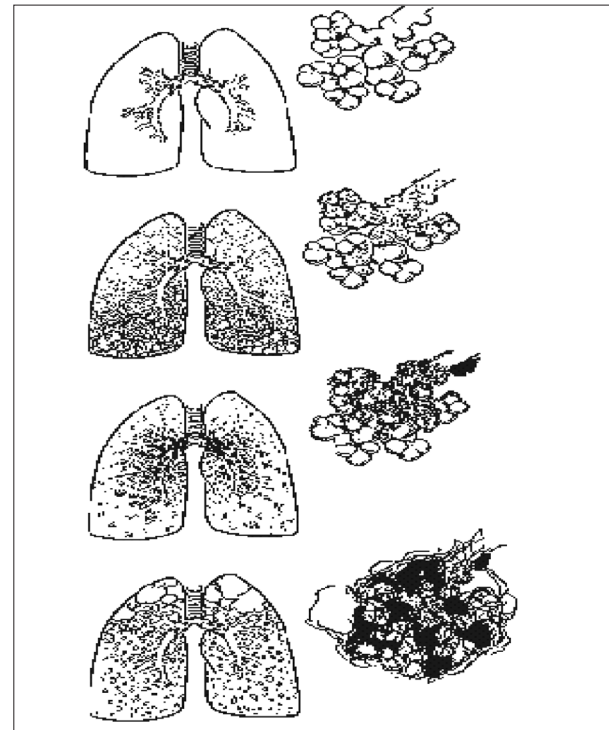
Kazeozines ir nekazeozines granulomas sukelia daug ligų, pavyzdžiui, ŽIV infekcija, AIDS, tuberkuliozė, netipinė mikobakterijų infekcija, beriliozė ar padidėjusio jautrumo pneumonitas.

Ląstelių sąveika, sukelianti granuliozinį uždegimą, vyksta taip:

1. Suaktyvėję alveolinis makrofagas išskiria interleukiną-1, kuris aktyvina ir stimuliuoja T limfocitų pagalbininkų replikaciją plaučiuose.
2. Suaktyvėję T limfocitai pagalbininkai išskiria mediatorių interleukiną-2, kuris sužadina T ląstelių proliferaciją, monocitų chemotaksio faktorių ir γ interferoną, dėl to formuojasi ir aktyvėja viena-branduoliai (mononukleariniai) fagocitai.
3. Pažeistuose organuose T limfocitų pagalbininkų ir T slopiklių santykis yra 10:1 (normalu 2:1). Taip paaiškinama santykinė limfopenija periferiniame kraujo tyrime (2 pav.).

1 lentelė. EKSTRATORAKALINĖS SARKOIDOZĖS FORMOS IR JŲ PASIREIŠKIMO DAŽNUMAS

| Organas | Dažnumas |
|---|------------------|
| Oda: mazginė eritema, Lupus pernio, poodiniai mazgeliai | 25 proc. |
| CNS: ūminis ir lėtinis meningitas, galvinių nervų paralyžius, uveitas, regos nervo disko pabrinkimas, regos nervo atrofija, necukrinis diabetas | 5 proc. |
| Širdis: kardiomiopatijos, širdies nepakankamumas, staigi mirtis, tachiaritmijos, perikarditas, visiška širdies blokada | 5 proc. |
| Virškinamasis traktas: abipusis parotitas | 10 proc. |
| Kepenys: granuliozinis hepatitas su cholestaze, hepatomegalija | 60–90 proc. |
| Kraujas: anemija, trombocitopenija, splenomegalija, eozinofilija | 15–40 proc. |
| Limfos sistema: kaklo, tarpuplaučio ar antrumpio limfadenopatija | 80 proc. |
| Inkstai: nefrokalcinozė, nefrolitiazė, inkstų nepakankamumas | Retai |
| Raumenų ir griaučių sistema: artralgija, artritas, kaulų cistos | 5–25 proc. |
| Endokrininė sistema: hiperkalcemija, necukrinis diabetas, hipopituitarizmas | Retai – 10 proc. |



3 pav. PLAUCIŲ AUDINIO KITIMAS NUO ALVEOLITO IKI GRANULIOMŲ IR FIBROZĖS SERGANT SARKOIDOZE

KLINIKA

Ligos klinika priklauso nuo to, kurie organai yra pažeisti granuliozinio uždegimo. Dažniausiai pažeidžiami plaučiai, akys, oda ir limfmazgiai.

Progresuojančios granuliozės plaučiuose išveša ir susilieja. Sumažėjus alveolių kvėpuojamajam plotui, pablogėja sąlygos vykti dujų difuzijai. Gydant plaučių granuliozės siekiama atitolinti plaučių fibrozę ir bronhektazių formavimąsi. Granuliozinis angitas ir perivaskulinės granuliozės bei fibrozės padidina plaučių kraujagyslių pasipriešinimą ir taip vystosi plautinė širdis.

Taigi progresuojanti sarkoidozė lemia plaučių fibrozę ir/ar plautinę širdį (3 pav.).

Kliniškai liga gali pasireikšti ekstratorakaliniais (1 lentelė) ar intratorakaliniais simptomais. Atskiro organo pažeidimas pasireiškia tam tikra klinika. Kadangi granuliozinė liga yra sisteminė, sarkoidozė gali mėgdžioti kitas ligas. 50 proc. atvejų liga esti besimptomė, 25 proc. – būdingi šie simptomai: karščiavimas, svorio mažėjimas, nuovargis, nerimas. Apie 50 proc. atvejų pokyčių nebūna, kitiems nustatoma pokyčių plaučiuose, kepenyse, limfmazgiuose, dažnai pažeidžiama širdis, CNS, dėl to ligonis miršta. Respiraciniai simptomai: dusulys ir sausas kosulys. Krūtinės skausmas, švokštimas, kraujo atkosėjimas labai reti simptomai. Jei atkosima kraujo, gydymas antibiotikais paprastai būna veiksmingas. Gausiai kraujo atkosima dėl bronchų arterijos aneurizmos plyšimo ir paprastai tokiais atvejais reikia bronchų arterijos embolizacijos ar chirurginės rezekcijos.

Dėl plautinės širdies esant hipoksemijai, kad būtų užkirstas kelias plautinės hipertenzijos vystymuisi ir progresavimui, reikia skirti deguonies.

2 lentelė. SARKOIDOZĖS STADIJOS

| Stadija | | Pasireiškimo dažnumas |
|---------|--|-----------------------|
| 0 | Akivaizdžiai normali rentgenograma | < 5 proc. |
| 1 | Abipusė plaučių vartų adenopatija | 50 proc. |
| 2 | Abipusė plaučių vartų adenopatija ir infiltratai | 40 proc. |
| 3 | Infiltracija plaučiuose be adenopatijos | 5–10 proc. |

Hiperkalcemija pasireiškia dėl padidėjusios kalcio absorbcijos virškinamajame trakte. Normaliai 25-hidroksivitaminas D virsta kalcitrioliu inkstuose reguliuojant prieskydinių liaukų hormonui – parathormonui. Padidėjęs kalcio kiekis kraujyje, sustoja parathormono gamyba, kartu ir kalcitriolio. Esant granulominei ligai, kalcitriolis gaminasi ne inkstuose, o suaktyvėjusiose vienbranduolėse ląstelėse (makrofaguose), plaučiuose ir limfmazgiuose. Normaliai monocitai/makrofagai kalcitriolio sintezę reguliuoja per grįžtamąjį ryšį, kad nebūtų perteklinės gamybos. Sergant granulomine liga, monocitai gamina daugiau kalcitriolio ir yra atsparūs normaliam grįžtamojo ryšio reguliavimui, spėjama, dėl mediatoriaus γ interferono. Vis dėlto hiperkalcemija pasireiškia tik 30–50 proc. pacientų, sergančių aktyvia sarkoidoze. Kalcitriolio metabolizmas gali būti sutrikęs ir esant normaliam kalcio kiekiui šlapime bei kraujyje.

DIAGNOSTIKA

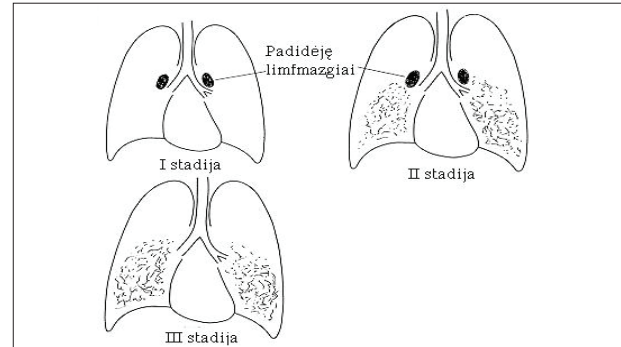
Sarkoidozės diagnozė nustatoma kitų granulominių ligų atmetimo būdu. Į diferencinę diagnostiką turi būti įtrauktos šios ligos: tuberkuliozė, ŽIV infekcija, grybelinė infekcija, limfoma, seminoma, bronchogeninė karcinoma, beriliozė, netipinė mikobakterijų infekcija, padidėjusio jautrumo pneumonitas, Wegener granulomatozė ir kitos ligos, kurios gali būti susijusios su nekazeozinių granulomų formavimusi. Plaučių audinio ar limfmazgio biopsija reikalinga ligai patvirtinti.

Fizinis tyrimas

Karščiavimas būna retai, dažniau Löffgren sindromo atvejais. Kiti fiziniu tyrimu nustatomi pokyčiai paprastai esti susiję su granulomų pažeistų organų pokyčiais. Oda turi būti kruopščiai apžiūrima. Įvertinama, ar nėra limfadenopatijos, hepatomegalijos, splenomegalijos. Turi būti identifikuoti poodiniai ar raumeniniai mazgeliai. Jei pažeistos akys, apžiūrima su plyšine lempa. Pirštai gali būti pažeisti dėl kaulo pažeidimo, esant lėtinei ligai pastebimi distrofiniai nagai. Ūminis artritas, esant mazginei eritemai, turi būti atskiriamas nuo podagros.

Laboratoriniai tyrimai

Įprastiniais laboratoriniais tyrimais nustatoma anemija, limfopenija, hiperglobulinemija, hiperkalcemija ir/ar hiperkalciurija. Trombocitų skaičius retai sumažėja. Kepenų funkcijos rodikliai gali būti nedaug pakitę, paprastai padidėja alkoholinės fosfatazės kiekis. Jei yra ligos komplikacijų, kraujo dujose, bioche-



4 pav. SARKOIDOZĖS STADIJOS

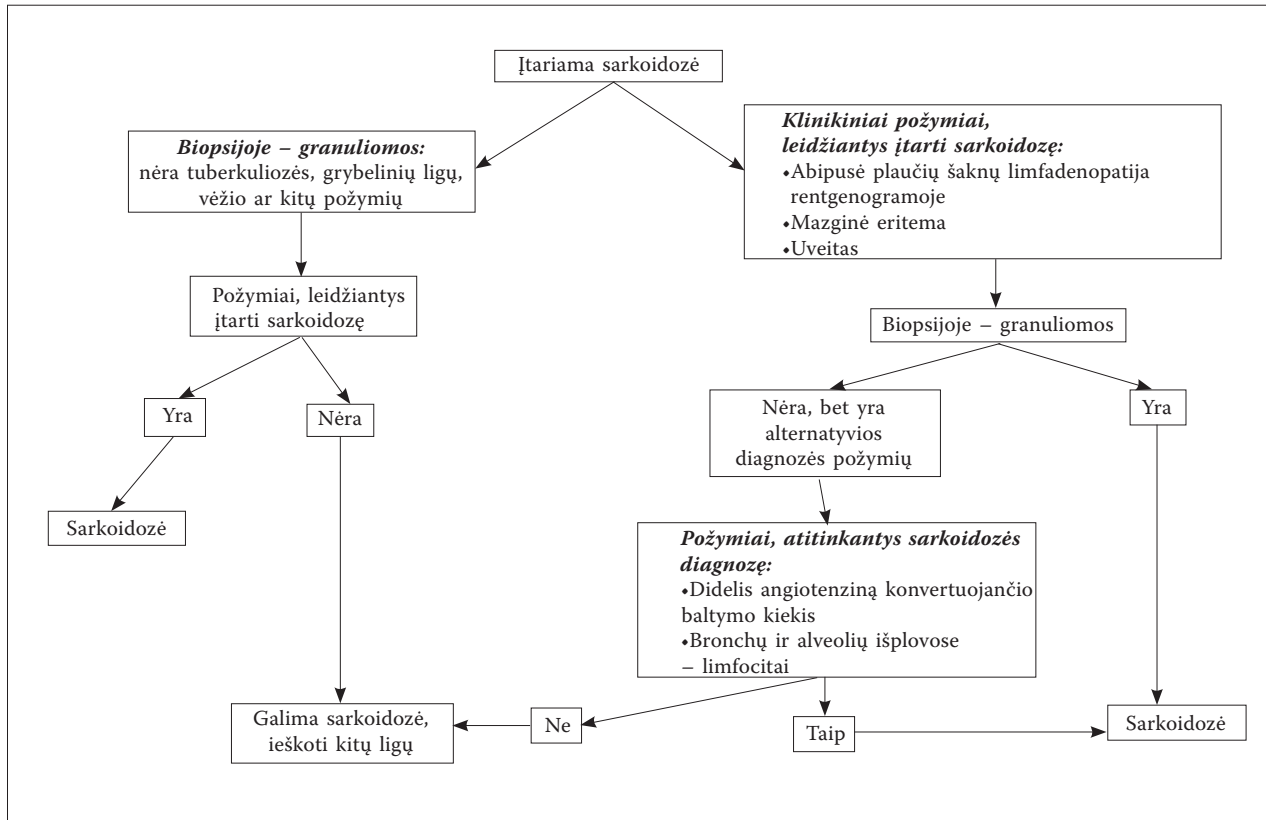
miniame kraujo tyrime būna kvėpavimo funkcijos, inkstų funkcijos nepakankamumo požymių. Tiriant cerebrospinalinį skystį, kai yra neurosarkoidozė, nustatoma pleocitozė ir padidėjęs baltymo kiekis. Angiotenzino konvertuojančio fermento padaugėja 60 proc. pacientų, sergančių aktyvios formos liga. Vis dėlto tai nespecifinis tyrimas, nes šio fermento kiekis gali būti padidėjęs sergant CD, hipertirodizmu, ŽIV infekcija, kepenų ciroze, limfoangiomatoze, žarnų uždegimo liga, netipine mikobakterine infekcija, asbestoze ar lėtiniu nuovargio sindromu. Darant Kweim odos testą į poodį sušvirksčiama žmogaus, sergančio sarkoidoze, audinio suspensijos, gautos iš blužnies ar limfmazgio. Po 6–12 savaičių imama odos biopsija ir žiūrima, ar susidarė nekazeozinių granulomų. Testo specifiskumas – 75 proc., bet jautrumas esant lėtinei ligai – 65 proc., klaidingai teigiamų atsakymų – 5 proc.

Instrumentiniai tyrimai

Esant širdies sarkoidozei, galimi ritmo ir laidumo sutrikimai.

Plaučių funkcijos testai rodo sumažėjusį plaučių tūrį. Hipoksemijos eiga iš lengvos į sunkią rodo ventilacijos ir perfuzijos (V/Q) neatitikimą bei difuzijos sutrikimą. Obstrukcijos plaučiuose atvejais sergant sarkoidoze yra reti, ji rodo granulomų infiltraciją į smulkiuosius kvėpavimo takus. Plaučių funkcijos testais nustatomas pažeidimo laipsnis menkai siejasi su rentgenografiniu tyrimu ir histopatologija. Plaučių funkcijos testai neparodo ligos aktyvumo.

90 proc. pacientų, sergančių sarkoidoze, randama klinikinių ar radiologinių pokyčių krūtinės ląstoje. Anksčiausiai rentgenogramoje matomas pakitimas yra abipusė plaučių vartų limfadenopatija su židininiais pokyčiais plaučiuose ar be jų. Skysčio pleuros ertmėje būna apie 5 proc. atvejų. Pneumotoraksas dėl smulkių pūslelių plyšimo retas reiškinys, bet dažnas esant normaliam plaučių audiniui. Jei nustatoma vienos pusės plaučio šaknies adenopatija, ir kitos šaknies adenopatija būna daugiau nei puse atvejų. Vienpusė plaučio adenopatija visai nebūdinga sarkoidozei (tik 5–10 proc. atvejų), o tai leidžia įtarti limfomos ar bronchogeninės karcinomos diagnozę. Rentgeninis sarkoidozės laipsnio nustatymas remiasi infiltracijos ir židinių išplitimu plaučiuose (2 lentelė, 4 pav.).



5 pav. SARKOIDOZĖS DIAGNOZAVIMO ALGORITMAS [5]

Paprasta arba aukštos rezoliucijos kompiuterinė tomografija rodo būdingus židinius pokyčius, išsidėsčiusius limfagyslėse. Kai liga II stadijos, kompiuterine tomografija nustatoma apie bronchų kraujagyslių tinklus ir pleurą išsidėsčiusių infiltratų, jie gali kisti nuo apvalaus iki nelygaus židinio ar alveolės sutankėjimo. Šie židiniai rodo granuliuojamąsias sankaupas. Kompiuterinė tomografija labai svarbi nustatant sarkoidozės komplikacijas (fibrozinę mediastinitą, širdies pažeidimą ir kt.). Šis tyrimas labai jautrus nustatant subtilius intersticinius pokyčius, kurie paaiškina, kodėl rentgenogramoje esant tik minimaliems plaučių pokyčiams pacientas serga sunkia plaučių liga. Magnetinio rezonanso tyrimas taikomas nustatant CNS sarkoidozę.

Buvo manoma, kad fibrooptinės bronchoskopijos metu radus daugiau kaip 10 proc. T limfocitų, bus galima diagnozuoti ligą, bet klinikiniais tyrimais tai neįrodyta. Taigi bronchų ir alveolių išplovų (BAL) tyrimas nėra taikytinas sarkoidozei nustatyti, kaip buvo siūloma ankstesniuose literatūros šaltiniuose. Sarkoidozės atveju transbronchinė plaučių audinio biopsija būna teigiama 60–90 proc. atvejų. Tai viena iš procedūrų, per kurią galima gauti plaučių audinio tiksliai diagnozei nustatyti. Atviros plaučių audinio biopsijos dažniausiai neprireikia. Jei transbronchine biopsija liga nediagnozuojama, tarpuplaučio limfmazgio biopsija ligos diagnozė patvirtinama 8–90 proc. atvejų.

Plaučių nuskaitymas galiu 67 parodo uždegimo požymius ir lokalizaciją, bet tai nėra specifiška. Tyrimas tinkamesnis nustatant sarkoidozės pažeistus organus, pavyzdžiui, pažandinę liauką.

Kitų organų – odos, poodinių limfmazgių, tarpuplaučio limfmazgių (mediastinoskopijos metu), kepenų – biopsija nenaudinga, nebent ją atlikti lengva ir saugu arba reikia paneigti kitas ligas, pavyzdžiui, limfomą. Visada reikia atmesti ŽIV infekciją, kuri gali mėgžioti sarkoidozę. Literatūroje aprašomi 11 atvejų, kai pacientai sirgo sarkoidoze ir ŽIV, šešiams iš jų pirma pasireiškė sarkoidozė.

Galutinę sarkoidozės diagnozę patvirtina histologinis mėginys iš plaučio audinio ar limfmazgio. Simetrinis židinių pasiskirstymas ir padidėjimas nesusiliejant yra labai būdingas sarkoidozei, o ne neoplazminiam procesui. Sarkoidozės diagnozavimo algoritmas pateiktas 5 paveiksle.

GYDYMAS

50 proc. atvejų sarkoidozė praeina savaime negydoma, dažniausiai po 6–17 mėn. nuo diagnozės nustatymo. Kai kurių tyrėjų duomenimis, 25 proc. ligonių savaiminė klinikinė ir radiologinė remisija įvyksta greitai, kitiems 25 proc. reikia ilgesnio laiko iki jos, dar 25 proc. ligonių, kad būtų sukelta ligos remisija ir būklė stabilizuotųsi, reikia gydyti, likusiems 25 proc. – nors ir gydoma, liga progresuoja.

Pirmaeiliai vaistai sergant sarkoidoze yra gliukokortikosteroidai. Gliukokortikosteroidai labai veiksmingi stabdant uždegimo procesą, kurį gali sukelti mechaniniai, cheminiai, infekciniai ir imuniniai veiksniai. Manoma, kad gliukokortikosteroidai slopina uždegimo geną, pavyzdžiui, interleukiną-1 ir tumoro nekrozės faktorių, molekulių ir receptorių adheziją, iš

dalies veikia kaip interleukino-1 antagonistas. Sarkoidozės atveju gliukokortikosteroidai atkuria pusiausvyrą tarp susidariusių pirmo ir antro tipo T pagalbininkų citokinų.

Kai kurie sarkoidoze sergantys pacientai yra atsparūs gliukokortikosteroidams, manoma, dėl per didelio alveolių makrofagų tumoro nekrozės alfa faktoriaus atsipalaidavimo. Šis atradimas įrodė, kad pacientus, atsparius gliukokortikosteroidams, tikslinga gydyti antikūnais prieš tumoro nekrozės alfa faktorių, pavyzdžiui, infliksimabu.

Gydymo gliukokortikosteroidais indikacijos

Absoliučiosios:

- Progresuojantys plaučių ligos simptomai;
- Besimtomė plaučių liga, kai lieka infiltracija ar vis labiau silpnėja plaučių funkcija;
- Širdies ligos;
- Neurologinės ligos;
- Akių liga, kai vietinis gydymas neveiksmingas;
- Simptominė hiperkalcemija;
- Kitos simptominės / progresuojančios ne plaučių ligos.

Santykinės:

- Sisteminė plaučių liga;
- Artritas;
- Kepenų sarkoidozė;
- Sisteminis uždegimo atsako sindromas.

Gliukokortikosteroidų dozavimas

Pradedama gydyti 30–40 mg prednizolono doze kasdien, palaipsniui, per 6 mėnesius, dozė sumažinama iki 7,5–10 mg (4 lentelė). Didesnės nei 1 mg/kg dozės skiriamos esant sunkios formos sarkoidozei: akių, širdies, nervų sistemos. Jei įvyksta atkrytis, paūmėja simptomai, blogėja plaučių funkcija, radiologiniai pokyčiai plaučiuose, prednizolono dozė didinama iki tokios, kad liga būtų suvaldyta, o vėliau mažinama iki tokios mažiausios, kad būtų didesnė nei vartota prieš atkrytį. Nustatyta, jog atkryčiai įvyksta praėjus 1–2 mėnesiams po steroidų vartojimo nutraukimo, o trims ketvirtadaliams pacientų, kurie steroidus liovėsi vartoti prieš 5 ir daugiau metų.

4 lentelė. GLIUKOKORTIKOSTEROIDŲ DOZAVIMAS GYDANT SARKOIDOZĘ

| | Paros dozė (mg) | Trukmė (sav.) |
|--|-----------------|---------------|
| Pradinis dozavimas ¹ | 40 | 4 |
| | 30 | 4 |
| | 20 | 4 |
| Atsako įvertinimas po 3 mėnesių ² | 15 | 13 |
| | 10 | 13 |
| | 7,5 | 13 |
| | Mažinti iki 0 | 13–26 |

¹ Dažniausiai skiriama prednizolono paros dozė 30–40 mg, t. y. 0,5 mg/kg, didesnės kaip 1 mg/kg dozės skiriamos esant širdies ar nervų sistemos sarkoidozei.

² Jei yra atsakas, nėra fibrozinės ligos, neadekvačių dozių ar būdingo atsparumo steroidams, pradedama pamažu dozę mažinti.

Plaučių sarkoidozės gydymas

Geriamųjų gliukokortikosteroidų poveikis vertintas daugeliu klinikinių nekontroliuojamųjų tyrimų. Įtikinamai įrodyta, jog gydymas sumažina granuliominį uždegimą. 5 lentelėje pateikiami duomenys 6 klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų, kuriais nustatyta, kad geriamieji gliukokortikosteroidai, vartojami 3–24 mėnesius, smarkiai pagerina simptomus, biocheminius žymenis, plaučių funkciją ir krūtinės ląstos pokyčius. Deja, tyrimais nevertintas ilgalaikio gydymo gliukokortikosteroidais veiksmingumas, o nustatyti, ar ilgą laiką vartojant gliukokortikosteroidus galima sustabdyti plaučių fibrozės progresavimą, labai svarbu.

Britų krūtinės ląstos draugijos aprašytame tyrime dalyvavo 149 sarkoidoze sergantys pacientai, kuriems rentgenų buvo nustatyta plaučių parenchimos pokyčių. Po pradinio 6 mėnesių stebėjimo 33 pacientams dėl varginančių simptomų skirta vartoti gliukokortikosteroidų, 58 nustatytas savaiminis radiologinis pagerėjimas. Kiti 58 ligoniai gydyti gliukokortikosteroidais (1 mėnesį 30 mg paros doze, 1 mėnesį 20 mg, 1 mėnesį 15 mg ir 9 mėnesius 10 mg per parą, per kitus 6 mėnesius dozė mažinta). Palyginti su stebimųjų grupe, pacientams, kurie vartojo gliukokortikosteroidus 5 metus, labai pagerėjo plaučių funkcija (apie 10 proc. padidėjo forsuoatas iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV₁) ir gyvybinė plaučių talpa (VC). Stebimųjų grupėje apie 20 proc. pacientų liga progresavo ir jiems skirta gliukokortikosteroidų.

5 lentelė. GYDymo GERIAMAISIAIS GLIUKOKORTIKOSTEROIDAIS REZULTATAI, NUSTATYTI KLINIKINIAIS ATSTITIKINIŲ IMČIŲ TYRIMAIS

| Tyrėjas | James | Israel | Roth | Selroos | Zaki | Pietinalho |
|-----------------------------|---------------------------------------|---|--|--|---|---|
| Gydymas / kontrolė (n) | 27 prednizolonu (20 mg) / 24 placebo | 41 prednizolonu (15 mg) / 42 placebo | 54 prednizolonu (40 mg) / 38 negydyta | 19 metilprednizolonu (32–4 mg) / 57 placebo | 77 prednizolonu (40–20 mg) / 18 negydyta | 91 prednizolonu (20–10 mg) / 94 placebo |
| Gydymas, gydymo tūsa (mėn.) | 6,0 | 3, 12–132 (vidurkis – 60) | 6/12, 60–168 (vidurkis – 96) | 7, 48 | Jokio skirtumo | 3, 60 |
| Rezultatas | Radiologinis pagerėjimas po 6 mėnesių | Nebuvo skirtumo | Per 2 metus radiologinis pagerėjimas; tęsiant gydymą skirtumo nebuvo | Radiologinis pagerėjimas, VC ir DLCO 7 mėnesį, tęsiant – skirtumo nebuvo | Jokio skirtumo | Pagerėjimas AKF; radiologinis pagerėjimas 3 ir 6 mėnesį, bet tęsiant – ne; pagerėjimas VC ir DLCO 18 ir 60 mėnesį |
| Pastabos | Netęsta | 24 proc. poveikio gr. ir 38 proc. placebo gr. pacientų įvyko atkrytis ar liga progresavo tęsiant gydymą | Tęsiant gydymą apie 50 proc. pacientų mirė | Tęsiant gydymą apie 50 proc. pacientų mirė | Dauguma pacientų tęsiant mirė; nėra duomenų | Radiologinis pagerėjimas plaučiuose nustatytas parenchimos infiltracijos atvejais |

6 lentelė. GYDYMO INHALIUOJAMAJAIS GLIUKOKORTIKOSTEROIDAIŠ REZULTATAI, NUSTATYTI KLINIKINIAIS ATSITIKTINIŲ IMČIŲ TYRIMAIS

| Tyrėjas | Erkila | Milman | Du Bois | McGrath | Baughman | Albarts |
|-----------------------------|--|---|---|--|---|---|
| Gydymas / kontrolė (n) | 9 budezonidu (800 µg) / 10 placebo | 9 budezonidu (1200 µg) / 12 placebo | 21 flutikazonu (2000 µg) / 22 placebo | 15 beklametazonu (1600 µg) / 12 placebo | 10 flutikazonu (1600 µg) / 11 placebo | 22 budezonidu (1200 µg) / 25 placebo |
| Gydymas, gydymo tąsa (mėn.) | 2–,5,0 | 12,6 | 6,7-8 | 6,0 | 12,0 | 6, 6 |
| Rezultatas | Pagerėjo serume beta 2 mikroglobulino, BAL skysčio limfocitozė | Jokio skirtumo | Jokio skirtumo | Jokio skirtumo | Jokio skirtumo | Simptomų ir VC pagerėjimas (apie 8 proc.) |
| Pastabos | Nustatyta naujų atsparumo steroidams atvejų | Apie 40 proc. tiriamųjų pradėjo vartoti geriamuosius gliukokortikosteroidus | Apie 75 proc. tiriamųjų pradėjo vartoti geriamuosius gliukokortikosteroidus | Nėra duomenų apie geriamųjų gliukokortikoidų vartojimą | Visi pacientai pradėjo vartoti prednizoloną po 20 mg per parą 4 savaites prieš tyrimo pabaigą | Nustatyta naujų atsparumo steroidams atvejų |

Taigi kol kas nėra ilgų klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų, kuriais visiškai aiškiai būtų nustatyti ilgalaikio gydymo gliukokortikosteroidais padariniai.

Plaučių sarkoidozė yra liga, kurios patologinis procesas vyksta limfagyslėse, bet iš dalies ir apie bronchų kraujagyslių tinklus, todėl inhaliuojamųjų gliukokortikosteroidų vartojimas būtų tinkamas gydymo metodas. Be to, inhaliuojamieji gliukokortikosteroidai sukelia mažiau nepageidaujamų reakcijų.

Atlikti šeši klinikiniai atsitiktinių imčių kontroliuojamieji tyrimai, kuriais vertintas sarkoidozės gydymas inhaliuojamaisiais gliukokortikosteroidais (6 lentelė). Keturiais iš jų nenustatyta, kad inhaliuojamieji gliukokortikosteroidai naudingi. Alberts ir kolegų didelio klinikinio atsitiktinių imčių tyrimo duomenimis, 6 mėnesius gydant inhaliuojamaisiais gliukokortikosteroidais labai pagerėja simptomai ir gyvybinė plaučių talpa, bet angiotenziną konvertuojančio fermento kiekio kraujyje tyrimo, plaučių difuzijos su anglies monoksidu (CO) ar rentgeninių krūtinės ląstos tyrimų rezultatai nepagerėja.

Kitų organų sarkoidozės gydymas

Širdies sarkoidozė. Šios lokalizacijos sarkoidozė lemia daugiausia mirčių, todėl kiekvienas naujas pacientas, kuriam įtariama sarkoidozė, turėtų būti apklausiamas dėl širdies sukeliamų negalavimų, atliekama EKG. Širdies sarkoidozė yra absoliučioji indikacija gydyti gliukokortikosteroidais. Trijų retrospektyviųjų didelės apimties tyrimų duomenimis, jais gydant ligos prognozė būna gera. Įdomu tai, kad miokardo granulomos yra daug jautresnės gliukokortikosteroidams nei kitų organų.

Nervų sistemos sarkoidozė. Dažniausia lokalizacija – galvos smegenų pamatas, bet gali būti ir periferinėje nervų sistemoje, sukelti paralyžių. Nervų sistemos sarkoidozė yra absoliučioji indikacija gydyti gliukokortikosteroidais. Allen su kolegomis nustatė, jog 16 (84 proc.) iš 19 atvejų gliukokortikosteroidai buvo veiksmingi.

Akių sarkoidozė. Sarkoidozės pažeista gali būti bet kuri akies vieta. Dažniausia ligos išraiška – uveitas. Priekinis uveitas gali baigtis be komplikacijų, turėtų būti gydomas gliukokortikosteroidais ir midriaziniais

lašais į akis. Užpakalinis uveitas dažniau būna lėtinis ir gali sukelti rimtų regėjimo sutrikimų. Ši ligos forma gydoma gliukokortikosteroidų injekcijomis į ir aplink akį arba sisteminio poveikio gliukokortikosteroidais, kad lignonui nesutrikėtų regėjimas.

Alternatyvūs vaistai sarkoidozei gydyti

Sarkoidozei gydyti vartojami įvairūs **imunosupresantai ir imunomodulatoriai** – jie yra alternatyvūs vaistai. Plaučių sarkoidozės atveju vartojami metotreksatas, hidrochlorokvinas ir azatioprinas. Peržiūrėjus tyrimų duomenis paaiškėjo, kad norimų rezultatų nepasiekta nei mažinant simptomus, nei gerinant plaučių funkciją ar radiologinius krūtinės ląstos pokyčius, išskyrus gydymą leflunomidu. Vartojant šį vaistą sarkoidozei gydyti poveikis buvo veiksmingesnis, o šalutinių reiškinių mažiau nei gydant metotreksatu.

Kai yra atsparumas gliukokortikosteroidams, kaip alternatyvūs vaistai, kartu su mažomis gliukokortikosteroidų dozėmis (gliukokortikosteroidus tausojantis vaistas) vartojami metotreksatas ir azatioprinas. Taip gydomi pacientai, kurie reaguoja į prednizoloną, bet jaučiasi blogai dėl šalutinio poveikio, kurį sukelia didelės gliukokortikosteroidų dozės.

Imunosupresantų dažniausiai skiriama gydant ne plaučių sarkoidozę. Pavyzdžiui, metotreksatas gali būti vartojamas gydant uveitą ir kaip pirmaeilis gydant nervų sistemos sarkoidozę, kai ji atspari gliukokortikosteroidams.

Antimaliariniai vaistai, chlorokvinas ir hidrochlorokvinas (mažiau kenkia akims nei chlorokvinas), yra veiksmingesni gydant odos ir gleivinių sarkoidozę nei plaučių. Talidomidas itin efektyvus esant *Lupus pernio*.

Gydymas infliksimabu, antikūnu prieš tumoro nekrozės faktorių, veiksmingiausias atsparios sarkoidozės atveju. Gydant akių sarkoidozę, infliksimabas buvo efektyvus 7 iš 7 atvejų.

Alternatyvus gydymas imunosupresantais pradėdamas, kai gydant gliukokortikosteroidų poveikis per silpnas ar kai kasdienė prednizolono dozė viršija 20 mg. Tokiais atvejais kaip pirmaeilis vaistas skiriamas

metotreksatas. Kai kurių tyrėjų duomenimis, 15 mg per savaitę doze vartojamas metotreksatas yra gana efektyvus ir gerai toleruojamas stebint kepenų fermentų pokyčius. Pacientams, kurie netoleruoja prednizolono sukiamų šalutinių reakcijų, metotreksato skiriama vartoti kaip gliukokortikosteroidus tausojančio vaistas, mažinant prednizolono dozes. Jei sarkoidozė atspari gliukokortikosteroidams ir metotreksatui, gydoma infliksimabu: 5 mg/kg pirmą, antrą ir šes tą savaitę, kartojama kas 8 savaites, iš viso 7 dozės. Kadangi infliksimabas labai toksiškas ir gali sukelti alerginių reakcijų, anafilaksiją, infuzijos laiku pacientas turi būti atidžiai stebimas. Trims ketvirtadaliams taip gydomų pacientų išsivysto širdies nepakankamumas, kitos galimos šalutinės reakcijos: galvos svaigimas, šlapinimosi sutrikimai, nuovargis, užkimimas, galvos skausmas.

LITERATŪRA

- Baughman RP, Lower EE, Du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet*. 2003;361:1111-1118.
- American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society International-Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
- Collard H, Ryu J, Douglas W, et al. Combined corticosteroid and cyclophosphamide therapy does not alter survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2004; 125: 2169-2174.
- Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 543-548.
- Newman LS. Aetiologies of sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005; 32: 23-48.
- Ho LP, Urban BC, Thickett DR, Davies RJ, McMichael AJ. Deficiency of a subset of T-cells with immunoregulatory properties in sarcoidosis. *Lancet* 2005; 365: 1062-1072.
- Valentonyte R, Hampe J, Huse K, et al. Sarcoidosis is associated with a truncating splice site mutation in BTNL2. *Nat Genet* 2005; 37: 357-64.
- Grutters JC, Sato H, Welsh KI, du Bois RM. The importance of sarcoidosis genotype to lung phenotype. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 29: S59-S62.
- Spagnolo P, Renzoni EA, Wells AU, et al. C-C chemokine receptor 2 and sarcoidosis: association with Lofgren's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1162-1166.
- Moeller DR. Treatment of sarcoidosis – from a basic science point of view. *J Intern Med* 2003; 253: 31-40.
- Kruit A, Grutters JC, Ruven HJT, et al. TGF beta polymorphisms in sarcoidosis patients with and without pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005;22: 253.
- Ziegenhagen MW, Rothe ME, Zissel G, Müller-Quernheim J. Exaggerated TNF α release of alveolar macrophages in corticosteroid resistant sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002; 19: 185-190.
- Drent M, van den Berg R, Haenen GR, van den Berg H, Wouters EF, Bast A. NF- κ B activation in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001; 18: 50-56.
- Rutherford RM, Kehren J, Staedtler F, et al. Functional genomics in sarcoidosis – reduced or increased apoptosis? *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 459-70.
- Conron M, Bondeson J, Pantelidis P, et al. Alveolar macrophages and T cells from sarcoid, but not normal lung, are permissive to adenovirus infection and allow analysis of NF- κ B-dependent signaling pathways. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 25: 141-149.
- Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, Persson S, Selroos O. Early treatment of stage II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. *Chest* 2002; 121: 24-31.
- Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones PW. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD001114.
- Paramothayan S, Jones PW. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review. *JAMA* 2002; 287: 1301-1307.
- Reich JM. Mortality of intrathoracic sarcoidosis in referral vs population-based settings: influence of stage, ethnicity, and corticosteroid therapy. *Chest* 2002; 121: 32-39.
- McGrath D, Wells AU, Desai SR, et al. Efficacy, safety and tolerability of 3M

SARCOIDOSIS DIAGNOSTIC AND TREATMENT

MINDAUGAS VAITKUS, DIANA BARKAUSKIENĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: sarcoidosis, diagnostic, biopsy, staging, treatment, infliximab, algorithm.

Summary. Sarcoidosis is an inflammatory disease characterized by granulomas (small rounded outgrowths made up of blood vessels, cells and connective tissues) that can produce many different symptoms. It is generally a chronic disease, lasting for several years or a lifetime. Pulmonary sarcoidosis can cause loss of lung volume. This actually distorts the structure of the lungs and can interfere with breathing, especially the ability to exchange oxygen in the lungs. Diagnosis usually is first suspected because of pulmonary involvement and is confirmed by chest x-ray, biopsy, and exclusion of other causes of granulomatous inflammation.

- HFA-134a beclomethasone dipropionate in pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: A495.
- Shorr AF, Torrington KG, Hnatiuk OW. Endobronchial involvement and airway hyperreactivity in patients with sarcoidosis. *Chest* 2001; 120: 881-886.
- Hoitsma E, Marziniak M, Faber CG, et al. Small fibre neuropathy in sarcoidosis. *Lancet* 2002; 359: 2085-2086.
- Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M, et al. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. *Am J Cardiol* 2001; 88:1006-1010.
- Kato Y, Morimoto S, Uemura A, Hiramitsu S, Ito T, Hishida H. Efficacy of corticosteroids in sarcoidosis presenting with atrioventricular block. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20: 133-137.
- Chiu CZ, Nakatani S, Zhang G, et al. Prevention of left ventricular remodeling by long-term corticosteroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2005; 95: 143-146.
- Chapelon-Abric C, de Zuttere D, Duhaut P, et al. Cardiac sarcoidosis: a retrospective study of 41 cases. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 315-334.
- Allen RK, Sellars RE, Sandstrom PA. A prospective study of 32 patients with neurosarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20: 118-125.
- Ohara K, Judson MA, Baughman RP. Clinical aspects of ocular sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005; 10, 32: 188-209.
- Paramothayan S, Lasserson T, Walters EH. Immunosuppressive and cytotoxic therapy for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003536.
- Baughman RP, Lower EE. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21: 43-48.
- Baughman RP, Lower EE. Therapy for sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005; 32: 301-315.
- Hoitsma E, Sharma OP. Neurosarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005; 32: 164-187.
- Baughman RP, Judson MA, Teirstein AS, Müller DR, Lower EE. Thalidomide for chronic sarcoidosis. *Chest* 2002; 122: 227-232.
- Baughman RP, Lower EE. Infliximab for refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001; 18: 70-74.
- Yee AM, Pochapin MB. Treatment of complicated sarcoidosis with infliximab anti-tumor necrosis factor- α therapy. *Ann Intern Med* 2001; 135: 27-31.
- Baughman RP, Bradley DA, Lower EE. Infliximab in chronic ocular inflammation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005; 43: 7-11.
- Baughman RP, Lower EE, Bradley DA, Raymond LA, Kaufman A. Etanercept for refractory ocular sarcoidosis: results of a double-blind randomized trial. *Chest* 2005; 128: 1062-1047.
- Utz JP, Limper AH, Kalra S, et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2003; 124: 177-185.
- Van den Brande JM, Braat H, van den Brink GR, et al. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 124: 1774-1785.
- Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J* 2001; 18: Suppl. 32, 56s-68s.
- Sharma OP. Pulmonary sarcoidosis: management. *J Postgrad Med* 2002; 48: 135-141.
- Sharma OP. Renal sarcoidosis and hypercalcaemia. *Eur Respir Mon* 2005; 10, 32: 220-232.

DAŽNAI PLAUČIŲ INFEKCIŅĖMIS LIGOMIS SERGANTIS VAIKAS

DR. VALDONĖ MISEVIČIENĖ

KMU VAIKŲ LIGŲ KLINIKA

Reikšminiai žodžiai: vaikai, dažnos plaučių infekcinės ligos, diagnostika.

Santrauka. Ūminės ir pasikartojančios kvėpavimo takų infekcinės ligos yra dažniausia patologija vaikystėje ir viena dažniausių kreipimosi į šeimos gydytoją ar pediatrą priežasčių. Vaikai dažniau serga viršutinių kvėpavimo takų ligomis, bet apie 10–30 proc. ligonių kartoja ir apatinių kvėpavimo takų ligos. Dauguma kvėpavimo takų infekcinių ligų praeina savaime ir yra lengvos eigos. Tačiau kai kuriems vaikams jos linkusios kartotis. Gydytojui svarbu nuspręsti, kuri liga nekelia susirūpinimo ir praeis savaime, o kuri gali būti rimta, progresuojanti kvėpavimo takų patologija. Straipsnyje pateikiami literatūros duomenys apie dažniausias pasikartojančių kvėpavimo takų infekcinių ligų priežastis bei jų diferencinę diagnostiką.

ĮVADAS

Ūminės ir pasikartojančios kvėpavimo takų infekcinės ligos yra dažniausia vaikų patologija ir viena dažniausių kreipimosi į šeimos gydytoją ar pediatrą priežasčių. Didžiojoje Britanijoje jos lemia apie trečdalį visų apsilankymų pas gydytoją ir apie 8–18 proc. skubių stacionarizavimo atvejų [1].

Vaikai dažniau serga viršutinių kvėpavimo takų ligomis, kurias ne retai sąlygoja adenoidų hipertrofija ar kita lėtinė ausų, nosies, gerklės patologija. Tačiau apie 10–30 proc. vaikų kartoja ir apatinių kvėpavimo takų ligos [3].

Dauguma kvėpavimo takų infekcinių ligų praeina savaime ir yra lengvos eigos. Pagrindiniai sukėlėjai (apie 70–80 proc. visų atvejų) yra rino, respiracinis sincitinis, korona, gripo ir paragripo virusai. Bakterinės kvėpavimo takų ligas dažniausiai sukelia pneumokokai bei kiti streptokokai, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* ir *Moraxella catarrhalis*. Mišrios kilmės infekcijos taip pat būdingos. Nustatyta, kad apie 8–30 proc. atvejų pneumoniją sukelia kelių tipų virusai ir bakterijos arba virusų ir bakterijų deriniai. Deja, dažnai sukėlėjo iš viso nepavyksta nustatyti [4, 5].

Kai kuriems vaikams kvėpavimo takų infekcinės ligos linkusios kartotis: jie skundžiasi nuolatiniu arba atsinaujinančiu kosuliu, sunkesniu kvėpavimu, kartais dusuliu, skreplavimu ar tiesiog šiaip liguista savijauta. Tokie simptomai būdingi daugeliui kvėpavimo takų ligų, tačiau gydytojui svarbu nuspręsti, kuri liga nekelia susirūpinimo ir praeis savaime, o kuri gali būti rimta, progresuojanti kvėpavimo takų patologija. Norint tai

nustatyti, labai svarbu įvertinti ligos eigą ir sunkumo laipsnį bei surasti pasikartojančių simptomų priežastį. Taigi privalu surinkti išsamią šeimos, gyvenimo bei ligos anamnezę, atidžiai apžiūrėti ir ištirti pacientą, numatyti galimus reikalingus tyrimus ir specialistų konsultacijas [6, 7].

PASIKARTOJANČIŲ KVĖPAVIMO TAKŲ INFEKCIŲ LIGŲ DAŽNUMAS

Daugelis tyrėjų pripažįsta, jog ūminėmis viršutinių kvėpavimo takų infekcinėmis ligomis vaikai serga 6–10 kartų per metus. Didžiausias sergamumas esti 6–12 gyvenimo mėnesiais ir pradėjus lankyti kolektyvą. Vyresni vaikai serga rečiau, vidutiniškai 2–4 kartus per metus. Pagal A. L. Wright Tucson 1 179 naujagimių kohorteje bendrasis sergamumas ūminėmis apatinių kvėpavimo takų ligomis pirmaisiais gyvenimo metais buvo 33 proc., didžiausią dalį sudarė ūminis bronchiolitas [8]. T. H. Murphy 11 metų trukusiu populiaciniu tyrimu nustatė, kad daugiausia susirgimų apatinių kvėpavimo takų ligomis pasitaiko pirmųjų gyvenimo metų paskutiniiais mėnesiais, ketvirtadaliu atvejų – ūmine pneumonija [9]. Mažesni nei dvejų metų vaikai net penkis kartus dažniau stacionarizuojami dėl pneumonijos nei vyresni. Berniukai dėl ne visai aiškių priežasčių dažniau serga apatinių kvėpavimo takų ligomis nei mergaitės. Taip pat dažniau serga neišnešioti kūdikiai, ypač tie, kuriems diagnozuota bronchopulmoninė displazija, arba vaikai, kurių tėvai rūko. Pasyvaus rūkymo neigiama įtaka labiau pastebima kūdikystėje ir susijusi daugiau su motinos, o ne tėvo rūkymu. Susirgimų ūminėmis kvėpavimo takų infekcinėmis ligomis ypač padaugėja rudenį ir pavasarį [6, 7, 10].

Dar 1964 metais J. H. Dingle su bendradarbiais įrodė, kad pasikartojančių kvėpavimo takų infekcinių ligų dažnumas priklauso nuo vaiko amžiaus, šeimos dydžio, metų laikotarpio ir sąlyčio su sergančiais vaikais kolektyve (1 ir 2 lentelės) [6]. Įspūdingiausia tai, kad kai kurie maži vaikai, neturėdami jokios kitos gretutinės patologijos, gali sirgti net iki 15–17 kartų per metus, o jų bendraamžiai sirgs tik 1 ar 2 kartus. Ir vienu, ir kitu atveju kvėpavimo takų infekcinių ligų dažnumas gali būti normalus, bet tuo įtikinti dažnai sergančių vaikų tėvus yra gana sudėtinga [6]. Tokie vaikai, pasak B. K. Rubin, yra „normalūs“, tačiau „nelaimingi“, o „nelaimės“ priežastis – jų paties amžius ir aplinka. Dažniausiai jie auga ir bręsta normaliai, sunkios ekstrapulmoninės infekcijos nesikartoja, šeimoje nėra sirgusių bronchų astma ir sunkiomis plaučių bei kitų organų infekcinėmis ligomis. Fizinis tyrimas remisijos laiku būna normalus, krūtinės ląstos rentgenograma, kraujo tyrimas – be pokyčių. Viena, ką reikia padaryti, – įsitikinti tuo [11].

Vis dėlto kai kuriems vaikams infekcinių kvėpavimo takų ligų kartojimasi lemia gretutinė patologija, kuri laiku nediagnozuota gali būti grėsminga ir sukelti įvairių komplikacijų. Taigi gydytojo budrumas labai svarbu.

PASIKARTOJANČIŲ KVĖPAVIMO TAKŲ INFEKCIŲ LIGŲ DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

Kaip minėta, norint nustatyti pasikartojančių kvėpavimo takų infekcinių ligų priežastį, labai svarbu tiksliai įvertinti ligonio būklę paūmėjimo ir remisijos laiku,

1 lentelė. SUSIRGIMŲ KVĖPAVIMO TAKŲ INFEKCIŲ LIGOMIS SKAIČIUS ATSIŽVELGIANT Į VAIKO AMŽIŲ (PAGAL J. H. DINGLE, G. F. BADGER, W. S. JORDAN, 1964)

| Vaiko amžius (metais) | Vidutinis susirgimų skaičius per metus | Susirgimų skaičius (min/max) |
|-----------------------|--|------------------------------|
| < 1 | 6,7 | 0–15 |
| 1 | 8,3 | 1–17 |
| 2 | 8,1 | 0–15 |
| 3 | 7,8 | 1–15 |
| 4 | 7,6 | 2–15 |
| 5 | 7,4 | 0–18 |
| 6 | 6,2 | 0–13 |
| 7 | 6,1 | 0–18 |
| 8 | 6 | 0–16 |
| 9 | 5,3 | 0–13 |
| 10 | 5,7 | 0–15 |
| 11 | 5,1 | 0–14 |
| 12 | 5 | 0–12 |
| 13 | 4,6 | 0–11 |
| 14 | 4,7 | 1–15 |
| 16 | 4,8 | 2–8 |
| >16 | 4,6 | 2–11 |

2 lentelė. SUSIRGIMŲ KVĖPAVIMO TAKŲ INFEKCIŲ LIGOMIS SKAIČIUS ATSIŽVELGIANT Į ŠEIMOS DYDĮ (PAGAL J. H. DINGLE, G. F. BADGER, W. S. JORDAN, 1964)

| Šeimos dydis | Vidutinis susirgimų skaičius per metus |
|--------------|--|
| 3 | 4,5 |
| 4 | 5,2 |
| 5 | 5,5 |
| 6 | 6,3 |
| 7 | 6,7 |
| 8 | 5,6 |

nuosekliai išsiaiškinti šeimos ir gyvenimo anamnezę. Dažnai to pakaks ir sudėtingesnių tyrimų nereikės.

Astma

Nepaisant pagerėjusios diagnostikos ir sukauptų žinių, neatpažinta ir nediagnozuota bronchų astma vis dar yra pagrindinė priežastis, kodėl vaikai nuolat kosti, jiems „kartojasi apatinių kvėpavimo takų infekcijos“. Jei vaikas alergiškas nuo kūdikystės, šeimoje yra narių (ypač tėvai, broliai, seserys, seneliai), sirgusių bronchų astma ar kitomis alerginėmis ligomis, o aplinkoje daug rizikos veiksnių, būtina pagalvoti apie galimą alerginį procesą. Tada kontaktas su ūminėmis kvėpavimo takų infekcinėmis ligomis, šaltu oru bei kitais oro alergenais bus ne kas kita kaip kontaktas su bronchų astmos simptomus provokuojančiais veiksniais [12, 13].

Vaikų bronchų astmos diagnostika gali būti sudėtinga dėl įvairialypių šios ligos priežasčių ir skirtingų vaikų švokštimo fenotipų. Deja, nėra ir vienintelio patogenozinio tyrimo, įrodančio esant bronchų astmą vaikams iki trejų metų [12, 14]. Sensibilizacijos patvirtinimas, broncholitikų ar uždegimą slopinančio astmos gydymo poveikis, spirometrija bei bronchų hiperreaktyvumo tyrimai, bronchų obstrukcijos epizodai, išprovokuoti alergenų bei kitų aiškių aplinkos veiksnių, be kvėpavimo takų infekcinės ligos požymių yra tie diagnostikos kriterijai, kuriais galėtų būti grindžiama bronchų astmos diagnozė. Kartais bronchų astmą lydi kita gretutinė patologija. Asimetriniai ar riboti auskultaciniai pokyčiai plaučiuose, prastas vaiko augimas ir raida, būgno lazdelių pirštai, atsikosėjimas pūlingais skrepliais leistų įtarti kitą kvėpavimo takų patologiją [14, 15].

Poinfekcinis kosulys

Kartais tėvai labai aiškiai nurodo, kad kosulys ar dusulys atsirado po persirgtos ūminės kvėpavimo takų infekcinės ligos ir tęsiasi keletą savaičių ar mėnesių. Paprastai tai lemia *Bordetella pertussis* ir *Mycoplasma pneumoniae* sukeltos infekcijos, kurios labai sutrikdo mukociliarinį klirensą ir sukelia ilgai išsilaikantį bronchų reaktivumą. Vaikai kosti priepuoliniu kosuliu, atkosti balkšvų, skaidrių gleivių. Kosulys paprastai praeina per 2–6 mėnesius [16]. Kosulys, sunkesnis alsavimas ir bronchų obstrukcija mažiems vaikams po bronchiolito gali išlikti mėnesiais ir net metais. Šių simptomų patofiziologiją lemia tam tikras imuninės

sistemos atsakas į infekciją bei sutrikdytas kvėpavimo takų augimas [17, 18].

Kvėpavimo takų svetimkūnis

Įtarti svetimkūnį kvėpavimo takuose reikėtų tada, kai išsiaiškinama, jog dažnos ligos prasidėjo staiga po kažkada buvusio užspringimo. Neretai tėvai neigia paspringimą, tačiau patirtis rodo, jog, deja, ne viską galima pastebėti, todėl, kilus įtarimų, būtina atlikti diagnostinę bronchoskopiją ir tuo įsitikinti. Pasitaiko atvejų, kai svetimkūniai iš kvėpavimo takų pašalinami po kelerių metų. Kai kurie jų, ypač riešutai, sukelia labai ryškų kvėpavimo takų uždegimą ir taip skatina infekcinių ligų kartojimąsi bei bronchų obstrukciją. Nustatyta, kad net pašalinus svetimkūnį bronchoskopu gali likti ribotas uždegimas, sutrikusi plaučių funkcija ir nuolatinis kosulys [19].

Lėtinės pūlinės plaučių ligos

Tik nedaugelis dažnai kvėpavimo takų infekcinėmis ligomis sergančių vaikų produktyviai kosti nuolat ar kosulys, pūlingas skrepliavimas jiems kartojasi. Tik retam vaikui pasikartojančios pneumonijos būna užsitęsios, sunkios eigos, nepaveikiamos įprastinio gydymo. Jei taip yra, reikėtų įtarti lėtinį procesą plaučiuose, galimas įgimtas ar įgytas bronhektazės. Kas penktas vaikas, sergantis bronhektazine liga, skundžiasi dusuliu bei skausmu krūtinės srityje [7, 20].

Cistinė fibrozė (CF) yra dažniausia vaikų bronhektazinės ligos priežastis. Daugeliui liga pasireiškia kartotinėmis plaučių infekcinėmis ligomis jau kūdikystėje, taip pat nustatoma malabsorbcijos, kasos nepakankamumo bei fizinės raidos sutrikimo požymių. Maždaug 10–20 proc. ligonių CF pirmiausia pasireiškia mekoniniu žarnų nepraeinamumu. Kai kuriems CF diagnozuojama per naujagimių patikrą arba, atvirkščiai, pavėluotai, kai liga jau pažengusi į priekį [21].

Pasikartojančios plaučių infekcinės ligos bei nuolatinės *S. aureus*, *H. influenzae*, o vėliau *Pseudomonas aeruginosa* bakterijų kolonijos kvėpavimo takuose lemia stiprų uždegimą atsaką, progresuojantį bronchų sienelių pažeidimą ir bronhektazes bei plaučių fibrozę. Tokie vaikai dažnai ir sunkiai serga, jiems ryškėja kvėpavimo funkcijos nepakankamumas. Pasitaiko ir netipinių formų, kai ligos simptomatika būna ne tokia ryški ir būdinga. Todėl anksti įtarti ir diagnozuoti CF itin svarbu [22, 23].

Anksčiau dažna vaikų bronhektazių priežastis buvo kokliušas bei tuberkuliozė. Dabar tai gana retas reiškinys. Kitų patogenų sukelta pneumonija ar bronchiolitas, net ir sunkios eigos, iki tol sveikiems vaikams paprastai bronhektazių atsiradimo nepaskatina. Išimtis – adenoviruso 3, 4, 7 ir 21 serotipai. Kai kurie vaikai, susirgę šių serotipų sukelta pneumonija ar bronchiolitu, miršta, o 40–70 proc. formuojasi obliteracinis bronchiolitas su segmentinėmis bei skiltinėmis atelektazėmis, hiperinflacijos požymiais ir susilpnėjusia kvėpavimo funkcija. Ketvirtadaliui jų atsiranda bronhektazių. Tokie vaikai nuolat švokščia,

kosti – iš pradžių sausu, vėliau produktyviu kosuliu, gydymas broncholitikais neveiksmingas. Panašius kvėpavimo takų pažeidimus gali sukelti sunki mikoplazminė, ypač mišri mikoplazmos ir adenovirusų infekcija [7, 24, 25, 26].

Jei po persirgtos pneumonijos sveikai atrodančiam vaikui lieka ar atsinaujina lokalūs, ypač vienpusiai pokyčiai plaučiuose, reikėtų ieškoti anatomiinių ydų bei atmesti svetimkūnio tikimybę. Pasikartojanti pneumonija būdinga plaučių sekvestracijai, bronchų stenozei, bronchomaliacijai, tracheozofaginei fistulei bei cistiniam dariniams plaučiuose. Galimos ir kitos kvėpavimo takų, plaučių parenchimos bei plaučių kraujagyslių sklaidos ydos. Daugelį jų padeda nustatyti kompiuterinės tomografijos, angiografijos bei magnetinio rezonanso tyrimai, svarbūs ir įvairūs kvėpavimo funkcijos tyrimai [6, 7, 27].

Viena iš pasikartojančių kvėpavimo takų ligų priežasčių gali būti **mukociliarinio klirenso nepakankamumas (PCD)** [7]. Sveikų vaikų kvėpavimo takų epitelio mikrocilijos dirba koordinuotai ir verčia judėti gleivės ryklės link, kur jos nuryjamos ir atkosimos. PCD atveju ši funkcija būna sutrikusi [28]. Apskaičiuota, kad sergamumas PCD yra 1 iš 16–20 tūkst. [29]. Šis sutrikimas nustatomas kur kas dažniau, kai nosies epitelio nuobružų biopsijų elektroninė mikroskopija taikoma kartu su naujausiomis kitomis technologijomis. Deja, tokią techniką gali turėti tik dideli medicinos centrai, bet net ir tuo atveju pasitaiko gana daug klaidingai teigiamų ir klaidingai neigiamų rezultatų [28, 29].

Dažniausiai PCD paveldima autosominiu recesyviniu būdu, tačiau yra duomenų, jog už tai atsakingi tam tikri ydingi genai, kurie iki šiol dar neatrasti. Mergaitės ir berniukai serga vienodai. Paprastai vaikai, kuriems yra PCD, suseraga pneumonija naujagimystėje. Galima ir atakli tachipnėja arba nosies obstrukcija gleiviškai pūlingu sekretu. Vyresniems vaikams liga reiškiasi nuolatinio produktyviu kosuliu, netipinės formos astma, GERL, o dar vėliau randama bronhektazių. Kadangi ši liga pažeidžia ir viršutinius kvėpavimo takus, būdinga sinusitas, lėtinė pūlinga sloga bei lėtinis eksudacinis otitas. Esant tipiskam Kartagenerio sindromui, pusei vaikų kartu su minėtais simptomais nustatoma *situs inversus* ir dekstrocardija. PCD atveju gali būti įgimta širdies yda, hidrocefalija ar stemplės atrezija [29].

Daugelis PCD atvejų lieka nedideliu, mat nėra specifinių šios ligos simptomų, diagnostika problemiška. Tradicinis sacharino mėginys, naudojamas mukociliarinei funkcijai tirti, vaikams netinka. Ateityje galima tikėtis naudoti neįkvėpimą ore. Sergant PCD, NO kiekis jame dažniausiai būna mažesnis nei sveikų vaikų ar sergančių bronchų astma bei ne PCD kilmės bronhektazine liga [30].

Imunodeficitinė būklė

Dauguma dažnai kvėpavimo takų infekcinėmis ligomis sergančių vaikų yra sveiki, jiems nėra jokių imunodeficitinio būklės. Tik labai retai pagrindinė priežastis

tis – imuninės sistemos nepakankamumas. Kartais diagnozė nustatoma per vėlai, bet kartais imuninės sistemos reikšmė pervertinama – skiriama ir vartojama įvairiausių imunostimuliatorių net neįsitikinus, ar tikrai reikia [7; 31].

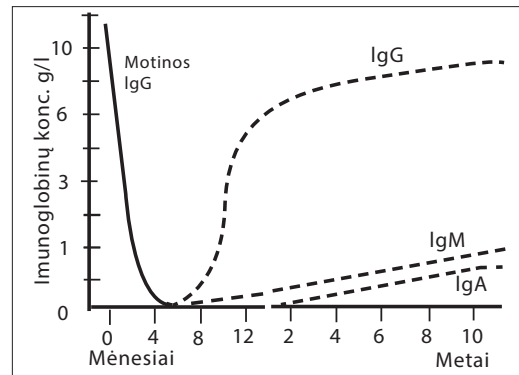
Įtarti imunodeficitą būtumėte reikėtų, kai [31]:

- bakterinės kvėpavimo takų infekcinės ligos kartojasi daugiau nei keturis kartus per metus;
- vaikas yra sirgęs daugiau nei viena sunkia bakterine liga (pavyzdžiui, meningitu, osteomielitu);
- sukėlėjai ir infekcijų eiga neįprasti;
- yra neaiškios kilmės bronchektazių;
- kitos, dažnesnės galimos priežastys atmetos.

Kartais įtarti imunodeficitą jau naujagimystėje bei ankstyvoje kūdikystėje, iki 6 mėnesių amžiaus, leidžia kai kurie požymiai: mažas kalcio kiekis kraujyje, labai mažas arba labai didelis leukocitų kiekis kraujyje, vėlai nukritusi virkštelė, širdies yda, būdinga veido forma, diarėja, kraujingos išmatos, pneumonija, supūliavę limfmazgiai, stiprūs odos pažeidimai, opelės burnos ertmėje, nuolat sekretuojančios ausys bei svorio neaugimas [6]. Vyresniems vaikams būdingas ne tik kvėpavimo takų infekcinių ligų kartojimasis, bet ir fizinės raidos atsilikimas, limfadenopatija, splenomegalija, užkrūčio liaukos padidėjimas, įvairūs autoimuniniai ir endokrininiai sutrikimai, sunkiai gydoma grybelių infekcija [6, 7, 31]. Daugelis imunodeficitą būklių paveldimos arba tiesiog turi tendenciją kartotis giminiėje. Taigi nereikėtų delsti atlikti imuninius tyrimus tiems, kurių anamnezė šiuo atžvilgiu teigiama, žinoma apie labai sunkių infekcijų bei mirties nuo jų atvejus giminiėje [32, 33].

Imunodeficitą būklė gali būti pirminė arba antrinė [31]. Nustatyta daugiau nei 70 įvairių pirminio imunodeficitą variantų. Pagal sutrikusią grandį jie skiriami į keturias pagrindines grupes ir yra susiję su T ląstelių, B ląstelių, fagocitozės bei komplemento sistema [7, 31]. Apie 50 proc. visų pirminio imunodeficitą atvejų esti nulemti humoralinio imuniteto nepakankamumo, 20–30 proc. – mišraus humoralinio ir ląstelinio atsako sutrikimo, 18 proc. – fagocitozės ir mažiau nei 2 proc. – komplemento sistemos nepakankamumo [34]. B limfocitai yra atsakingi už humoralinio imuniteto grandį, t. y. antikūnų gamybą. Jų nepakankamumas yra dažniausia imunodeficitą būklė, galimas jos svyravimas nuo visiškos agamaglobulinemijos iki minimalių ir izoliuotų, netgi kliniškai nepasireiškiančių pokyčių [6, 35].

Imunoglobulinų koncentracija vaikų kraujo serume ryškiausiai kinta iki 2–3 metų (1 pav.). Šiuo laikotarpiu vaikai dažnai serga labiau dėl fiziologinio imuninės sistemos nebrandumo, o ne dėl jos sutrikimo. Jiems infekcinės ligos pradeda kartotis po 4 gyvenimo mėnesio, kai kraujyje sumažėja iš mamos gautų IgG kiekis. Ištyrus imunoglobulinų koncentracijas ir įtarus tam tikrų imunoglobulinų nepakankamumą, būtina atsižvelgti į vaikų amžiaus ypatumus [7, 35]. Sunki a- ar hipogamaglobulinemija pasitaiko retai. Dažniau nustatomas tik nedidelio laipsnio IgA ir IgG poklasių



1 pav. IMUNOGLOBULINŲ KIEKIO KITIMAS KRAUJYJE ATSIŽVELGIANT Į VAIKO AMŽIŲ (PAGAL I. ROITT, 1989)

arba antipolisacharidinių specifinių antikūnų prieš tam tikras bakterijas nepakankamumas. Tik IgA stoka nustatoma 1 iš 400 asmenų. Vaikams tokia diagnozė neturėtų būti nustatyta anksčiau nei sulaukusiems 4 metų [31, 35].

Yra keturi IgG poklasiai, kurie savo imunoglobulinų struktūra, funkcija ir koncentracija kraujo serume skiriasi. IgG1 ir IgG3 – tai antikūnai, daugiau veikiančys prieš baltymo antigenus, o IgG2 – prieš polisacharidinius antigenus, kurie yra tam tikrų bakterijų kapsulės sienelėje. IgG1 ir IgG3 pradeda gamintis jau pirmąsiais gyvenimo mėnesiais, o antipolisacharidiniai (IgG2) – daug vėliau, veiksmingi jie tampa tik nuo dvejų metų amžiaus [7, 31]. Neretai būtent IgG2 stoka paaiškina išplitusių, neaiškios kilmės bronchektazių priežastį vaikams [36]. Nuomonės apie IgG poklasių tyrimą ir jo naudą ieškant imuninės sistemos sutrikimų vaikams skiriasi – ne visi tiriamieji, kuriems nustatomas IgG poklasių nepakankamumas, yra imlesni infekcinėms ligoms, todėl šie tyrimai atliktini, kai iš anamnezės galima daryti prielaidą, jog stokojama IgG, imuninių tyrimų duomenys visada derintini su klinika.

Įtarus imunoglobulinų stoką, atsižvelgiant į simptomų intensyvumą, tyrimus reikėtų kartoti kas 1–2 metus [31].

T limfocitai svarbų vaidmenį atlieka ne tik apsaugant organizmą nuo virusų, grybelių, mikobakterijų ir pirmuonių sukeltamų infekcinių ligų, bet ir skatinant B limfocitus gaminti imunoglobulinius [6; 35]. Pirminės T limfocitų stokos atvejai labai reti. Įtarus T limfocitų stoką ar sudėtingą mišrų imunodeficitą vaikams, sergantiems sunkiomis, atkakliomis ir neeilinėmis infekcinėmis ligomis, atliekamas limfocitų imunofenotipavimas: nustatomas T ir B limfocitų kiekis periferiniame kraujyje, įvertinama limfocitų funkcija [6, 7, 37]. Tyrimai atliekami tik specializuotose universitetinėse klinikose ir tik tais atvejais, kai yra daug didesnių problemų nei kvėpavimo takų infekcinių ligų kartojimasis.

Pirminis fagocitų skaičiaus ir funkcijos sutrikimas vaikystėje labai retas, vien tik tai neturėtų sąlygoti dažnų kvėpavimo takų infekcinių ligų. Tyrimuose gali būti nustatoma granulocitopenija, paprastai ji susijusi su gydymo šalutiniu poveikiu, bet kartais gali būti atskiras

autoimuninis reiškinys ar tam tikros autoimuninės ligos išraiška. Jei granulocitų skaičius normalus, reikėtų tirti jų funkciją [7, 31].

Komplemento sistemos nepakankamumas gali lemti polinkį dažnai sirgti kvėpavimo takų infekcinėmis ligomis, tačiau pirminės įgimtos ydos labai retos [31].

Jei žinoma, kad šeimoje yra buvę, ar įtariama esant imunodeficitu atvejų, labai svarbu tikrinti vaikus ir anksti nustatyti sunkias imunodeficitu būkles, kol dar nėra negrįžtamų pokyčių plaučiuose. Identifikuoti lengvesnes formas kartais ne taip paprasta – būtinas atidus stebėjimas bei nuodugnus tyrimas. Ligonius, kuriems įtariama imunodeficitu būklė, būtinai turi konsultuoti klinikinis imunologas-alergologas: jis patvirtina diagnozę, skiria gydymą, numato stebėjimo planą. Kitų specialistų konsultacijos planuojamos atsižvelgiant į vyraujančią patologiją ir kitas sąlygas.

Antrinį imuninės sistemos nepakankamumą lemia neišnešiotumas, įvairūs metaboliniai sutrikimai, infekcinės, onkologinės ir kraujos ligos, traumas bei chirurginės procedūros, prasta mityba. Pašalinus priežastį, imuninės sistemos veikla atsitaiso, buvę klinikiniai požymiai išnyksta [6, 7, 31].

APIBENDRINIMAS IR PRAKTINĖS IŠVADOS

Svarbiausios dažno vaikų sirgimo kvėpavimo takų infekcinėmis ligomis priežastys yra epidemiologiniai veiksniai bei anatomiciniai, struktūriniai kvėpavimo organų ypatumai, rečiau imuninės sistemos sutrikimai ar kita gretutinė patologija.

Gydytojas privalo nustatyti, kuris vaikas pasveiks savaime, kuriam reikia nedidelės pagalbos tik pačios virusinės ligos laiku, kuriam galbūt yra bronchų astma ar kita, daug sunkesnė negalia. Tiriant vaiką, nuolat sergantį kvėpavimo takų infekcinėmis ligomis, išskirtinis dėmesys turėtų būti kreipiamas į anamnezę bei objektyvų tyrimą. Specializuoto, išsamaus ir kompleksinio tyrimo gali prireikti tik kartais. Jei vaiko fizinė raida nesutrikusi, sunki gretutinė patologija mažai tikėtina. Įtarus imuninės sistemos funkcijos sutrikimą, pirmiausia reikėtų tirti imunoglobulinų kiekį kraujyje. Imunodeficitu diagnozę nustato ir gydymo planą sudaro gydytojas alergologas-klinikinis imunologas.

Pasikartojantis arba nuolatinis produktyvus kosulys, kai atkosima pūlingų skreplių, būdingas lėtiniam procesui plaučiuose, dažniausiai bronhektazėms. Tokiais atvejais vaikus būtina siųsti pas specialistą – pulmonologą.

A CHILD WITH RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS

VALDONĖ MISEVIČIENĖ
DEPARTMENT OF CHILD DISEASES
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: children, respiratory infections, diagnostics.

Summary. Recurrent respiratory infections are the commonest reason for children to be seen by their general practitioner or a paediatrician. Most infections involve only the upper respiratory tract, but in 10-30 proc. the lower respiratory tract also affected. The child with recurrent respiratory tract infections presents the clinician with a difficult diagnostic challenge. Does the child have a simply-managed cause for the symptoms, or is there evidence of a more serious underlying pathology. The article presents the literature review about the causes of recurrent infections and describes how these children should be assessed and investigated.

LITERATŪRA

1. Lung and Asthma Information Agency. The Burden of Respiratory Disease, Factsheet 3. London: LAIA, 1995.
2. <http://epirev.oxfordjournals.org/cgi/reprint/12/1/149.pdf>.
3. Woroniecka M, Ballou M. Office evaluation of children with recurrent infection. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47: 1211-24.
4. Heath PT. Epidemiology and bacteriology of bacterial pneumonias. *Pediatr Respir Rev* 2000; 1: 4-7.
5. Esposito S, Bosis S, Faelli N et al. Role of atypical Bacteria and Azithromycin Therapy for children with recurrent respiratory tract infections. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 24 (5):438-444.
6. <http://rileychildrenshospital.com/physicians/med-sub-specialties/aci/recurrent-inf.jsp>.
7. Couriel J. Assessment of the child with recurrent chest infections. *Br Med Bull.* 2002; 61:115-32.
8. Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR, Holberg CJ. The Tucson Children's Respiratory Study II. Lower respiratory tract illness in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1232-46.
9. Murphy TH, Henderson FW, Clyde WA, Collier AM, Denny FW. Pneumonia: an eleven-year study in a pediatric practice. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 12-21.
10. Li JSM, Peat JK, Xuan W, Berry G. Meta-analysis on the association between ETS exposure and the prevalence of lower respiratory tract infection in early childhood. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 5-13.
11. Rubin BK. Evaluation of the child with recurrent chest infections. *Pediatr Infect Dis J* 1985; 4: 88-98.
12. DTB Vol 45, No3, March, 2007.
13. Bisgaard H, Szeler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatric Pulmonology* 42: 723-728 (2007).
14. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics*, Vol 1009, No.2, 2002, 362-367.
15. Douglas T, Couriel JM. Differential diagnosis of asthma in children. *Asthma J* 2001; 6: 72-6.
16. Couriel JM. Lower respiratory tract infections in childhood. In: Ellis M. (ed) *Infections of the Respiratory Tract*. Cambridge: Cambridge University Press, 1998; 406-27.
17. Child HF, Couriel JM. Bronchiolitis and beyond: who will wheeze and why? *Asthma J* 1999; 4: 20-3.
18. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13. *Lancet* 1999; 354: 541-5.
19. Davies H, Gordon I, Matthew DT et al. Long term follow-up after inhalation of foreign bodies. *Arch Dis Child* 1990; 65: 619-21.
20. Dagli E. Non cystic fibrosis bronchiectasis. *Pediatr Respir Rev* 2000; 1: 64-70.
21. Merelle ME, Nagelkerke AF, Lees CM, Dezateux C. Newborn screening for cystic fibrosis// *The Cochrane database of Systemic Reviews* 2007 issue 1.

Kiti literatūros šaltiniai – redakcijoje (iš viso 37).

TUBERKULIOZĖS DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO TAKTIKA

DR. VIDA BUTKUVIENĖ

KMU PULMONOLOGIJOS IR IMUNOLOGIJOS KLINIKA,
KMUK FILIALAS ROMAINIŲ TUBERKULIOZĖS LIGONINĖ

Reikšminiai žodžiai: tuberkuliozės diagnostika, tuberkuliozės gydymas.

Santrauka. Išsiaiškinant tuberkuliozės (TB) sergančius asmenis labai svarbus vaidmuo tenka bendrosios praktikos (šeimos) gydytojams. Susirgimo TB tikimybę didina nepalankūs socialiniai veiksniai, žalingi įpročiai, lėtinės ligos, kitos infekcijos, nepakankama mityba. TB diagnozės patvirtinimo esmė – TB diagnostikos kriterijų įvertinimas. Pagrindinis dėmesys skiriamas etiologinei diagnostikai ir tiesiogiai kontroliuojamam gydymui. Tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo procese turi dalyvauti įvairių specialybių gydytojai: ftiziatrai, pulmonologai, internistai, o ypač bendrosios praktikos gydytojai. Tinkamas TB gydymas – tai pagrindinė tuberkuliozės profilaktikos priemonė. Tiesiogiai kontroliuojama gydymo strategija yra pagrindinė TB gydymo strategija, pagrįsta etiologine TB diagnostika ir stantartizuota chemoterapija.

Lietuvoje įdiegus tiesiogiai kontroliuojamo gydymo strategiją (TKGS) (angl. *directly observed treatment strategy*) pasikeitė požiūris į tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo principus. Daugiausia dėmesio kreipiamas į etiologinę diagnostiką, t. y. tuberkuliozės sukėlėjo radimą, ir tiesiogiai kontroliuojamą standartizuotą gydymą. TB diagnostikos ir gydymo proceso sėkmė priklauso nuo bendro komandinio darbo, kuriame dalyvauja specialistai, gydytojai pulmonologai bei internistai, ir bendrosios praktikos gydytojai. Naujai TB susirgę asmenys išsiaiškinami pasyviu metodu, kai dėl nusiskundimų kreipiasi į gydytoją, taigi čia labai svarbus bendrosios praktikos (šeimos) gydytojo vaidmuo [2]. Šeimos gydytojas turi:

- žinoti, kada reikia įtarti TB;
- siųsti pas pulmonologą ištirti skreplių dėl rūgštims atsparių bakterijų (RAB);
- žinoti, kokie yra TB diagnostikos kriterijai.

Dažniausiai pasireiškiantys plaučių tuberkuliozės simptomai – kosulys ir skrepliaivimas, kartu paprastai būna padidėjusi kūno temperatūra, prakaituojama naktį, mažėja svoris. Nurodoma, kad stiprios ekonomikos šalyse 4–10 proc. suaugusiųjų kreipiasi į ambulatorines medicinos įstaigas dėl ilgiau kaip 2–3 savaitės užsitęsusio kosulio [6]. Tuberkuliozės diagnozavimo dažnumas esant lėtiniam kosuliui priklauso nuo tuberkuliozės paplitimo vietovėje. Šalyse, kur sergamumas tuberkulioze mažas, lėtinis kosulys gali būti sukeltas kitų priežasčių. Priešingai, Lietuvoje, kur sergamumas TB yra gana didelis, lėtinio kosulio atveju TB reikėtų įtarti pirmiausia. Deja, pacientai, varginami kvėpavimo takų simptomų, ne visada ištiriami dėl TB. Jei Atme-

tama galimybė anksti nustatyti TB, ji progresuoja iki sunkių formų, sudaromos sąlygos tuberkuliozės mikobakterijoms plisti visuomenėje.

PSO kovos su TB rekomendacijose nurodoma, kad TB reikia įtarti, kai:

- yra klinikinių simptomų (bendrųjų ir lokalių);
- yra (buvo) kontaktas su asmeniu, sergančiu TB;
- yra nepalankių veiksnių: nepakankama mityba, žalingi įpročiai, lėtinės ligos, užsikrėtimas TM per dvejus paskutinius metus, amžius – iki 45 metų ar daugiau kaip 65 metų [2].

TB DIAGNOSTIKOS PAKOPOS

Ligos anamnezė

Būtina išsiaiškinti, ar pacientas turėjo (turi) kontaktą su TB sergančiu asmeniu, ar anksčiau sirgo TB, ar buvo užsikrėtęs, kokie ligos simptomai. Neabejotinai svarbūs rizikos veiksniai yra narkomanija ir alkoholizmas, ŽIV ir AIDS, ilgalaikis gydymas gliukokortikosteroidais ir imuninę sistemą slopinančiais vaistais, inkstų nepakankamumas, žarnyno ligos, – cukrinis diabetas, mažas kūno svoris.

Tuberkulino mėginiai

Tuberkulino mėginiais nustatomas užsikrėtimas TM. Apie 20 proc. TB sergančių ligonių reakcija į tuberkulino mėginį būna neigiama. Tačiau esant tuberkuliozei būdingų simptomų, pacientai turi būti ištirti dėl TB, nesvarbu, koks tuberkulino mėginio rezultatas. Jei tuberkulino mėginys teigiamas, tiriami dėl TB.

Rentgeninis tyrimas

Pokyčiai rentgenogramoje padeda įtarti TB, bet rentgeninis tyrimas nėra diagnozę patvirtinantis metodas.

Pirminė TB – būdinga pokyčiai (infiltratas) viduriniame ar apatiniuose laukuose su „takeliu“ į šaknį, adenopatija. Antrinė TB – pokyčiai telkiasi viršutinėse skiltyse, būdingos kavernos. Esant imunosupresijai – pokyčiai apatinėse skiltyse, diseminacija, nebūdingos kavernos.

Bakteriologinis tyrimas

Pacientų bakteriologinis ištyrimas – tai tepinėlių mikroskopija, kultūros auginimas, mikobakterijų identifikavimas ir jautrumo vaistams testas. Skreplių mikroskopija RAB nustatyti yra greitas ir pigus tyrimo būdas. Skreplių tyrimas RAB nustatyti rekomenduojamas šiais atvejais:

- esant ilgalaikiam kosuliui (besitęsiančiam ilgiau nei 3 sav.), kai atkosima skreplių ar kraujingų skreplių bei skauda krūtinę;
- užsitęsęs pneumonijai (nepaisant gydymo) ar įtarus netipinę pneumoniją;
- esant TB simptomų ir kontaktui su TB ligoniu;
- esant TB būdingų pokyčių plaučių rentgenogramose [2].

Tepinėlių vertinimo kriterijai

Neigiamas rezultatas

- Užsikrėtimas mažiau tikėtinas;
- Nepaneigia TB diagnozės.

Teigiamas rezultatas

- RAB gali būti ir ne TM;
- Epidemiologiniu požiūriu labai pavojingas kontingentas.

Kultūros vertinimo kriterijai

Neigiamas rezultatas

- Nerandama gyvų TM;
- Nepaneigia TB diagnozės.

Teigiamas rezultatas

- Patvirtinta TB diagnozė.

Pagrindiniai TB diagnostikos kriterijai

1. Pirmą kartą diagnozuota TB – anksčiau nedokumentuota bei negydyta vaistais nuo tuberkuliozės arba gydyta ne ilgiau kaip vieną mėnesį, kai yra vienas iš šių kriterijų:

- skreplių tepinėliuose ar kitoje tiriamoje medžiagoje rasta RAB;
- histologiniame pažeisto organo preparate yra TB būdingų pokyčių;
- iš tiramos medžiagos išauginami TB sukėlėjai (TM).

2. Jei mikroskopinių ar/ir bakteriologinių tyrimų rezultatai neigiami, bet yra visi TB būdingi kvėpavimo takų (naujai prasidėjęs kosulys, skrepliavimas, trunkantis ilgiau kaip 3 savaites, skausmas krūtinėje) ir/ar intoksikacijos (karščiavimas, prakaitavimas, svorio mažėjimas) simptomai, kartu esant TB būdingų pokyčių rentgenogramose bei teigiamam tuberkulino mėginiui, paciento gydymo vaistais nuo tuberkuliozės klausimas sprendžiamas individualiai kiekvienu atveju [2].

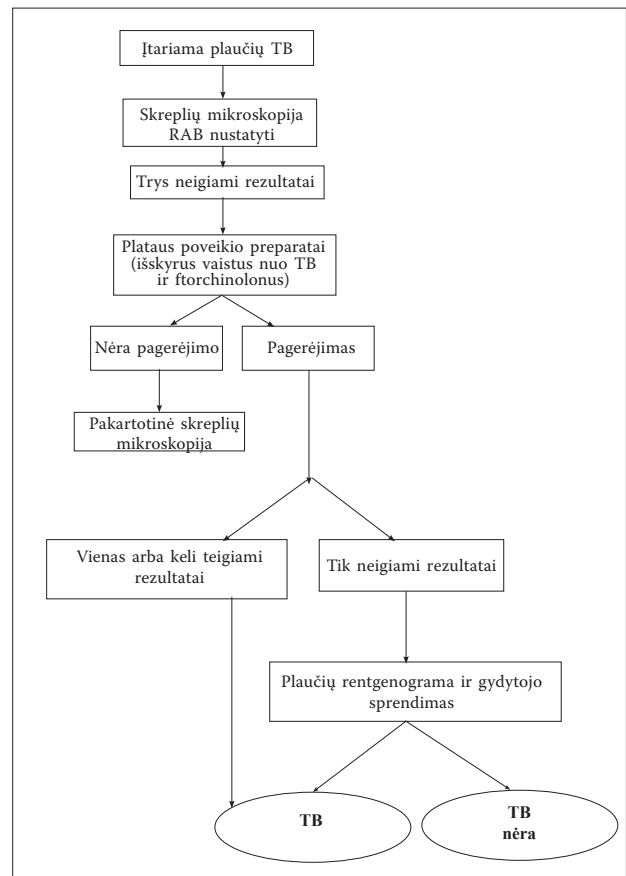
Kai skreplių mikroskopijos rezultatai neigiami, PSO rekomenduoja vadovautis bakterioskopiškai neigiamos TB diagnostikos algoritmu (1 pav.).

TB GYDYMAS

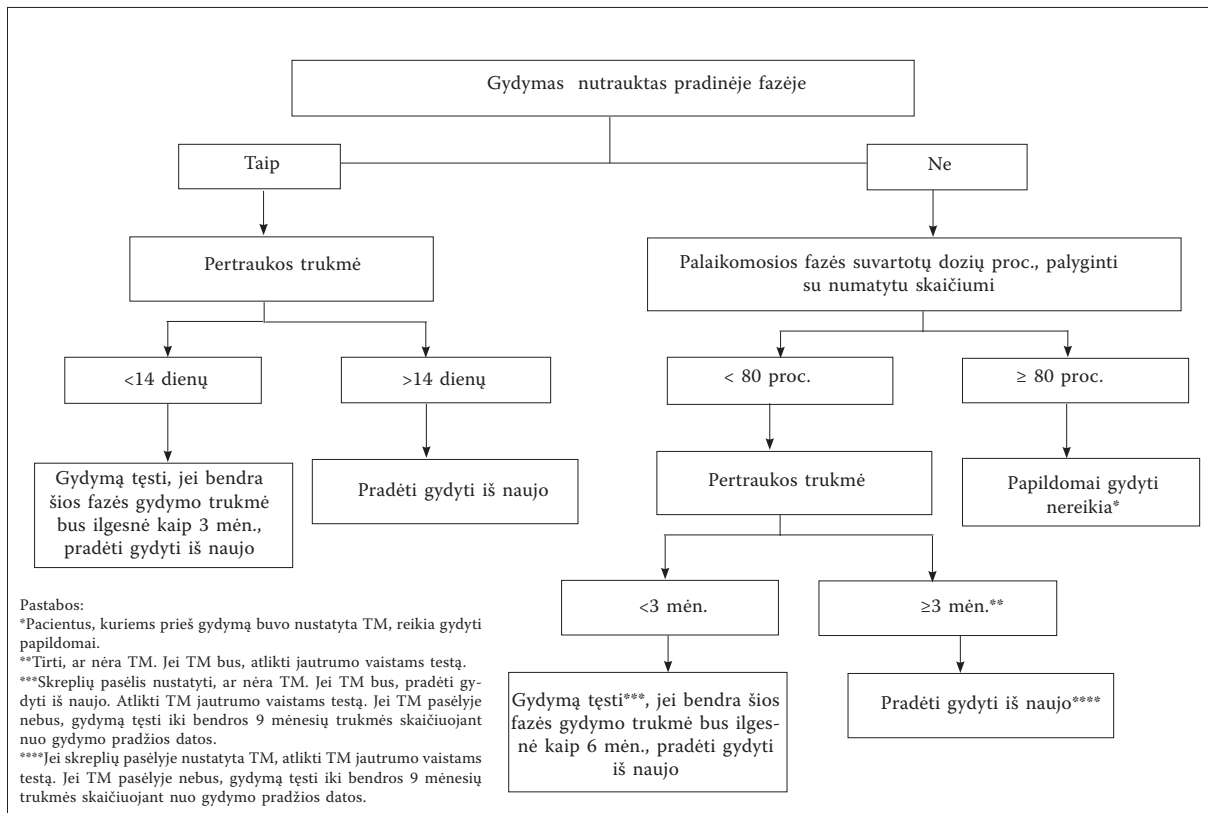
Gydant TB sergantį žmogų, siekiama trijų pagrindinių tikslų:

- išgydyti ligonį;
- užkirsti kelią formuotis atsparioms TB mikobakterijų padermėms;
- apsaugoti visuomenę nuo TB.

Gydymo taktikos parinkimas pagal aprobuotas PSO schemas – pulmonologo ar ftiziatro kompetencija. Bendrosios praktikos gydytojai organizuoja specialistų atsiųstų TB ligonių tiesiogiai kontroliuojamą gydymą ir yra už jį atsakingi [2]. Pagal tarptautinius gydymo standartus TB chemoterapijos kursas turi būti ne trumpesnis kaip 6 mėnesiai [2, 3, 4, 5], bet TB proceso atkryčio atveju TB chemoterapija taikoma ne 6, o 8 mėn., atsparios TB atveju – net 18 mėn. ir ilgiau. Tam tikromis aplinkybėmis, būtent kepenų, inkstų ligų, nėštumo, ŽIV infekcijos atvejais, TB gydymo standartinis režimas turi būti keičiamas parenkant optimalias vaistų dozes ir vartojimo dažnumą. Kai kurie TB sergantys ligoniai gydymą nutraukia savavališkai, girtuokliauja. Gydyti tenka pradėti iš naujo po tam tikro laiko. Amerikos krūtinės ląstos ir Amerikos infekcinių ligų draugijų bei ligų kontrolės centras pateikia algoritmą, kaip gydyti



1 pav. PLAUČIŲ TB DIAGNOSTIKA ESANT NEIGIAMIESM MIKROKOPIJOS REZULTATAMS [7]



2 pav. TUBERKULIOZĖS GYDYMAS PO NUTRAUKTO ANKSTESNIO GYDYMO [1]

TB po nutraukto ankstesnio gydymo (2 pav.).

Įvertinami trys pagrindiniai veiksniai: gydymo pertraukos trukmė, TM išskyrimas, skirto gydymo trukmė (proc.)

Kad TB gydymas būtų sėkmingas, jis turi būti kontroliuojamas ir nepertraukiamas, o tai labai priklauso nuo paciento ir gydančiojo gydytojo partnerystės. Laikytis gydymo režimo – sunkus uždavinys ligoniui, kadangi gydymas trunka gana ilgai, ne trumpiau kaip 6 mėn., nors ir jaučiamasi labai gerai. Ilgalaikis gydymo kursas sutrikdo įprastą ligonio gyvenimo ritmą, jo nusistovėjusius įpročius.

5 pagrindiniai veiksniai, turintys reikšmės gydymosi režimui ir jo rezultatams:

- **Socialiniai ekonominiai veiksniai** – tai socialinių reikmių įvertinimas, paciento gyvenamojo būsto problemų sprendimas, sudarymas sąlygų atvažiuoti į gydymo įstaigą nemokamai, materialinė pagalba, šeimos narių ir visuomenės geranoriškumas TB ligonių atžvilgiu.
- **Veiksniai, susiję su sveikatos apsaugos sistema**, – medicinos personalo kontrolė ir mokymas, kad būtų garantuotas kokybiškas gydymo režimas, tiesiogiai kontroliuojamo gydymo vykdymas.
- **Ligonio būklės veiksniai** – specifinė narkomanų psichologija, depresija, emocinė įtampa.
- **Gydymo veiksniai** – sudėtingas gydymo režimas, šalutinis vaistų poveikis; informavimas apie galimą vaistų poveikį, gydymo režimo laikymasis, nuolatinė kontrolė.
- **Nuo paciento priklausantys veiksniai** – nepalankūs: narkomanija, depresija, emocinė įtampa; palankūs: tikėjimas gera ligos baigtimi, motyvacija

pasveikti, ligonio ir gydytojo partnerystės svarba gydymosi laikotarpiu.

TB sergančių pacientų gydymo veiksmingumas ir sėkmė priklauso nuo daugelio veiksnių: socialinių ekonominių, sveikatos priežiūros įstaigų darbo organizavimo, medicinos personalo veiksmų, o svarbiausia – nuo paties ligonio apsisprendimo gydytis nepažeidžiant gydymo režimo.

Ligonio gydymo veiksmingumo stebėseną ir gydymo kontrolę – skirtingi dalykai. Stebėti pacientą būtina norint įvertinti gydymo veiksmingumą, o kontroliuoti gydymą – siekiant įsitikinti, kad pacientas tikrai vartoja vaistus. Tiesiogiai kontroliuojamo gydymo strategija tebėra pati svarbiausia gydant TB sergančius ligonius.

TB DIAGNOSTICS AND TREATMENT

VIDA BUTKUVIENĖ
 DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
 KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: TB diagnostics and treatment.

Summary: The role of family doctor in recognition of TB (tuberculosis) ill patients is very important. Negative social factors, addictions, chronic diseases, other infections, malnutrition increase the possibility of developing TB. Evaluation of TB criteria is essential in TB confirmation. The main attention must be paid to etiologic diagnostics and directly observed treatment (DOTS). Doctors of different specialties: phthisiatrists, pulmonologists, internists, especially doctors of general practice must participate in process of TB diagnostics and treatment. Appropriate treatment is the main preventive measure of TB. DOTS strategy based on etiologic TB diagnostics and standardised chemotherapy is the main strategy of TB treatment.

Literatūros šaltiniai – redakcijoje (iš viso 8).

PADIDĖJĘS JAUTRUMAS VAISTAMS

VIOLETA KVEDARIENĖ, DOC. DR. REMIGIJUS NARGĖLA

VUL SANTARIŠKIŲ KLINIKŲ PULMONOLOGIJOS IR ALERGOLOGIJOS CENTRAS

Reikšminiai žodžiai: padidėjęs jautrumas vaistams, epidemiologija, aktualumas, diagnostika, kaina.

Santrauka. Padidėjęs jautrumas vaistams – neabejotinai svarbus vaistų sukeliamų šalutinių reakcijų veiksnys. Pagal Pasaulio sveikatos organizaciją (PSO) vaistų sukeltos šalutinės reakcijos yra kenksmingos, nelauktos ar nepageidaujamos, pasireiškiančios vaistų vartojant gydymosiomis dozėmis ligos profilaktikai, diagnostikai ar gydymui. Farmakologinė klasifikacija skirsto šias reakcijas į penkias grupes. Vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos turi imuninį pagrindą ir priskiriamos B tipui.

Nepageidaujamų reakcijų, taip pat ir dėl vaistų sukulto padidėjusio jautrumo, pastaraisiais dešimtmečiais daugėja. Anafilaksinis šokas – viena sunkiausių, greitų nuo IgE priklausančių reakcijų. Mirtingumas nuo vaistų sukulto anafilaksinio šoko yra 2,5 proc. Lėtos padidėjusio jautrumo vaistams sukeltos reakcijos taip pat gali būti mirtinos: toksinė epidermio nekrolizė – 30 proc., padidėjusio jautrumo sindromas (ryški eozinofilija su dauginiu organų funkcijos pažeidimu, DRESS) – 10 proc., Stevens-Johnson sindromas – 5 proc.

Padidėjęs jautrumas vaistams atlikus diagnostinius provokacinius mėginius patvirtinamas tik 17,6 proc. žmonių: 30 proc. anksčiau patyrusių beta laktamų sukeltų reakcijų, 14 proc. – aspirinui, 9 proc. – paracetamolui, 7 proc. – makrolidams, 2 proc. – chinolonams.

Medikamentinei alergijai diagnozuoti ENDA tyrimų grupė (angl. *European Network of Drug Allergy*) sudarė visoms Europos šalims vienodą klausimyną, kuriuo derėtų vadovautis renkant anamnezę. Pagal spėjimą patofiziologinį mechanizmą numatomos diagnostinio tyrimo formos. Diagnostiniai mėginiai pradedami nuo mažiausiai rizikingo. Dažniausiai daromi provokaciniai odos mėginiai ir provokaciniai mėginiai *per os* su tiriamaisiais vaistais. Laboratorinė diagnostika taikoma retai, kadangi iki šiol nėra labai tiksliai padidėjusį jautrumą vaistams patvirtinančių testų.

Patvirtinus padidėjusio jautrumo vaistui diagnozę, galima rekomenduoti tinkamų grupių vaistus, kuriais be pavojaus gyvybei gali būti gydomas tiriamas ligonis. Tai naudinga ir ekonominiu požiūriu, mat gydoma veiksmingais ir pigesniais vaistais.

ĮVADAS

Pasaulyje kasdien sukuriama naujų vaistų, todėl įvairios ligos gydomos vis veiksmingiau, pagerinama ligonio gyvenimo kokybė, ilginama žmogaus gyvenimo trukmė. Laiku ir efektyviai gydyti ligas naudinga tiek ekonominiu, tiek socialiniu požiūriu.

Vaistų sukeltos nepageidaujamos reakcijos, padidėjęs jautrumas vaistams (hipersensibilizacija) yra bendra ir sunkiai sprendžiama problema. Padidėjusio jautrumo vaistams formos labai įvairialypės, sunkiai skirstomos į grupes tiek pagal kliniką, tiek pagal patogenezę.

Jautrus vaistams ligonis gali būti išbertas raudonomis dėmėmis, papulėmis ar pūslelėmis, jį gali ištikti anafilaksija, ši patologija gali būti viena iš citopenijos, ilgalaikio karščiavimo, intersticinės pneumonijos, hepatito, nefrito ar autoimuninės ligos priežasčių.

Padidėjęs jautrumas vaistams daugiaveidis, sunkiai nustatomas. Jį galima palyginti su sifiliu, aktuali ir sunkiai diagnozuojamu prieš daugelį metų. Palyginimas pateikiamas ne tam, kad geriau suprastume patofiziologinį alergijos mechanizmą, o tam, kad pamatytume, jog daugelis ligų taip pat gali mėgdžioti medikamentinę alergiją, padidėjusį jautrumą vaistams.

Padidėjusio jautrumo vaistams diagnostiką sunkina šie veiksniai:

- Klinikinių formų įvairovė;
- Nepakankamas daugelio vaistų sukulto hipersensibilizacijos patofiziologinio mechanizmo ištyrimas;
- Sunkiai pritaikoma priimtoji keturių tipų Gell ir Coombs klasifikacija, modifikuota Pichler (1 lentelė), kuria remiantis nelengva paaiškinti kai kurias hipersensibilizacijos formas (pvz., toksinę epider-

1 lentelė. ALERGINIŲ REAKCIJŲ KLASIFIKACIJA PAGAL COOMBS IR GELL, MODIFIKUOTA PICHLER [1]

| Reakcijos tipas | Ląstelių tipas | Imuninio atsako tipas | Patologiniai ypatumai | Klinikiniai požymiai |
|-----------------|----------------|---------------------------------|--|--|
| I tipas | B limfocitai | IgE | Putliųjų ląstelių degranuliacija | Dilgėlinė, angioedema, anafilaksinės reakcijos |
| II tipas | B limfocitai | IgG ir FcR | Nuo FcR priklausoma ląstelių destrukcija | Kraujo ląstelių diskrazija |
| III tipas | B limfocitai | IgG ir komplekto ar FcR | Imunokompleksinė depozicija | Vaskulitas |
| IV a tipas | T limfocitai | Th-1 (IFN γ ir IL-4) | Monocitų aktyvinimas | Egzema |
| IV b tipas | T limfocitai | Th-2 (IL-5 ir IL-4) | Eozinofilų uždegimas | Makulopapulinė egzantema, buliozinė egzantema |
| IV c tipas | T limfocitai | CTL (perforinas ir granzimas B) | CD4 ir CD8 nulemtas ląstelių (t. y. keratinocitų) naikinimas | Makulopapulinė egzantema, buliozinė egzantema, pustulinė egzantema |
| IV d tipas | T limfocitai | T ląstelės (IL-8) | Neutrofilų pasipildymas ir aktyvinimas | Pustulinė egzantema |

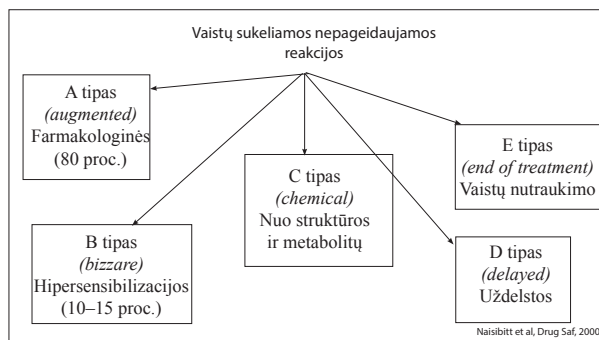
mio nekrolizę ar padidėjusį jautrumą vaistams ir kartu įvairių organų sistemų pažeidimą bei eozinofiliją (DRESS sindromas);

- Diagnostikos ribotumas stokojant standartizuotų *in vivo* ir *in vitro* mėginių medikamentų sukeltai hipersensibilizacijai nustatyti.

Pagal PSO vaistų sukeltos šalutinės reakcijos yra kenksmingos, nelauktos ar nepageidaujamos, pasireiškiančios vaistą vartojant gydymosiomis dozėmis ligos profilaktikai, diagnostikai ar gydymui [2].

Farmakologinė klasifikacija [3] skirsto reakcijas į penkis tipus (1 pav.):

- A tipo reakcijos (angl. *augmented* – papildomos) yra dažniausios: iki 80 proc. visų nepageidaujamų reakcijų [4]. Jos atsiranda dėl pirminio ir antrinio vaistų farmakologinio veikimo ir labai priklauso nuo vaisto dozės: sumažinus dozę nepageidaujamas vaisto poveikis išnyksta. Šiuo atveju labai svarbu



1 pav. ALERGINIŲ REAKCIJŲ KLASIFIKACIJA PAGAL COOMBS IR GELL, MODIFIKUOTA PICHLER [1]

2 lentelė. VAISTŲ SUKELTŲ REAKCIJŲ SUNKUMO KLASIFIKACIJA PAGAL RING IR MESSMER [8]

| Laipsnis | Oda | Pilvas | Kvėpavimo sistema | Širdies ir kraujagyslių sistema |
|----------|---|--|--|---|
| I | Niežulys Paraudimas Dilgėlinė Angioedema | | | |
| II | Niežulys Paraudimas Dilgėlinė Angioedema | Pykinimas Virškinamojo trakto spazmai | Rinorėja Užkimimas Dusulys | Tachikardija |
| III | Niežulys Paraudimas Dilgėlinė Angioedema | Vėmimas Nevalingas tuštinimasis Viduriavimas | Balso klosčių edema Bronchospazmas Cianozė | Hipotenzija Širdies aritmija Šokas |
| IV | Niežulys Paraudimas Dilgėlinė Angioedema | Vėmimas Nevalingas tuštinimasis Viduriavimas | Kvėpavimo sustojimas | Širdies ir kraujotakos veiklos sustojimas |

genetiniai veiksniai, nulemiantys jautrumą vaisto poveikiui [3].

- B tipo reakcijos (angl. *bizarre* – keistos) atsiranda dėl idiosinkrazinio ir imuninio vaisto poveikio, kuris nėra nuspėjamas [3–5]. Šio tipo reakcijos paprastai būna sunkesnės ir priklauso nuo individualių paciento savybių [6, 7]. Vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos sudaro apie 5–10 proc. B tipo reakcijų [4].
- C tipo reakcijos (cheminės) gali būti nuspėjamos pagal vaisto ar jo metabolitų struktūrą. Pavyzdžiui, paracetamolis metabolizuojamas kepenyse į toksinį metabolitą, kuris veikia kepenis [5].
- D tipo reakcijos (uždelstos) yra sukeltos vėlyvojo vaistų poveikio (teratogenio ir karcinogeninio).
- E tipo reakcijos (angl. *end of dose* – vaistų nutraukimas) pasireiškia nutraukus vaistų vartojimą, pavyzdžiui, benzodiazepinai gali sukelti nemigą, sujaudinimą [5].



2 pav. VAISTŲ SUKELIAMOS NEPAGEIDAUJAMOS REAKCIJOS: DILGĖLINĖ, PASIREIŠKUSI AMOKSICILINU GYDANT BAKTERINĘ INFEKCIJĄ

Vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos turi imuninį pagrindą ir priskiriamos B tipui (1 pav.).

Ūminės alerginės reakcijos sunkumas vertinamas pagal Ring ir Messmer klasifikaciją apsižvelgiant į organų sistemų pažeidimo simptomus (2 lentelė).

Pirmo laipsnio reakcijos paprastai būna nepavojingos, tinkamai gydomos dažniausiai praeina pirmą parą. Pasireiškus antro–ketvirto laipsnio reakcijoms, daugeliu atvejų būtina ilgalaikė intensyvi priežiūra ir gydymas.

EPIDEMIOLOGINIAI DUOMENYS

Padidėjęs jautrumas vaistams neabejotinai svarbi visų nepageidaujamų reakcijų, kurias sukelia vaistai, dalis.

Bates ir bendradarbiai (Bostonas, JAV) 6 mėn. stebėjo nepageidaujamą vaistų poveikį, pasireiškusi 4 031 stacionarizuotam asmeniui [9]. 247 (6,1 proc.) ligoniams nustatytos vaistų sukeltos reakcijos, 41,7 proc. iš jų sunkaus laipsnio, 1,2 proc. mirtinos. Dauguma šių reakcijų buvo priskirtos nenumatomoms (61,7 proc.), didžioji jų dalis – alerginės kilmės. Po dešimties metų to paties tyrėjo vadovaujami keturi Bostono šeimos gydytojai per vieną mėnesį apklausė 1 202 pacientus, 661 iš jų sutiko atsakyti į gydytojų anketas. Nepageidaujamų reakcijų skaičius buvo smarkiai padidėjęs. 162 (24,5 proc.) ligoniams pasireiškė 181 nepageidaujama vaistų sukelta reakcija. Dažniausiai buvo minimi serotonino apykaitos inhibitoriai – 10 proc. atvejų, beta adrenoreceptorių blokatoriai – 9 proc., angiotenzino konvertuojančio fermento inhibitoriai (AKFI) – 8 proc. ir nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) – 8 proc. [10].

Dermatologinių tyrimų duomenimis, odos alerginės reakcijos, sukeltos padidėjusio jautrumo vaistams, pasitaikė 2,7 proc. iš 48 005 dermatologų stacionarizuotų ligonių (Hunziker ir kt., Šveicarija) [11]. Prancūzų dermatologai Fiszenson-Albala ir jo bendradarbiai atliko 6 mėnesių perspektyvų tyrimą ir dokumentavo odos reakcijas, atsiradusias stacionare: 3,6 iš 1000 ligoninėse gydomų pacientų atsirado odos išbėrimų. Terapiniuose skyriuose odos pažeidimų būna daugiau nei chirurginiuose: 0,5 proc., palyginti su 0,01 proc. ($p < 0,001$). Dažniausiai simptomų išryškėdavo ligoniams, užsikrėtusiems ŽIV (19 proc.), sergantiems jungiamojo audinio ligomis (10 proc.) ir hepatitu (12 proc.) 31 proc. ligonių jau anksčiau buvo patyrę alerginių reakcijų, kurias sukėlė vaistai. Dermatologų vertinimu, 34 proc. reakcijų buvo sunkios, 18 proc. iš jų toliau gydytos specializuotame stacionare. 14 proc. reakcijų pailgino gydymo stacionare trukmę, 2 proc. – buvo pavojingos ligonių gyvybei [12].

E. Gomes ir jo kolegų tyrimo duomenimis, Portugalijos šeimos gydytojai teigia, kad 7,8 proc. apklaustųjų yra alergiški vaistams: 4,5 proc. žmonių jautrūs beta laktamų grupės vaistams, 1,9 proc. jautrūs aspirinui ir kitiems NVNU. Iš alergiškų beta laktamams 76,2 proc. jautrūs penicilinui G ir V, amoksicilino junginiui su klavulano rūgštimi – 14,3 proc. Iš NVNU

dažniausiai minimi aspirinas ir ibuprofenas – po 18,2 proc. Moterys daug jautresnės vaistams nei vyrai (10,2 proc., palyginti su 5,3 proc.). Išanalizavus kliniškines reakcijas, pasireiškusias gydant vaistais, nustatyta, kad dažniausi buvo odos simptomai (63,5 proc.), o po jų – širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimai (35,9 proc.) 78,5 proc. reakcijų išryškėjo pirmą gydymo dieną [13].

Retrospektyvusis tyrimas, kuriame dalyvavo privačios Šiaurės Virginijos (JAV) ambulatorinės klinikos, rodo, kad odos reakcijos atsirado 7,3 proc. iš 6 tūkst. vaikų, gydytų antibiotikais. 12,3 proc. gydant cefakloru, 2,6 proc. – kitais cefalosporinais, 8,5 proc. – sulfamida, 7,4 proc. – beta laktaminiais vaistais [14].

Classen ir bendradarbių tyrimo (Juta, JAV) duomenimis, iš 36 653 ligoninėse gydytų žmonių nepageidaujamų vaistų sukeltų reakcijų pasireiškė 731 (1,8 proc.), bet tik 12,3 proc. jų buvo patvirtintos gydytojo: 13,8 proc. buvo sunkios, 32,7 proc. – alerginės kilmės [15]. Tikroji medikamentų sukelta hipersensibilizacija pasitaiko gana retai – 1/3 iš visų vaistų sukeltų šalutinių reakcijų: 10–20 proc. stacionarizuotų ligonių [9, 15].

Prancūzijos vaistų saugumą tiriantis centras (angl. *Centers of Pharmacovigilance*) pateikia duomenis, kad šalutines reakcijas sukelia mažiau kaip 1 iš 20 tūkst. gydytojų skiriamų vartoti vaistų, iš jų sunkaus laipsnio – mažiau nei 1 iš 6 tūkst. [16].

P. Demoly ir bendradarbiai (Montpellier universitetas, Prancūzija) ištyrė 1 128 ligonius, kuriems gydytojai įtarė vaistų sukeltas alergines reakcijas. Tik 898 ligonių reakcijos klinika buvo būdinga vaistų sukeltai hipersensibilizacijai. Atlikus provokacinius mėginius, tikrai jautrūs vaistams pasirodė esą tik 17,6 proc. Hipersensibilizacija vaistams patvirtinta 30,3 proc. ligonių, jau patyrusių beta laktamų grupės antibiotikų sukeltų reakcijų, 7,4 proc. – makrolidams, 2,4 proc. – chinolonams, 14,5 proc. – aspirinui, 11,7 proc. – kitiems NVNU ir 8,9 proc. – paracetamolui [17]. Ištyrus 325 vaikus, kuriems pasireiškė reakcijų gydant beta laktamų grupės antibiotikais, padidėjęs jautrumas šiems vaistams patvirtintas 12 proc. Jei anksčiau būta anafilaksijos reakcijų, tikimybė, kad yra alergija vaistams – 42,9 proc. Iš patyrusiųjų kitokias kliniškines reakcijas teigiami provokaciniai mėginiai nustatyti tik 8,3 proc. Dažniau padidėjęs jautrumas vaistams patvirtintas įvykus greito tipo (iki 1 val. po vaisto naudojimo) reakcijoms nei lėto tipo: 25 proc., palyginti su 10 proc. 11 proc. 7 metų vaikų buvo alergiški daugiau nei vienam beta - laktamų grupės antibiotikui. Amžius, lytis, atopija, vaistų sukeltos reakcijos anamnezėje, šio tyrimo duomenimis, nėra rizikos veiksniai [18].

Mirštamumas

Lazarou su kolegomis [19] retrospektyviai išanalizavo 33 tyrimų, atliktų JAV 1966–1996 m., duomenis. 15,1 proc. stacionarizuotų ligonių pasireiškė vaistų sukeltų nepageidaujamų reakcijų, iš jų 6,7 proc. sunkaus laipsnio, 0,32 proc. jų buvo mirtinos. 1994 m. tai buvo ketvirta pagal dažnumą mirties priežastis šioje šalyje. Prancūzijos vaistų saugumą tiriantis

centras 1998 m. užregistravo 226 mirties atvejus dėl nepageidaujamo vaisto poveikio, tik penkis iš jų lėmė alergija vaistams.

Anafilaksinis šokas yra viena sunkiausių, greitai progresuojančių ir dažnai mirtimi pasibaigiančių nuo IgE priklausomų (I tipo) reakcijų. Hunziker ir bendradarbių tyrime [20], vykdytame 20 metų (1974–1994), nustatytos 485 vaistų sukeltos anafilaksijos reakcijos bei 345 atvejai, kai anafilaksiją galėjo sukelti vaistai. Anafilaksinis šokas mirties kaltininkas buvo 21 iš 830 ligonių, t. y. 2,5 proc. Medikamentinės alergijos atvejais mirtimi gali baigtis ne tik anafilaksinis šokas, bet ir toksinė epidermio nekrolizė (mirtingumas – 30 proc.), Stevens-Johnson sindromas (5 proc.), DRESS sindromas (10 proc.), ūminė generalizuota pūlinėlinė eritema.

Pavojingiausias, mirtinos reakcijos dėl anafilaksijos, pasireiškiančios bendrosios anestezijos metu, įvyksta leidžiant raumenų relaksantus, peniciliną ar naudojant tyrimams radioaktyvias kontrastines medžiagas.

Vienerių metų laikotarpiu Mertes su bendradarbiais tyrė anafilaksiją, atsiradusią bendrosios anestezijos metu, Prancūzijos gydymo įstaigose. Jų duomenimis, iš 712 operuotų asmenų, patyrusių anafilaksiją, 271-am (55 proc.) reakciją sukėlė raumenų relaksantai, 112 (22,3 proc.) – lateksas, tretį buvo antibiotikai, sukėlę reakcijas 74 (14,7 proc.) ligoniams [21].

Perspektyviuoju Katayama ir bendradarbių Japonijoje atliktu tyrimu išnagrinėtos 337 647 procedūros, kurioms naudotos jodo kontrastinės medžiagos, ir per jas pasireiškusių reakcijos. 12,66 proc. atvejų nepageidaujamos reakcijos pasireiškė nuo joninių jodo kontrasto junginių ir 3,13 proc. – nuo nejoninių, iš jų sunkios buvo atitinkamai 0,22 proc. ir 0,04 proc., konstatuotos 2 (0,0006 proc.) mirtys [22].

Italų nepageidaujamų vaistų reakcijų registro duomenų bazėje P. Cutroneo su kolegomis tyrė jodo kontrastinių medžiagų sukeltas reakcijas. 1996–2006 m. jos minėtos 100 kartų, sudarė 2,9 proc. visų vaistų sukeltų reakcijų. 83 reakcijos priskirtos padidėjusio jautrumo reakcijoms, 17 – toksinėms. Sunkios hipersensibilizacijos reakcijų pasireiškė 59 (71,1 proc.) ligoniams: III laipsnio pagal Ring ir Messmer – 21 ligoniui; IV laipsnio – 4 ligoniams. Viena iš reakcijų (1,0 proc.), sukelta magnetiniam rezonanso tyrimui naudotos gadoterino rūgšties, baigėsi mirtimi. Diagnostinės medžiagos, dažniausiai sukėlusios reakcijas, buvo iopromidas (52,5 proc.), iopamidolis (13,9 proc.) ir iomeprolis (11,9 proc.). Gyvybiškai pavojingos reakcijos įvyko 13 ligonių [23].

SOCIOEKONOMINĖ VERTĖ

Socioekonominė medikamentinės alergijos vertė nėra tiksliai nustatyta. Tai ne tik tiesioginė jos gydymo kaina, bet ir netiesioginė vertė (gydytojo apsiribojimas brangesnių vaistų, kurie sukelia mažiau alerginių reakcijų, skyrimu, kartais apsiribojama mažai efektyviu fizioterapiniu ar homeopatiniu gydymu; nuolatinis nerimas, lydintis tiek gydytoją, tiek ligonį, sukeltas

alerginės reakcijos laukimo ir kt.). Prancūzijoje nuo vaistų sukeltų reakcijų ligoninėje kasmet gydoma apie 10 tūkst. ligonių, jų gydymo kaina priklauso nuo reakcijos tipo, stacionarizavimo trukmės ir kilusių komplikacijų gydymo [16].

Sade ir bendradarbiai ištyrė, kiek kainuoja gydyti vienodomis ligomis sergančius antibiotikams jautrius ir nejautrius ligonius – alergiškų ligonių gydymo ligoninėje kaina buvo 63 proc. didesnė. Beta laktamų grupės antibiotikai jiems buvo keičiami alternatyviais daug brangesniais vaistais. Tęsiamo ambulatorinio gydymo kaštai taip pat buvo net 38 proc. didesni įtarus jautrumą antibiotikams [24].

Borch su bendradarbiais tyrė 3 642 Danijos ligoninėse gydomų pacientų jautrumą antibiotikams, alergiškų ir nealergiškų ligonių gydymo kainą. Jautrūs penicilinų grupės antibiotikams buvo 96 (5 proc.) ligoniai. Vidutinė alergiškų penicilinams žmonių gydymo antibiotikais kaina išaugo nuo 119 iki 278 eurų [25].

MacLaughlin ir bendradarbiai tyrė beta laktaminams vaistams jautrių ligonių, apsilankiusių Teksaso universiteto Šeimos klinikoje, gydymo kainą. Į tyrimą buvo įtraukti 660 ligonių, 99 (15 proc.) turėjo dokumentus apie buvusią reakciją, sukeltą beta laktaminių antibiotikų, bet iš jų tik 33 proc. galėjo ją apibūdinti. Jautrūs beta laktamams ligoniai buvo gydomi daug brangesniais vaistais: dažniausiai cefalosporiniais, makrolidais ar kitų grupių antibakteriniais vaistais (chinolonais, tetraciklinu, nitrofurantoinu). Vienos dozės antibiotikų kaina alergiškam žmogui išaugo nuo 16,28 iki 26,81 dolerių.

DIAGNOSTIKA

Medikamentinės alergijos diagnostikos tikslai

Diagnozuoti padidėjusį jautrumą vaistams sudėtinga. Diagnostiniai provokaciniai mėginiai, nors ir potencialiai pavojingi, yra būtini.

Išsami anamnezė yra pagrindas, kad galėtume atsakyti pagrindinius klausimus:

- ar reakcijos kaltininkas yra vaistas;
- kuris vaistas ar jo sudėtinė dalis yra medikamentinės alergijos priežastis;
- kokios vaistų grupės gali sukelti kryžmines alergines reakcijas konkrečiam ligoniui;
- kurie vaistai būtų saugūs ir veiksmingi konkrečios patologijos atveju.

ENDA tyrimų grupė (angl. *European Network of Drug Allergy*, hipersensibilizaciją vaistams tiriančioji grupė), stengdamasi palengvinti bei suvienodinti medikamentinės alergijos diagnostiką Europoje, sudarė klausimyną, padedantį surinkti tinkamą anamnezę [27–29], galima naudotis lietuviškąja vertimo versija [30, 31]. Įvertinama bendroji ligonio būklė, paaiškinama mėginio sukeliama alerginių reakcijų rizika ir duodamas pasirašyti sutikimas atlikti mėginį.

Vaistų sukeltos alergijos diagnostavimą galima skirstyti į du etapus: diagnostiką ūminiu ir remisijos laikotarpiais. Ūminės reakcijos atveju svarbiausia nustatyti, ar pasireiškiantys klinikiniai simptomai susiję su

galimu jautrumu vaistui ar ne. Šią diferencinę diagnostiką turėtų atlikti šeimos gydytojas ar bet kuris tuo metu ligonį gydantis gydytojas. Renkama nuosekli anamnezė, atsižvelgiama, ar vaistas buvo vartotas anksčiau ir kaip jis toleruotas. Reikėtų išsiaiškinti, kurie maisto produktai, maisto papildai ir vaistai buvo vartoti reakcijos dieną, net tos dienos išvakarėse. Itin svarbu labai tiksliai nustatyti klinikinių simptomų seką.

Kriterijai, padedantys įtarti alerginę reakciją [32]: Reakcija nepanaši į vaistui būdingą farmakologinę reakciją.

- Laiko tarpas nuo vaisto vartojimo pradžios iki simptomų atsiradimo.
- Reakciją gali sukelti mažos vaisto dozės, nėra tiesioginio ryšio tarp dozės ir poveikio (šis kriterijus nėra absoliutus).
- Nevartojant alerginę reakciją sukėlusio vaisto, simptomai per kelias dienas praeina (kartais jie gali simptomų pasikartoti).
- Vėl pradėtas vartoti toks pat ar panašios cheminės struktūros (kryžminės reakcijos) vaistas gali išprovokuoti tokią pačią ar sunkesnę reakciją.

Atsižvelgiama į kraujo tyrimų rodmenų pokyčius: dažnai padidėja eozinofilų ir IgE kiekis, kartu reikėtų atkreipti dėmesį į galimas inkstų bei kepenų komplikacijas. Vėliau, kai nurimsta ūminė reakcija, daugumai ligonių būtinas nuoseklus diagnostinis tyrimas – gydytojas alergologas turėtų nustatyti, ar vaistas ir kuris iš vartotų yra alerginės reakcijos kaltininkas.

Tiriant ligonį, kuriam įtariama alergija vaistams, būtina įvertinti alerginės reakcijos kliniką ir reakcijos patofiziologinį mechanizmą. Pagal spėjimą patofiziologinį mechanizmą numatomos diagnostinio tyrimo formos. Jei pacientas anksčiau yra patyręs I tipo reakciją pagal Gell ir Coombs klasifikaciją, modifikuotą Pichler 2003-aisias (anafilaksinis šokas, angioedema, dilgėlinė, bronchospazmas), atliekami įodiniai alerginiai mėginiai, nustatomas vaistui specifinis IgE, taikomi provokaciniai mėginiai *per os*. Jei būta II tipo alerginės reakcijos (citopenija, glomerulonefritas), provokacinių mėginių keliamas pavojas pranoksta naudą, todėl apsiribojama vaistui specifinių IgG ir IgM tyrimu. Kadangi šie tyrimai nėra standartizuoti, dažniausiai atliekami mokslo

tikslais. III, IV tipo alerginėms reakcijoms (alerginio kontaktinio dermatito, toksikodermijos, egzemos) patikslinti atliekami lopo mėginiai. Jei jie neigiami, reakcija nebuvo pavojinga gyvybei, atliekami provokaciniai mėginiai *per os*.

Padidėjusio jautrumo vaistams diagnostiniai mėginiai

Mėginiai turi būti atliekami specializuotose klinikose, akylai prižiūrint gydytojui alergologui, įvertinus atliekamo mėginio riziką ir naudą [33–35].

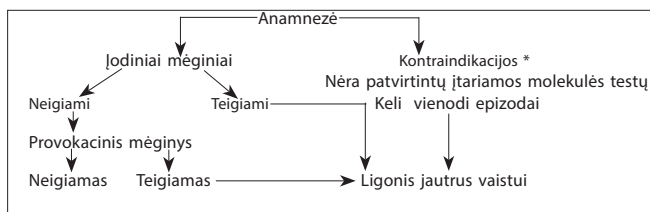
Jautrumas vaistams gali būti nustatomas:

- įodiniu provokaciniu mėginiu;
- *per os* provokaciniu mėginiu;
- nosies provokaciniu mėginiu;
- inhaliuojamuoju provokaciniu mėginiu;
- laboratoriniais tyrimais.

Diagnostiniai mėginiai pradedami nuo mažiausiai rizikingo. I tipo reakcijai nustatyti pirmiausia pasirenkami dūrio ir įodiniai mėginiai [34]. Ligonis tiriamas praėjus ne mažiau kaip mėnesiui po alerginės reakcijos, stabilios būklės bei nutraukus gydymą antihistaminiais vaistais pagal visus alerginių tyrimų reikalavimus. Dažniausiai tiriami vaistai: beta laktamų grupės antibiotikai, vietiniai anestetikai, insulinas. Pradedama nuo dūrio mėginio, kartu atliekant teigiamos kontrolės mėginį histaminu arba kodeino fosfatu ir neigiamą įodinį mėginį skiedikliu (dažniausiai fiziologiniu tirpalu). Po 15 minučių, esant neigiamam dūrio mėginiui, tyrimas tęsiamas – atliekami įodiniai mėginiai. Rezultatas teigiamas, kai susidariusi pūslelė padidėja daugiau nei 3 mm nuo pradinio skersmens. Jei įodinis mėginys neigiamas, kai būta greito tipo reakcijos anamnezėje, galima tyrimą tęsti geriamuoju provokaciniu mėginiu. Jei reakcija buvo lėto tipo, reikėtų mėginį peržiūrėti po 24–96 val., taip pat atlikti lopo mėginius su vaistais [35].

Provokaciniai mėginiai *per os* yra pirmaeiliai diagnozuojant tiek dilgėlinę, tiek aspirino sukelta bronchospazmą [36]. Terapinė paros dozė dalijama į 5–10 dalių. Kiekviena nauja dozė skiriama kas 30 minučių tuo atveju, jei alerginė reakcija išgėrus mažesnę dozę neįvyksta. Mėginys pradedamas nuo 1/10 ar 1/100 (jei būta greitai progresuojančios angioedemos ar dilgėlinės, anafilaksijos) terapinės dozės ir nuosekliai stebint širdies, kvėpavimo sistemos, odos ir gleivinių būklę, dozė didinama iki didžiausios leistinos [31]. Įodiniai ir *per os* provokaciniai mėginiai, nors ir potencialiai pavojingi ligoniui, atliekami prižiūrint gydytojo specialisto, iki šiol tebėra vienintelis ir plačiai taikomas standartinis diagnostinis tyrimas.

1977 m. Bianco pasiūlė tirti aspirino sukeltą bronchospazmą atliekant inhaliuojamąjį provokacinį mėginį. Pirmą (placebo) dieną inhaliuojama natrio chlorido 0,9 proc. tirpalo. Antrą dieną mėginys taip pat pradedamas nuo natrio chlorido 0,9 proc. inhaliacijos. Jei FEV1 sumažėja ne daugiau kaip 10 proc., tiriama toliau: kas 30 min. geometrine progresija iki 182 mg didinama acetilsalicilo rūgšties lizino (L-ASA) dozė. FEV1 matuojamas praėjus 10, 20, 30 min. po kiekvienos dozės inhaliavimo. Jeigu po L-ASA inhaliacijos



3 pav. MEDIKAMENTINĖS ALERGIJOS DIAGNOSTIKOS SCHEMA [23]

*Mėginiai neatliekami, jei pacientas anksčiau yra patyręs sisteminės alerginės reakcijos (toksikodermiją su daugelio organų sistemų pažeidimu), hematologines alergines reakcijas ir alergines reakcijas, sukėlusias pūslinius odos ir/ar gleivinių pažeidimus. Santykinės kontraindikacijos: paūmėjusi bronchų astma arba kitos lėtinės ligos, kai FEV1 < 70 proc., kai taikomas gydymas beta blokatoriais ar antihistaminiais vaistais, ir kai mėginio keliamas pavojus didesnis už būtinumą.

FEV₁ sumažėja 20 proc. ir daugiau, mėginio rezultatas teigiamas – ligonis yra jautrus aspirinui [37].

Nosies provokacinis mėginys atliekamas nuo aštuntojo dešimtmečio. Pirmą (kontrolės) dieną skiriama fiziologinio tirpalo. Kitą dieną po nosies apatinėmis kriauklėmis iš abiejų pusių instiliuojama L-ASA tirpalo. Abi dienas atliekama rinometrija prieš mėginį ir po jo. Reakcija teigiama, kai kvėpavimo srovė sumažėja daugiau nei 40 proc. atliekant du matavimus vieną po kito ir (arba) atsiranda klinikinių požymių. Tokio mėginio jautrumas – 80 proc., specifiskumas – 92,5 proc. [38].

Laboratorinė diagnostika taikoma retai, kadangi iki šiol nėra labai tiksliai kliniką atspindinčių testų [39, 40]. Specifiniai IgE geriausiai parodo greito tipo alergines reakcijas, tačiau toli gražu nėra absoliutus jautrumo vaistams rodiklis [41]. Specifinio IgE tyrimas informatyviausias iki 3 mėnesių po reakcijos, vėliau jis mažėja, ypač jei sensibilizacija buvo nedidelio laipsnio [42]. Histamino ir triptazės išsiskyrimo (liberacijos) testai gerai siejasi su odos diagnostiniais mėginiais ir specifinių IgE tyrimu. Tyrimas taikytinas iškart įvykus alerginei reakcijai, nes šie produktai skyla po 2–3 val. Jie plačiai naudojami klinikinėje praktikoje anafilaksinio šoko diferencinei diagnostikai. Kadangi periferiniame kraujyje bazofilų cirkuliuoja mažai, ribotas laikas nuo reakcijos iki testo atlikimo, degranuliacijos testai nėra labai informatyvūs. Pastarąjį dešimtmetį diskutuojama apie bazofilų membraną aktyvumo žymenų tyrimą (pvz.: CD63, CD203) taikant tėkmės citometrijos metodą. Testo jautrumas – 33–100 proc., specifiskumas – 62–100 proc.

[43–45]. Šis testas naudingiausias diagnozuojant greito tipo reakcijas, sukeltas beta laktamų grupės antibiotikų ir raumenų relaksantų. Tiriant jautrumą beta laktams šio testo jautrumas siekia 50 proc., o jį derinant su specifinių IgE tyrimu CAP sistema galima nustatyti diagnozę 65,5 proc. ligonių [46]. Raumenų relaksantai yra dažniausi bendrosios anestezijos metu įvykusių anafilaksijos reakcijų kaltininkai. Bazofilų membranų aktyvumo CD63 žymens tyrimu (*Basotest*) padidėjęs jautrumas šiems vaistams diagnozuojamas 85,3 proc. ligonių, tiriant iki 3 metų po įvykusios reakcijos [47]. Limfocitų T tyrimas (proliferacija, aktyvacija, klonai) atliekamas kol kas tik mokslo tikslais [48, 49]. Tiriant CAST metodu bendrasis cisteinleukotrienų (Cys-LT) ir histamino atsipalaidavimo (HL) kiekio nustatymo mėginio jautrumas ir specifiskumas aspirinui siekia atitinkamai 37 ir 61 proc., acetaminofenui – 33 ir 71 proc. [50]. Sunkių sisteminių alerginių reakcijų atvejais, pavyzdžiui, DRESS, tiriama eozinofilija, inkstų bei kepenų fermentinė veikla [51, 52].

Taikant laboratorinę diagnostiką, jos rezultatus derinant su klinikiniais požymiais, *in vivo* testais galima tiksliai nustatyti hipersensibilizacijos vaistams diagnozę. Taip paaiškėja tikroji patirtos reakcijos priežastis. Patvirtinus padidėjusio jautrumo vaistui diagnozę, galima tiksliai rekomenduoti tinkamas, nepavojingas vartoti vaistų grupes. Ligonis gali būti ramus, gydydamasis jam skirtais vaistais, o gydytojas – tikras, kad taip gydydamas pasieks tikslą, kad jo gydomas ligonis neatsidurs ligoninėje dėl gerklų edemos, dilgėlinės ar anafilaksinio šoko. Tai naudinga ir ekonominiu požiūriu – ligonis vartoja pigesnius, bet tinkamus, veiksmingus ir nepavojingus vaistus.

DRUG EVENTS AND DRUG INDUCED HYPERSENSITIVITY

VIOLETA KVEDARIENĖ, REMIGIJUS NARGĖLA
CENTRE OF PULMONOLOGY AND ALLERGOLOGY
VILNIUS UNIVERSITY

Key words: drug hypersensitivity, adverse drug reactions, epidemiology, diagnosis, skin tests, oral provocation tests, nasal provocation tests, cost.

Summary. Drug hypersensitivity reactions are one type of adverse drug reaction (ADR). ADR are common, but only 6% to 10% are immunologically mediated. Contrariwise most adverse drug reactions, drug hypersensitivity reactions are unpredictable. Whereas some drug-induced allergic reactions may be classified into one of the four Gell and Coombs hypersensitivity categories, modified by Pichler. Drug hypersensitivity reactions are responsible for only 17,6% of all ADR and manifest themselves in many diseases, some of which are severe and life threatening. A drug provocation test (DPT) is the controlled administration of a drug in order to diagnose drug hypersensitivity reactions. DPTs are performed under medical surveillance, whether this drug is an alternative compound, or structurally/pharmacologically related, or the suspected drug itself. The cost of treatment of allergic patients always higher than not allergic. True diagnosis could economize dispenses in hospital and out patient centres.

LITERATŪRA

- Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003; 139: 683-93.
- Edwards IR, Arson JK. Advers drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet* 2000; 356: 1255-1259.
- Friedmann PS, Leew MS, Friedmannw AC, Barnetsonw RC. Mechanisms in cutaneous drug hypersensitivity reactions. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 861-72.
- Thien F. Drug hypersensitivity. *MJA* 2006; 185:333-338.
- Pichler W, Yawalkar N, Schmid S, Helbling A. Pathogenesis of drug-induced exanthems. *Allergy* 2002; 57: 884-893.
- Gruchalla R. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 637-44.
- Sachs B, Merk H. Demonstration and characterization of drug-specific lymphocyte reactivity in drug allergies. *ACI International* 2001; 13/3: 91-98.
- Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977; 1: 466-46.
- Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse potential adverse drug events. *JAMA* 1995; 274:29-34.
- Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med* 2003;348(16):1556-64.
- Hunziker Th, Kunzi U-P, Braunchweig S, Zehnder D, Hoigne R. Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM): Adverse skin reactions, a 20-year study. *Allergy* 1997; 52:388-393.
- Fiszenson-Albala F, Auzevie V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol* 2003;149(5):1018-22.

Kiti literatūros šaltiniai – redakcijoje (iš viso 52).

LĒTINĒS DILGĒLINĒS YPATUMAI

EDITA GASIŪNIENĖ, DOC. DR. BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ

KMU PULMONOLOGIJOS IR IMUNOLOGIJOS KLINIKA

Reikšminiai žodžiai: lėtinė dilgėlinė, antihistamininiai vaistai, putlioji ląstelė.

Santrauka. Lėtinė dilgėlinė (LD) labai smarkiai blogina gyvenimo kokybę, nes sutrinka miegas, atsiranda nuovargis, socialinė izoliacija, emocinių bei seksualinių sunkumų, stokojama energijos. Lėtinė dilgėlinė – tai įvairialypis ligų ir būklių kompleksas, kuriam būdingas greitas pūkšlių susiformavimas kasdien ar rečiau, trunkantis ilgiau nei šešias savaites. Kai kuriais atvejais sunku nustatyti priežastį, sukeliančią lėtinę dilgėlinę, tada diagnozuojama lėtinė idiopatinė dilgėlinė. Vis dėlto kiekvieną kartą reikia siekti nustatyti ligą sukeliančią priežastį, nes nuo jos atmetimo priklauso gydymo kokybė. Beveik pusei pacientų, sergančių lėtine idiopatine dilgėline, nustatoma autoantikūnų, kurie skatina putliųjų ląstelių degranuliaciją. Antros kartos antihistamininiai vaistai yra pirmaeiliai gydant lėtinę dilgėlinę, jų saugumas ir veiksmingumas įrodytas moksliniais tyrimais.

Sergant lėtine dilgėline pūkšlės su angioedema ar be jos susiformuoja greitai ir paprastai išnyksta per 1–24 valandas, dažnai kartu vargina niežulys ar deginimas, labai suintensyvėjantys naktį. Pagrindinis angioedemos požymis – gilesnių odos sluoksnių, poodžio (dažnai ir gleivinių) paburkimas, kuris dažniau esti skausmingas, o ne niežtintis, išnykstantis lėčiau, per 72 val.

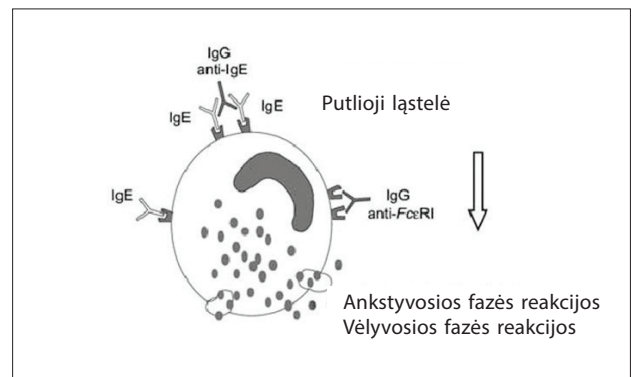
Lėtinė dilgėlinė – viena dažniausių odos bei alerginių ligų, varginanti tiek vaikus, tiek suaugusiuosius (iki 6,7 proc.), ji pasireiškia net iki 35 proc. atopiškų asmenų. Lėtinės dilgėlinės simptomai (išbėrimas, niežulys) labai veikia pacientų gyvenimo kokybę. Dėl nuolatinio, ypač naktį suintensyvėjančio niežulio pacientai blogai miega, atsiranda lėtinis nuovargis, stokojama energijos, o tai atsiliepia darbingumui. Įrodyta, kad vaikai, sergantys lėtine dilgėline, praranda net iki 35 proc. darbingumo, nukenčia jų dėmesio koncentravimas, lavinimosi gebėjimai. Pasikeitusi fizinė išvaizda dažnai lemia socialinę izoliaciją, atsiranda emocinių bei seksualinių sunkumų.

ETIOPATOGENEZĖ

Dilgėlinės patogenezėje svarbiausios – putliosios ląstelės. Putliųjų ląstelių degranuliacija yra aktyvus metabolinis procesas, kurio metu atsipalaiduoja įvairūs uždegimo mediatoriai (histaminas, triptazė, leukotrienai, prostaglandinai, kininai ir kt.). Po degranuliacijos putliosios ląstelės yra nejautrios stimulavimui nuo kelių valandų iki kelių parų.

Putliųjų ląstelių degranuliaciją ir histamino išsiskyrimą gali sukelti:

- I tipo alerginė reakcija, kai alergenai ir IgE prisijungia prie FcRI receptorių (alerginės kilmės dilgėlinė).



1 pav. IgG KLASĖS AUTOANTIKŪNAI PRIEŠ IGE BEI PUTLIJŲJŲ LĄSTELIŲ PAVIRŠIAUS IGE RECEPTORIŲ

- Autoantikūnai prieš FcRI receptorius ar IgE (autoimuninės kilmės dilgėlinė).
- Nervų sistemos stimuliavimas – kai periferinės nervinės skaidulos sąveikauja su putliosiomis ląstelėmis, neuromediatorius P tiesiogiai išlaisvina histaminą (cholinerginė lėtinė dilgėlinė).
- Tiesioginis histamino išsilaisvinimas – kontaktinė lėtinė dilgėlinė.

Dažnu atveju lėtinė dilgėlinė gali pasireikšti kaip lėtinė neaiškios kilmės infekcija. Tai gali lemti ir virusinė (A, B hepatitas, lėtinė viršutinių kvėpavimo takų infekcinė liga), ir bakterinė (nazofaringitas, sinusitas, *Helicobacter pylori*), ir grybelinė (ypač išplitusi žarnyno kandidozė) infekcija, taip pat parazitinės, pirmuonių sukeltos infekcijos. Svarbu išsiaiškinti, ar pacientas neserga lėtinėmis uždegimo ligomis: gastritu, reflüksiniu ezofagitu, tulžies pūslės ar jos latakų uždegimu, sisteminė raudonąja vilklige. Vis dažniau kalbama apie lėtinės dilgėlinės ir vėžio sąsają. 75–80 proc. atvejų lėtinės dilgėlinės priežasties nustatyti nepavyk-

sta – tada diagnozuojama lėtinė idiopatinė dilgėlinė, tačiau bet kuriuo atveju reikia siekti išsiaiškinti tikrąsias ligą sukėlusias priežastis. Vis daugėja duomenų, kad dalies pacientų liga yra autoimuninės kilmės, mat tyrimais nustatoma autoimuninių žymenų. 5–10 proc. pacientų kraujyje randama IgG klasės autoantikūnų prieš IgE, 35–40 proc. – putliųjų ląstelių paviršiaus IgE receptorių. Tokiais atvejais dilgėlinė yra sunkesnės eigos – aktyvesnė, silpnesnis antihistamininių vaistų poveikis, dažniau būna sisteminių ligos požymių. 4–14 proc. dilgėline sergančių ligonių serume nustatoma autoantikūnų skydliaukės baltymams (tiroglobulinui, mikrosomoms), o maždaug pusė jų turi gūžį ar sutrikusią skydliaukės funkciją.

Pati dažniausia lėtinę dilgėlinę provokuojanti priežastis – fiziniai veiksniai (dermografizmas, spaudimas, šaltis, šiluma, saulė, vibracija). Lėtinė dilgėlinė, sukelta fizinių veiksnių, pasireiškia pūkslėmis bei niežėjimu po tam tikro fizinio veiksnio ir trunka nuo kelių iki 24 val. Spaudimo sukelta dilgėlinė išryškėja po 2–8 val. ir gali trukti ilgiau nei 24 val., dažniau vyrams delnų, padų, sėdmenų srityse. Dažniausiai iš fizinių veiksnių lėtinę dilgėlinę provokuoja spaudimas (dermografizmas bei spaudimo sukelta lėtinė dilgėlinė); šviesa (šviesos sukelta lėtinė dilgėlinė), šaltis (šaltas vanduo, šalti daiktai) bei šiluma. Šalčio sužadinama lėtinė dilgėlinė gerokai dažniau serga jaunos moterys; simptomus išprovokuoja šaltas (žemesnės nei kūno temperatūra) vanduo, daiktai, netgi šaltas oras. Šviesos bangos, kurių ilgis 280–760 nm, taip pat gali sukelti lėtinę dilgėlinę (saulės sužadinta lėtinė dilgėlinė). Šilumos sukeliama lėtinė dilgėlinė pasireiškia tada, kai žmogaus kūnas yra tiesiogiai paveikiamas šilto oro ar šiltų daiktų, slenkstinė temperatūra svyruoja tarp 38°C ir 50°C. Šilumos bei vibracijos sužadinama lėtinė dilgėlinė pasitaiko gan retai.

Gydytojo praktikoje pasitaiko ir kitų formų lėtinės dilgėlinės atvejų: vandens, cholinerginė, kontaktinė, fizinio krūvio anafilaksija/dilgėlinė. Cholinerginė lėtinė dilgėlinė pasireiškia, kai pakyla šerdinė kūno temperatūra. Dažniausios priežastys: fiziniai pratimai, pasyvus kaitinimasis (pirtis, karšta vonia), emocinis stresas, rečiau – šiltas ar aštrus maistas, alkoholis. Cholinerginė lėtinė dilgėlinė gana dažnai (apie 11,2 proc. visų lėtinės dilgėlinės formų) pasireiškia 16–35 metų amžiaus grupėje. Gana dažna kontaktinė lėtinė dilgėlinė, kurią sukelia kosmetikos (plaukų, nagų lakas, burnos skalaujamasis skystis, dantų pasta, kvepalai, rankų kremas, repelentai nuo vabzdžių) ir buitinės chemijos priemonės (muilas, skalbiamieji milteliai, valomosios priemonės), taip pat vilna, šilkas, profesinės aplinkos veiksniai, gyvūnų išskiriamos medžiagos. Ligos požymiai gali pasireikšti ne tik sąlyčio su medžiaga vietoje, bet ir sistemiškai.

DIAGNOSTIKOS IR DIFERENCINĖS DIAGNOSTIKOS YPATUMAI

Paprastai dilgėlinės diagnozė sunkumų nekelia – liga nustatoma remiantis išsamios anamnezės ir klinikinio

(fizinio) paciento tyrimo duomenimis. Nemaža problemų kyla nustatant dilgėlinę sukeliančius (provokuojančius) veiksnius. Kiekvienam pacientui individualiai pagal spėjimą dilgėlinę sukėlusį veiksnių atliekami mėginiai su įtariamu fiziniu veiksnium, alergenu, vaistu ar maisto pseudoalergenu. Dažniausi laboratoriniai tyrimai: bendrasis kraujo tyrimas, eritrocitų nusėdimo greitis, C reaktyvusis baltymas, IgE. Tirti pradėtas pacientas gydomas simptomiškai 4 savaites. Daugeliu atvejų dilgėlinė praeina savaime ar pašalinus ją skatinantį veiksnių. Jei liga tęsiasi ilgiau, pacientą reikia tirti nuodugniau: surenkama itin išsami maitinimosi istorija, atliekami išplėstiniai mėginiai su maisto ir vaistų alergenais, ieškoma lėtinės infekcijos, neoplazinio proceso užuomazgų, slypinčios sisteminės ligos. Šiuo etapu gali būti atliekami tokie tyrimai: gastrokopija, ieškoma *Helicobacter pylori* infekcijos, išmatų tyrimas dėl parazitų, ANA tyrimas. Papildomai galima atlikti maisto provokacinius mėginius, paskirti eliminacinę dietą. Labai svarbu iširti skydliaukės funkciją, ar nėra autoimuninės skydliaukės ligos, ypač žmonėms, turintiems nusiskundimų, būdingų hipotireozei. Įdieniai mėginiai su autologiniu serumu gali sukelti odos reakciją, kai yra autoantikūnų prieš FcRI receptorius ar IgE (autoimuninės kilmės dilgėlinė). Odos biopsija atliekama tik tada, kai ligą sukėlusį priežastis vis dar neaiški, ir įtariamą dilgėlinį vaskulitą.

GYDYMAS

Dilgėlinės gydymu vadinamas ne vien vaistų vartojimas, bet visas kompleksas priemonių, kurios taikomos siekiant ligos priežasčių, mechanizmų, simptomų išvengti ar juos pašalinti.

Sudedamosios gydymo dalys

1. **Dilgėlinę provokuojančių veiksnių vengimas, šalinimas.** Jei įtariama, kad vaistai provokuoja dilgėlinės simptomus, jų vartojimas turi būti visiškai nutrauktas, o jei jie būtini, pakeisti kitos grupės vaistais. Jei pacientas serga fizine dilgėline, svarbu mokyti pacientą, kaip kontroliuoti fizinių veiksnių poveikį kasdieniame gyvenime. Dažna lėtinės dilgėlinės priežastis – natūralių maisto produktų ar juose esančių maisto priedų sukeliama pseudoalerginė reakcija. Tokiais atvejais turi būti skirta speciali dieta 3–6 mėn. Neretai lėtinė dilgėlinė susijusi su lėtinėmis uždegimo ar infekcinėmis ligomis, todėl gydant dilgėlinę pirmiausia svarbu tinkamai gydyti priežastines lėtines ligas (*H. pylori*, bakterinis nazofaringitas, sinusitas, parazitų, pirmuonių infekcijos, išplitusi kandidozė, gastritas, reflüksinis ezofagitas, tulžies pūslės ar jos latakų uždegimai).
2. **Medikamentinis gydymas** (1 lentelė). Pirmaeiliai yra II kartos antihistamininiai vaistai (desloratadinas, feksofenadinas, levocetirizinas, cetirizinas, ebastinas, loratadinas). Naujausi geriamieji antros kartos antihistamininiai vaistai pasižymi ir

1 lentelė. MEDIKAMENTINIS GYDYMAS

| Gydymas | Efektivumas | Įrodymų lygmuo | Rekomendacijos laipsnis |
|-------------------------------------|-------------|----------------|---|
| II kartos antihistamininiai vaistai | | 1++ | A |
| Cetirizinas* | ++ | 1+ | M. la Rosa ir kt., 2001 S. Handa ir kt., 2004 D. Breneman 1996 |
| Desloratadinas | ++ | 1+ | E. Monroe ir kt., 2003 J. Ring ir kt., 2001 |
| Ebastinas | + | 1- | B. Kalis 1996 J. Peyri ir kt., 1991 |
| Feksofenadinas | ++ | 1+ | M. Degonda ir kt., 2002 M. Kawashima ir kt., 2002 HS. Nelson ir kt., 2000 |
| Levocetirizinas* | ++ | 1+ | A. Kapp ir kt., 2005 |
| Loratadinas | ++ | 1+ | EW. Monroe 1992 S. Belaich ir kt., 1990 |

*Slopina stipriau nei placebo.
Pagal Zuberbier et al. *Allergy*, 2006.

simptominiu (slopinančiu išsiskyrusių mediatorių poveikį audiniams ir organams), ir mediatorių išsiskyrimą iš putliųjų ląstelių bei bazofilų slopinančiu poveikiu. Antros kartos geriamieji antihistamininiai vaistai neslopina (desloratadinas, loratadinas, feksofenadinas) arba slopina menkai (cetirizinas). Šie vaistai gali būti vartojami ilgą laiką, o jų tikėtinas nepageidaujamas poveikis minimalus (klinikinių tyrimų duomenimis, artimas placebo poveikiui). Gydomo taktiką reikia peržiūrėti kas 3–6 mėn. Jei gydant įprastine antros kartos antihistamininių vaistų doze klinikinis poveikis nepakankamas, prieš renkantis alternatyvų gydymo būdą, veiksmingiau ir saugiau (įrodyta klinikiniais tyrimais) padidinti antros kartos antihistamininių vaistų santraukose rekomenduojamą paros dozę iki keturių kartų. Pirmos kartos antihistamininiai vaistai (chloropirami-

nas, klemastinas, difenhidraminas) dilgėlinei gydyti ilgą laiką buvo nevartojami, nes daro slopinamąjį poveikį. Jų dažniausiai skiriama tada, kai naktį labai vargina niežulys. Deja, slopinimas lieka ir dieną, taigi pablogėja kasdienė veikla. Pirmenybė šiems vaistams (injekcijų formos) teikiama tik tada, kai reikia greito sisteminio antihistamininio poveikio ir nėra galimybės skirti geriamųjų vaistų.

Gliukokortikosteroidų (prednizolono, hidrokortizono) lėtinei dilgėlinei gydyti paprastai neskiriama, tačiau kai yra autoantikūnų prieš FcRI receptorius ar IgE arba lėtinė dilgėlinė paūmėja, gali būti vartojami. Neskirtini ilgi kursai, nes simptomams slopinti paprastai reikia didelių vaisto dozių, kurios sukelia nepageidaujama poveikį.

Kartais kartu su antros kartos antihistamininiais vaistais vartojami H₂ receptorių antagonistai (cimetidinas, ranitidinas) gali sustiprinti sunkios dilgėlinės gydymą.

Leukotrienų receptorių antagonistų (montelukasto), pasižyminčių silpnu uždegimą slopinančiu poveikiu, gali būti skiriama kartu su antros kartos antihistamininiais vaistais gydant sunkią arba aspirino bei maisto priedų sukeltą dilgėlinę.

Psoralenas ir ultravioletiniai A spektro spinduliai (PUVA) sumažina putliųjų ląstelių skaičių dermoje, todėl gali būti vertingi gydant atsparios formos lėtinę dilgėlinę. Gydoma 1–3 mėn. kartu su antihistamininiais vaistais.

Sunkia, įprastiniam gydymui atsparia lėtine dilgėline sergančius pacientus bandoma gydyti ciklosporinu, metotreksatu, dapsonu, sulfasalazinu, tačiau dažnai pasireiškia nepageidaujamas šių vaistų poveikis.

Pavieniais atvejais gydant lėtinę dilgėlinę, kai nustatyti aukšti autoantikūnų titrai, buvo veiksminga plazmaferezės, intraveninio imunoglobulino preparatai.

CHRONIC URTICARIA

EDITA GASIŪNIENĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: chronic urticaria, antihistamines, mast cell.

Summary. Chronic urticaria negatively impacts quality of life via sleep disruption, fatigue, social isolation, energy loss, and emotional/sexual difficulties. Chronic urticaria is heterogeneous group of diseases that share a distinct skin reaction – the development of urticarial skin lesion. Wheals with or without angioedema appear and peak in minutes to hours, usually disappear within 24 h and repeats for more than 6 weeks. Chronic idiopathic urticaria is the diagnosis when the pathophysiological mechanism of persistent urticaria remains unclear; up to half of patients with chronic idiopathic urticaria has functional autoantibodies, which appear to induce mast cell degranulation. But our as medical doctors main task is to find the real cause of urticaria. Systemic histamine H1 receptor antagonists are central to the management of chronic urticaria.

LITERATŪRA

- Šitkauskienė B, Dubakienė R, Staikūnienė J ir kt. Dilgėlinės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos //Kaunas, 2006.
- Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria// *Allergy* 2006; 61:316-320.
- Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria// *Allergy* 2006; 61:321-331.
- Zuberbier T. Urticaria//*Allergy* 2003; 58:1224-1234.
- Hein R. Chronic urticaria: impact of allergic inflammation//*Allergy* 2002; 57(Suppl.75): 19-24.
- Kaplan A.P. Chronic urticaria and angioedema//*N.Engl.J.Med.* 2002; 346:175-179
- Greaves M. Chronic urticaria//*J.Allergy.Clin.Immunol.* 2000; 105:664-672.
- O'Donnell BF, Lawlor F, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life// *Br J Dermatol* 1997; 136:197-201.
- Ring J, Brockow K, Ollert M et al. Antihistamines in urticaria//*Cin Exp Allergy* 199;29:31-37.
- Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections//*Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4:387-396.
- Wedi B, Kapp A. Helicobacter pylori infection in skin diseases: a critical appraisal//*Am J Clin Dermatol.* 2002; 3:273-282.

ANTRINIS IMUNODEFICITAS KLINIKINĖJE PRAKTIKOJE

ALGIRDA KRISIUKĖNIENĖ

KMU PULMONOLOGIJOS IR IMUNOLOGIJOS KLINIKA

Reikšminiai žodžiai: antrinis imunodeficitas, AIDS, specifinis imunitetas, nespecifinis imunitetas.

Santrauka. Imunitetas yra organizmo apsaugos būdas, kurio pagrindinė užduotis – išsaugoti vidinę homeostazę, apsaugoti nuo visko, kas genetiškai svetima. Sutrikus šiam gerai sustyguotam apsaugos mechanizmui, ryškėja imuninės sistemos nepakankamumas – imunodeficitas. Imunodeficitas – tai savarankiškų ligų ar lydinčių sindromų grupė, kurioms būdingas imuninės sistemos nepakankamumas. Pagal imuninės sistemos sutrikimo priežastį skiriamas pirminis (įgimtas) ir antrinis (įgytas) imunodeficitas. Medicinos literatūroje aprašomos kelios dažniausios antrinio imunodeficito priežastys. Viena iš jų – virusų, grybelių, bakterijų ar pirmuonių sukeltos infekcijos. Šių priežasčių grupėje labiausiai ištirtas ŽIV sukeltas įgyto imunodeficito sindromas (AIDS). Imuninės sistemos sutrikimų nustatoma ir navikinėmis ligomis sergantiems pacientams. Pastebėta, kad sergant Valdenštremo makroglobulinemija, mielomine liga, lėtine limfocitų mažėja B limfocitų kiekis, tuo tarpu sergant Hodžkino limfoma ar solidiniais navikais pažeidžiama T limfocitų funkcija. Antrinį imunodeficitą sukelia imunosupresantai, chemoterapiniai vaistai, sisteminės ligos, nudegimai, cukrinis diabetas, inkstų ligos ir kt. Visi šie veiksniai lemia skirtingą imuninės sistemos grandžių pažeidimus.

Apsaugos funkcijas žmogaus organizme vykdo daug organų bei sistemų. Oda, gleivinės, gleivinių sekretas bei mikroflora – pirmoji žmogaus organizmo apsaugos nuo aplinkos mikroorganizmų grandis. Prasiskverbus antigenai pro šią užtvartą, suaktyvėja nespecifinis imunitetas: fagocitinės ląstelės, komplemento sistema, vėliau sužadinantys specifinio imuniteto, ląstelinio ar humoralinio, atsaką. Sutrikus gerai sustyguotam apsaugos mechanizmui, ryškėja imuninės sistemos nepakankamumas – imunodeficitas. Imunodeficito būklė – tai grupė savarankiškų ligų ar lydinčių sindromų, kuriems būdingas imuninės sistemos nepakankamumas. Pagal imuninės sistemos sutrikimo priežastį skiriamas pirminis (įgimtas) ir antrinis (įgytas) imunodeficitas. Šiame straipsnyje apžvelgiamos antrinio imunodeficito būklės, nulemtos įvairių imunitetų poveikio, kurios nėra genetinių ydų rezultatas (1 lentelė).

ANTRINIAI IMUNINĖS SISTEMOS POKYČIAI PAGAL PRIEŽASTIS

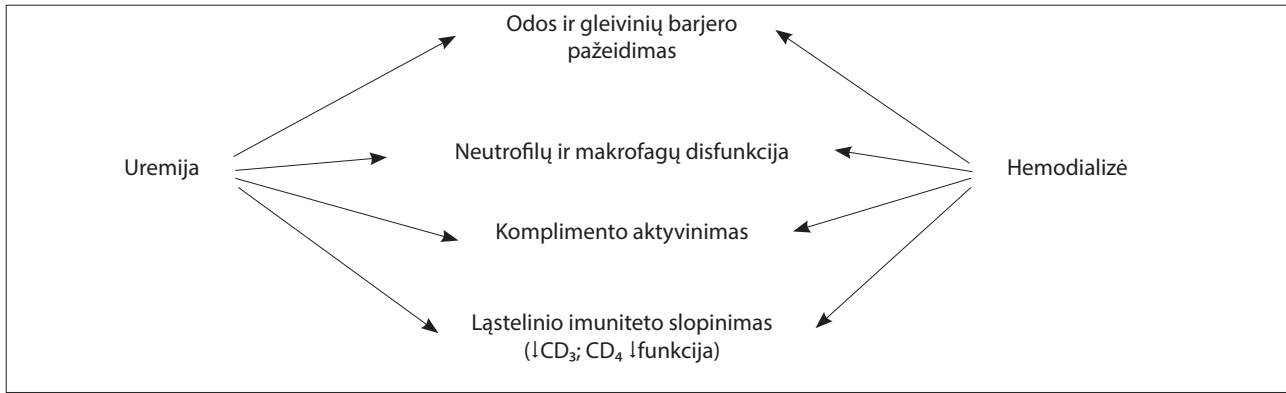
Senėjimas

Senėjant kinta daugelio organų bei sistemų veikla, ryškėja užkrūčio liaukos involiucija. Sulaukę brandaus amžiaus, žmonės dažniau ir sunkiau serga įvairiomis infekcinėmis, peršalimo ligomis, taip pat neretai diagnozuojamos ir limfoproliferacinės ligos. Infekcija yra ket-

virta pagal dažnumą vyresnių nei 65 metų asmenų mirties priežastis. Taigi su amžiumi susiję imuninės

1 lentelė. DAŽNIAUSIOS ANTRINIO IMUNODEFICITO PRIEŽASTYS

| Priežastis | Pavyzdžiai |
|--|---|
| Lėtinė infekcija | ŽIV, EBV, CMV infekcijos |
| Endokrininės ligos | Cukrinis diabetas |
| Onkologinės ligos | Kraujo sistemos vėžys |
| Jatrogeninė | Splenektomija, spindulinis gydymas, chemoterapija, imunosupresantų, vaistų nuo traukulių vartojimas |
| Baltymų netekimas | Nudegimas, viduriavimas, baltymų stokos enteropatija, kepenų ligos, nefrozinis sindromas |
| Fiziologinė | Nėštumas, kūdikystė |
| Senatviniai imuninės sistemos pokyčiai | Vyresni nei 65 metų žmonės |
| Kitos priežastys | Prasta mityba, stresas, didelis fizinis krūvis, besaikis alkoholio vartojimas, lėtinės ligos |
| Inkstų ligos | Inkstų funkcijos nepakankamumas, uremija, nefrozinis sindromas |
| Sisteminės ligos | Sisteminė raudonoji vilkligė, reumatoidinis artritas |



1 pav. IMUNITETO POKYČIAI SERGANT INKSTŲ NEPAKANKAMUMU BEI TAIKANT HEMODIALIZĘ

sistemos pokyčiai jau seniai domina tyrėjus bei mokslininkus. Dar 1968 metais M. Rowly su bendradarbiais pastebėjo, kad vyresnių tiriamųjų kraujyje randama mažiau natūralių antikūnų prieš salmonelės bakterijas, bet antikūnų prieš branduolio antigeną (ANA) titrai būna didesni. Vėliau šiuos pokyčius paaiškino kiti mokslininkai, nustatę, kad senėjant intensyveja interleukino (IL)-4 ir IL-6 gamyba. Jie stimuliuoja B limocitus ir šie gamina daugiau monokloninių imunoglobulinų bei autoantikūnų, skatina prasidėti sisteminės ir limfoproliferacines ligas. Dėl vyraujančių citotoksinių T limfocitų ir mažėjančios IL-2 gamybos pakinta antikūnų atsakas į antigeną, silpnėja organizmo apsauga nuo bakterijų, grybelių.

Metabolinės ligos

Sergant cukriniu diabetu sutrinka medžiagų apykaita, daugelio organų kraujotaka bei inervacija, blogėja jų funkcija. Metaboliniai pokyčiai paveikia ir imuninę sistemą – ypač nespecifinį imunitetą. Nustatyta, kad sergant cukriniu diabetu lėtėja fagocituojančių ląstelių chemotaksis bei baktericidinis aktyvumas, todėl silpnėja organizmo atsakas į patekusį antigeną. Kliniškai šie imuninės sistemos pokyčiai pasireiškia dažnomis grybelių ar bakterijų sukeltomis odos, kvėpavimo takų, žarnyno ar urogenitalinės sistemos infekcijomis.

Inkstų ligos

Sergant inkstų ligomis, pasireiškiančiomis nefroziniu sindromu, netenkama daugiau baltymų, aminorūgščių, mažėja B faktoriaus kiekis bei IgG gamyba. Dėl šių pokyčių sutinka komplimento sistemos aktyvinimas alternatyviuoju būdu, humoralinio imuniteto atakas į patekusį antigeną, todėl pacientai dažniau serga išplitusiomis bakterijų sukeltomis ligomis. Inkstų nepakankamumo atveju imuninę sistemą veikia ne tik pakitęs azotinių medžiagų pasišalinimas iš kraujo, bet ir hemodializė. Šie veiksniai pažeidžia odos ir gleivinių barjerą, slopina specifinį (T limfocitų) ir nespecifinį (fagocituojančių ląstelių, komplimento sistemos) atsaką (1 pav.).

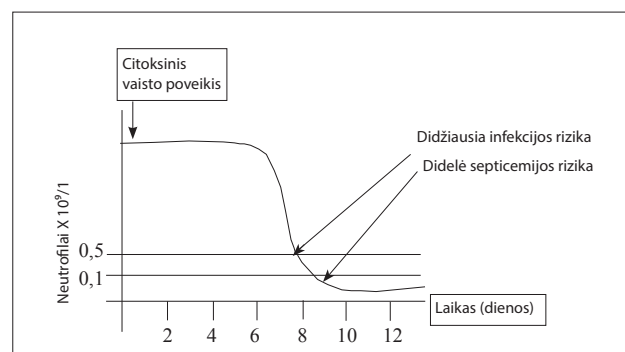
Kitos priežastys

Prasta, nevisavertė mityba lemia įvairiausių imuninės sistemos pokyčius. Kai kasdieniame maiste stinga

geležies, mažėja T limfocitų kiekis ir funkcija, silpnėja neutrofilų baktericidinis aktyvumas. Dėl A vitamino stokos kinta oda bei gleivinės, silpnėja jų apsauginė funkcija. Stokojant cinko, mažėja T limfocitų pagalbinių kiekis, silpnėja fagocitozė. Pasirinkus mažo kalorijų bei baltymų kiekio dietą, nusilpsta fagocitų chemotaksis bei baktericidinis aktyvumas, blogėja T limfocitų proliferacija bei funkcija. Pastaruoju metu nemaža dėmesio moksliniuose tyrimuose skiriama ir kofeino sukeltiems imuninės sistemos pokyčiams. Nustatyta, kad kasdien išgeriant daugiau kaip 3 puodelius stiprios kavos silpnėja chemotaksis, blogėja T limfocitų proliferacija, mažėja Th1 tipo limfocitų gamyba, gaminamų antikūnų kiekis. Dėl tokių pokyčių žmogus pasidaro neatsparus tiek virusams, tiek bakterijoms, tiek grybeliams.

Stresas ir padidėjęs imlumas infekcijoms – tai klasikinis derinys. Įrodyta, kad ilgalaikio streso sąlygomis gaminasi daugiau IL-1, kuris, veikdamas per neuroendokrininę sistemą, skatina gliukokortikosteroidų, natūraliųjų imunosupresantų, išsiskyrimą. Dėl to labiausiai nukenčia T limfocitų bei natūraliųjų limfocitų žudikų funkcija. 2001 metais JAV mokslininkų grupė, vadovaujama P. Uchakin, tyrė studentus atostogų bei egzaminų metu. Tyrėjai nustatė, kad dėl egzaminų sukulto streso, sumažėjo tiriamųjų ląstelinis imunitetas bei atsakas į skiepus.

Jau tapo įprasta, kad gydytojai savo pacientams rekomenduoja *sportą* kaip veiksmingą apsaugos nuo dažnų peršalimų priemonę. Iš tiesų nuolatinis saikus fizinis krūvis skatina imuninės sistemos aktyvumą. Tačiau mokslininkai įrodė ir priešingą sporto poveikį žmogaus imunitetui. Ištyrę grupę sportininkų tyrėjai nustatė, kad didėjant treniruočių intensyvumui bei



2 pav. NEUTROFILŲ KIEKIO KITIMAS PO CHEMOTERAPIJOS IR SAŠAJA SU INFEKCIJŲ

2 lentelė. ŽIV SUKELIAMI IMUNINIAI POKYČIAI

| Ląstelė | Yda |
|-------------------------------------|---|
| CD4 | ↓skaičius ↓kolonijų formavimas ↓IL-2 gamyba |
| CD8 | ↓aktyvumas ↑HLA-DR+ |
| B limfocitai | ↓savaiminė Ig gamyba ↓atsakas į stimuliavimą ↓specifinis Ak atsakas |
| Dendritinės ląstelės | ↓fagocitozė ↓T limfocitų stimuliavimas |
| Natūraliosios ląstelės žudikės (NK) | ↓fagocitozė ↓T limfocitų stimuliavimas ↓MHC II klasės ląstelių raiška |
| Polimorfonuklearinės ląstelės | ↓chemotaksis ↓baktericidinis aktyvumas |

daugėjant varžybų, imuninė sistema silpsta, didėja infekcinių ligų rizika.

Didelių traumų, operacijų ar nudegimų atvejais imunitetas silpnėja dėl dviejų pagrindinių priežasčių: baltymų netekimo ir hormonų poveikio. Pirmoji į sužalotų audinių sukeltą stresą sureagoja neuroendokrininė sistema: ji skatina išsiskirti hormonus ir uždegimo mediatorius. Išsiskyrusių fiziologiškai veiklių medžiagų veikiamą suaktyvėja komplemento sistema, lėtėja fagocitozė bei chemotaksis, mažėja T limfocitų pagalbininkų kiekis ir funkcija (žymiausi pokyčiai pastebimi 2–4 parą po traumos). Humoralinio imuniteto funkcija sutrinka tik tada, kai sužalojimai labai dideli. Tačiau derėtų turėti galvoje, kad skausmui malšinti vartojami anestetikai slopina B limfocitų funkciją.

Neretai imunodeficitą lemia ir jatrogeninės priežastys. Gydant tam tikras ligas ir grėsmingoms organizmo reakcijoms slopinti būtini vaistai ar gydymo metodai, veikiantys imuninę sistemą, slopinantys apsaugos mechanizmus.

Dažniausi atvejai, kai nuslopinama žmogaus imuninė sistema:

- jonizuojančiosios spinduliuotės poveikis;
- ultravioletinių B (UVB) spindulių poveikis;
- transplantato atmetimo reakcijos gydymas;
- navikinių ir autoimuninių ligų gydymas.

Viena dažniausių nepageidaujamų reakcijų onkologijoje – neutropenija, atsirandanti dėl granulocitų gamybos slopinimo kaulų čiulpuose. Klinikinė išraiš-

ka tiesiogiai priklauso nuo neutrofilų kiekio kraujyje (2 pav.), dažniausiai pasireiškia bakterijų bei grybelių sukeltomis infekcinėmis ligomis.

Lėtinės infekcijos

Žmogaus imunodeficito viruso infekcija – klasikinis antrinio imunodeficito pavyzdys. ŽIV pažeidžia visas imuninės sistemos grandis. Šis retrovirusas, užkrėtęs T limfocitus, makrofagus, dendritines ląsteles, sukelia ryškius imuniteto pokyčius žmogaus organizme (2 lentelė), kurie vėliau pasireiškia įgytu imuniteto nepakankamumo sindromu (AIDS).

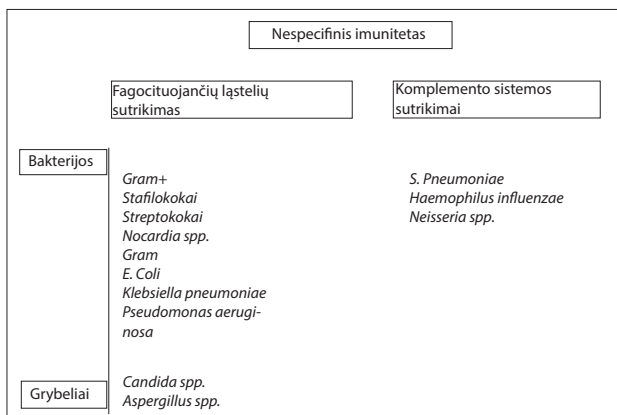
ANTRINIO IMUNODEFICITO KLINIKINIAI POŽYMAI

Antrinio imunodeficito klinikiniai požymiai dažnai persipina su pagrindinės ligos simptomais. Įgytas imuninės sistemos nepakankamumas kliniškai pasireiškia kartotinėmis, paprastai sunkios eigos, netipinių sukėlėjų sukeltomis infekcinėmis ligomis. Infekcijos pobūdis, sunkumas, sukėlėjų rūšis priklauso nuo to, kokia imuninės sistemos grandis pažeista (3 a, b pav.).

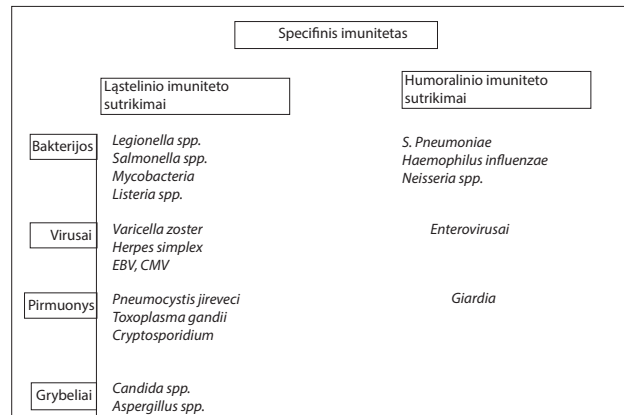
Pakitus fagocituojančių ląstelių kiekiui ar funkcijai, sutrikus komplemento sistemos veiklai, pacientus dažniausiai vargina lokali bakterinė infekcija.

T limfocitų veiklos sutrikimai kliniškai pasireiškia virusinėmis, grybelių sukeltomis infekcinėmis ligomis. Kai yra antrinis ląstelinis imunodeficitas, dažnai ir sunkiai sergama gripu, neretai diagnozuojama tuberkuliozė. Sunkios sisteminės bakterinės infekcijos būdingos humoralinio imuniteto nepakankamumui (3 b pav.).

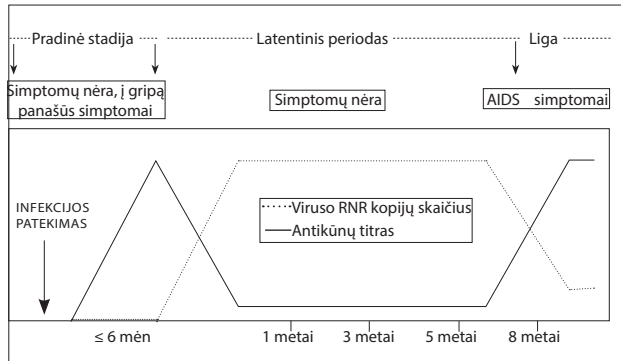
Žmogaus imunodeficito virusas, kurio sukeltą infekciją Pasaulio sveikatos organizacija pavadino pirma ir vienintele pandemija žmonijos istorijoje, organizme laikosi ilgą laiką ir užkrečia vis naujas ląsteles, bet nesukelia klinikinių simptomų. AIDS požymiai dažniausiai išryškėja prabėgus vidutiniškai 8 metams nuo užsikrėtimo (4 pav.). Be to, antikūnų prieš ŽIV kraujyje nustatoma ne anksčiau kaip nuo 6 mėnesių po užsikrėtimo. Tai pasunkina ankstyvą šios ligos diagnostiką ir profilaktiką. Klinikinė išraiška tiesiogiai priklauso nuo ligos trukmės bei T limfocitų pagalbininkų (CD₄) kiekio (3 lentelė).



3 a pav. DAŽNIAUSI INFEKCIJŲ SUKĖLĖJAI SUTRIKUS NESPECIFINIAM IMUNITETUI



3 b pav. DAŽNIAUSI INFEKCIJŲ SUKĖLĖJAI SUTRIKUS NESPECIFINIAM IMUNITETUI



4 pav. ŽIV infekcijos klinikinė eiga

ANTRINIO IMUNODEFICITO DIAGNOSTIKA

Įgyto imuninės sistemos nepakankamumo klinika būna persipynusi su jį lėmusios ligos požymiais, tad gana sunku ligas laiku įtarti ir diagnozuoti.

Medicinos literatūroje pateikiami klinikiniai imunodeficito požymiai, padedantys anksti įtarti šią patologiją:

Vienas susirgimas per metus

- osteomielitu;
- meningitu;
- sepsiniu artritu.

Du susirgimai per metus

- pneumonija;
- sepsiu.

Kartotiniai susirgimai

- sinusitu;
- bronchitu;
- otitu.

Įtarus įgytą imuninės sistemos nepakankamumą, būtina pacientą siųsti pas alergologą-klinikinį imunologą. Imunodeficito diagnozė patvirtinama atlikus specialiuosius tyrimus, kurių pasirinkimas priklauso nuo pažeistos imuninės sistemos dalies (5 pav.).

GYDYMAS IR PROFILAKTIKA

Antrinio imunodeficito gydymo sėkmė neatsiejama nuo pašalinimo pagrindinės ligos ar priežasties, sukėlusios imuninės sistemos pažeidimą. Svarbu užtikrinti, kad paciento mityba būtų visavertė (4 lentelė), kontroliuoti homeostazę.

Nudegusiems ar dideles traumas patyrusiems pacientams gydyti, pakankamam imuninės sistemos atsakui palaikyti būtina tinkama homeostazės kontrolė, efektyvus skausmo malšinimas, žuvusių audinių pašalinimas. Svarbu, kad mityboje pakaktų vitaminų, mikroelementų, aminorūgščių (arginino, omega-3, omega-6 riebalų rūgščių).

Nustačius IgG klasės antikūnų stoką, taikomas pakeičiamasis gydymas intraveniniu imunoglobulinu. Jo vartojimo trukmė priklauso nuo pagrindinės ligos, taip pat nuo imunodeficito klinikinės raiškos. Lėtine limfocitopenija sergantiems pacientams, kurie bent kartą buvo susirgę sunkia bakterine liga, intraveninį imunoglobuliną rekomenduojama vartoti nuolat. Po kaulų čiulpų transplantacijos asmenys, kurių kraujyje sumažėjęs IgG poklasių kiekis, intraveniniu imunoglobulinu gydomi vienerius metus. Įpras-

3 lentelė. AIDS KLINIKINIAI POŽYMIAI PAGAL T LIMFOCITŲ PAGALBININKŲ KIEKĮ

| CD4 ląstelių/mm ³ | Sukėlėjai | Klinika |
|------------------------------|---|--|
| Bet koks kiekis | <i>Molluscum contagiosum</i> <i>Herpes simplex</i> <i>Herpes zooster</i> <i>Candida</i> Inkapsuliuotos bakterijos | Odos pažeidimai Sinusitas, ezofagitas Vaginitas Pneumonija |
| ≤ 50 | EBV TBC Žmogaus papilomos virusas | Burnos leukoplakija, limfoma Pneumonija Gimdos kaklelio gleivinės dizplazija |
| ≤ 200 | <i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Cryptosporidium</i> <i>Shigella, salmonella</i> TBC | Pneumonija Encefalitas Gastroenteritas Dizenterija, bakteremija |
| ≤ 100 | <i>Herpes simplex</i> <i>Herpes zooster</i> CMW <i>Histoplazma</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> | Ezofagitas Odos pažeidimas retinitas, kolitas Pneumonija Meningitas |

ta šių vaistų dozė – 400 mg/kg kartą per mėnesį. Taip gydant būtina turėti omenyje šiuos dalykus:

- Imunoglobulinai apie 3 mėnesius po infuzijos gali slopinti gyvųjų skiepų nuo raupų, raudonukės, vėjaraupių, kiaulytės ir kitų ligų veiksmingumą.
- Po imunoglobulinų infuzijos laikinai padaugėja antikūnų, todėl tiriant kraują gali būti nustatomos klaidingai teigiamos įvairios serologinės reakcijos.
- Intraveninio imunoglobulino tirpalo negalima maišyti su jokiais vaistais, nes, pakitus elektrolitų koncentracijai ar tirpalo pH, galima baltymų denatūracija.

Išsami anamnezė

Objektyvus tyrimas

Fagocituojančių ląstelių tyrimas:

- BKT – granulocitai (kiekis, morfologija)
- NBT – tetrazolio nitromėlynojo redukcijos mėginys

Komplemento sistemos tyrimai:

- Komplemento komponentų nustatymas kraujo serume (C₃; C₄; C₁ esterazės inhibitorius, CH₅₀)

Humoralinio imuniteto tyrimai:

- y globulinų kiekis
- Ig G, A, M, E
- IgG poklasiai (IgG₁; IgG₂; IgG₃; IgG₄)
- Antikūnų atsakas (titro kitimai) į vakcinų antigenus

Ląstelinio imuniteto tyrimai:

- BKV – limfocitų kiekis
- Limfocitų fenotipavimas (imunograma) (CD₃; CD₄; CD₈; CD₄/CD₈; CD₁₆)
- Odos mėginiai su *Trichophyton*, *Candida*, epideminio parotito ar kitomis vakcinomis vėlyvoms hipererginėms reakcijoms nustatyti
- Limfocitų stimuliavimo mėginys

5 pav. ANTRINIO IMUNODEFICITO DIAGNOSTIKOS ALGORITMAS

4 lentelė. IMUNINEI SISTEMAI SVARBŪS MIKROELEMENTAI

| Mitybos elementas | Reikšmė imuninei sistemai | Maisto šaltiniai |
|-------------------|--|--|
| C vitaminas | Aktyvina fagocituojančias ląsteles | Erškėtuogės, kiviai, citrusiniai vaisiai, petražolės, kopūstai |
| A provitaminas | Stiprina gleivinių apsaugą | Morkos |
| Cinkas | Aktyvina užkrūčio liauką, imuninių ląstelių gamybą | Žuvis, džiovinti vaisiai, daržovės |
| Varis | Stimuliuoja kvėpavimo takų apsauginius mechanizmus | Raguočių kepenys, žuvis, soja, migdolai, abrikosai, avižos |
| Geležis | Mažina organizmo jautrumą infekcijoms | Kepenys, mėsa, žali žirneliai |
| Bromelinas | Aktyvina makrofagus | Ananasai |

5 lentelė. PREPARATŲ, STIMULIUOJANČIŲ IMUNINĘ SISTEMĄ, SUDĖTIS

| | |
|-----------|---|
| Ribomunyl | <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus Depyogenes</i> <i>Haemophilus influenzae</i> |
| Luivac | <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus mitis</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> |

Jei sutrikusi apsauginė gleivinių funkcija, antikūnų gamyba, rekomenduojami imuninę sistemą stimuliuojantys preparatai, pagaminti iš dažniausių bakterijų lizato, kurie skatina specifinių IgM, IgG poklasių bei IgA klasės antikūnų gamybą (5 lentelė).

Sutrikusiam nespecifiniam imunitetui gydyti, kai stinga fagocituojančių ląstelių, rekomenduojami kolonijas stimuliuojantys vaistai.

Deja, jei imuninės sistemos nepakankamumą sukėlusį priežastis nebuvo pašalinta, sutrikimas lydi pacientą visą likusį laiką. Tokiu atveju svarbu paaiškinti, kaip atpažinti pirmuosius infekcijos požymius, partarti susirgus laiku kreiptis į gydytoją, rekomenduoti profilaktikos priemones, saugančias nuo dažniausių ligų. Viena svarbiausių profilaktikos priemonių, padedančių išvengti sunkių, gyvybei pavojingų ligų, yra skiepėjimas. Jis rekomenduojamas:

- vyresniems nei 65 metų žmonėms;
- ligoniams, sergantiems lėtinėmis ligomis, cukriniu diabetu, navikais, ŽIV infekcija;

LITERATŪRA

1. Carroll MC, Prodeus AP. Linkages of innate and adaptive immunity. *Curr Opin Immunol* 1998;10(1):36-40.
2. Volanakis JE, Frank MM, eds. The human complement system in health and disease. New York: Marcel Dekker, 1998:409-638.
3. Aspinall R: Age-related changes in the function of T cells. *Microsc Res Tech* 2003, 62:508-513.
4. Krabbe KS, Pedersen M, Brunnsgaard H: Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol* 2004, 39:687-699.
5. Aspinall R: Longevity and the immune response. *Biogerontology* 2000, 1:273-278.
6. Dylewski KP, Sheridan R L. Practical guidelines for nutritional management of burn injury and recovery. *Burns* 2006, 32:1-11.

- po blužnies pašalinimo;
- sveikatos apsaugos darbuotojams.

Skiepyti rekomenduojama meningo- ir pneumo- koką, A ir B hepatito bei influencos virusus veikiančiais skiepiais. Influencos viruso sukeltai infekcijai skiriama daugiausia dėmesio, nes sunkių ar net mirtinų gripo atvejų grėsmingai daugėja.

Kasmet nuo gripo rekomenduojama skiepyti didžiausios rizikos grupei priklausančius asmenis:

- vyresnius nei 65 metų amžiaus;
- sergančius lėtinėmis plaučių, širdies, inkstų ligomis, cukriniu diabetu, turintiems imuninės sistemos sutrikimų;
- sveikatos apsaugos ir socialinius darbuotojus.

Tinkamiausias laikas skiepyti – spalio ir lapkričio mėnesiai, nors galima ir per visą sezoną.

Taigi įgytas imuninės sistemos nepakankamumas gali būti gydomas ar kontroliuojamas taikant kompleksinį gydymą, gydytojui ir pacientui suvienijus pastangas.

SECONDARY IMMUNODEFICIENCIES IN CLINICAL PRACTICE

ALGIRDA KRISIUKĖNIENĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: secondary immunodeficiencies, AIDS, specific immunity, non specific immunity.

Summary. Secondary immunodeficiencies are defects in the immune function arising from non-genetic factors such as infections, non infectious diseases, therapeutic interventions (iatrogenic) or environmental impacts. These are not inherited and they are alleviated once the causative factor is removed. There are several most frequent causes of secondary immunodeficiency. Infection with bacterial, viruses, protozoa, helminths and fungal have been shown to cause immunosuppression. Most prominent among infections is acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Secondary immunodeficiencies are also seen in malignancies. B cell deficiencies have been detected in multiple myeloma, Waldenstrom's macroglobulinemia, chronic lymphocytic leukemia. Hodgkin's disease and advanced solid tumors are associated with impaired T cell functions. Most chemotherapeutic agents used for treatment of malignancies are also immunosuppressive. Other conditions in which secondary immunodeficiencies occur are diabetes mellitus, protein calorie malnutrition, burns, rheumatoid arthritis, renal diseases, etc. Different causes affect different components of the immune system.

PLAUČIŲ IMUNOHISTOCHEMINIAI POKYČIAI SERGANT LĒTINE OBSTRUKCINE PLAUČIŲ LIGA IR ASTMA

ASTA JANUŠKEVIČIŪTĖ

KMU PULMONOLOGIJOS IR IMUNOLOGIJOS KLINIKA

Reikšminiai žodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL), astma, imunohistochemija, patogenezė.

Santrauka. Astma ir lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – lėtinės, obstrukcinės kvėpavimo takų uždegimo ligos, kurios skiriasi savo klinika bei patogeneze. Astmos bei LOPL patogenezėje dalyvauja daug ląstelių. Imunohistocheminiais metodais nustatomas padidėjęs neutrofilų, makrofagų bei CD8+ T limfocitų kiekis LOPL atvejais ir padidėjęs eozinofilų, putliųjų ląstelių, CD4+ T limfocitų kiekis bronchų astmos atvejais.

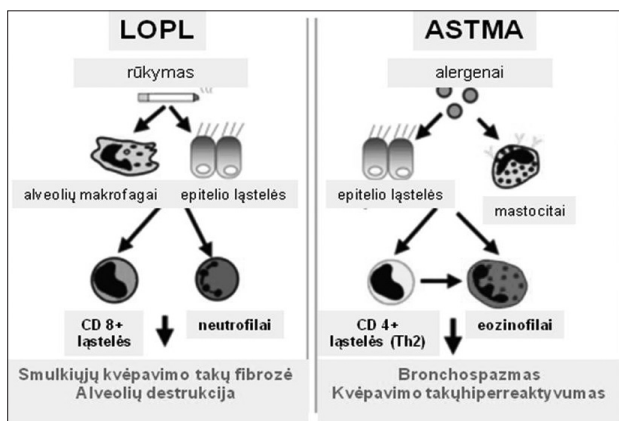
Astma ir lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – lėtinės, obstrukcinės kvėpavimo takų uždegimo ligos, kurios skiriasi savo klinika bei patogeneze (1 pav). Šių ligų patogenezėje dalyvauja įvairios imuninės ląstelės, jų išskiriami mediatoriai ir adhezijos molekulės, kurias nustatyti padeda imuniniai tyrimai, vienas iš jų – imunohistocheminis.

Imunohistocheminis tyrimas – tai antigenų nustatymas ligonio audiniuose ar skysčiuose, kai naudojant fermentus ir fermentų kompleksus bespalviai chromogenai paverčiami spalvotais junginiais. Tyrimo pavadinimas sudarytas iš dviejų dalių: *imuno* – rodo, kad tiriant naudojami antikūnai, *histo* – reiškia audinį (skirtingai nuo imunocitocheminių tyrimų, kuriais tiriamos tik ląstelės, o ne audinys), kuriame ieškoma įvairių antigenų. Klinikinėje praktikoje imunohistocheminiai tyrimai dažniausiai taikomi diagnozuojant navikus. LOPL ir astmos atvejais imunohistocheminiai tyrimai atliekami siekiant suvokti

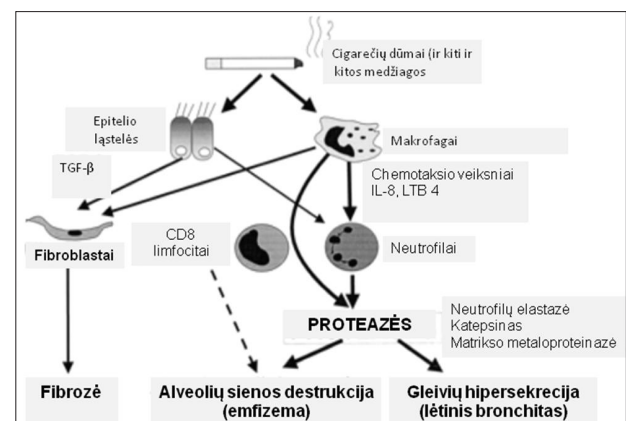
patogenezę, ieškant ligos sunkumo kriterijų, vertinant gydymo veiksmingumą.

LOPL PATOGENEZĖ

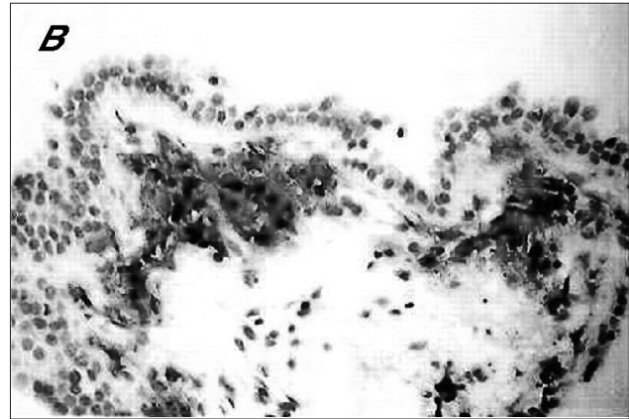
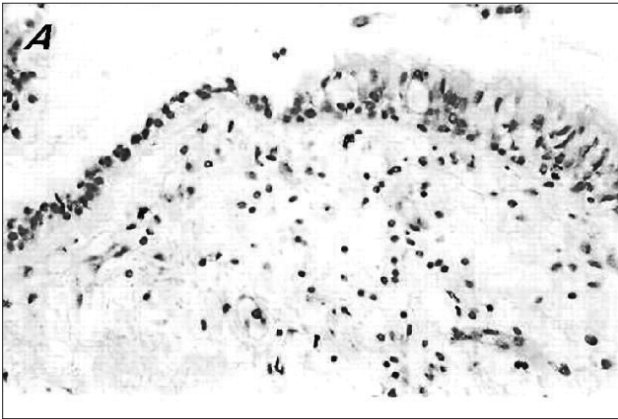
Sergant LOPL, kvėpavimo takų uždegimą dažniausiai sąlygoja rūkymas, kvėpavimo takų nepraeinamumas yra lėtinis, progresuojantis, silpniau reaguojama į inhaliuojamuosius vaistus. Dėl lėtinio kvėpavimo takų uždegimo ar provokuojančių veiksnių bronchų gleivinę ir pogleivį infiltruoja uždegimo ląstelės (makrofagai, CD8 T limfocitai, neutrofilai, eozinofilai). Pažeidžiamos visos kvėpavimo takų epitelio ląstelės: virpamosios – sutrinka mukociliarinis klirensas; taurinės – sutrinka sekretinė epitelio funkcija, sustiprėja sekrecija, atsiranda bronchų sekreto sąstovis, reologinių sekreto pokyčių; pamatinės – sutrinka regeneracija. Uždegimo ląstelių išskiriami mediatoriai skatina virpamojo epitelio metaplaziją į daugiasluoksnį plokščiąjį epitelį, esant ląstelių pažeidimui bei sekreto reologinių



1 pav. LOPL IR ASTMOS PATOGENEZĖS SKIRTUMAI



2 pav. LOPL PATOGENEZĖ



4 pav. NEUTROFILŲ ELASTAZĖ, NUSTATYTA IMUNOHISTOCHEMINIU METODU, STABILIA ASTMA SERGANČIO LIGONIO PLAUČIŲ AUDINYJE (A) BEI ASTMAI PAŪMĖJUS (B)

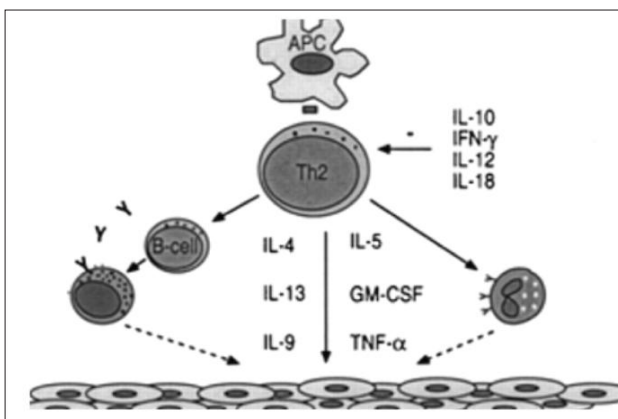
savybių pokyčiams kvėpavimo takuose telkiasi bakterijos. Dėl uždegimo ląstelių ir mikroorganizmų išskiriamų proteazių bei aktyviųjų deguonies junginių sutrinka proteazių ir antiproteazių bei oksidantų ir antioksidantų pusiausvyra, irsta jungiamasis kvėpavimo takų ir plaučių parenchimos audinys. Uždegimo ląstelių išskiriamos biologiškai aktyvios medžiagos (histaminas, leukotrienai ir kitos) bei dengiamojo epitelio pažeidimas lemia bronchų hiperreaktyvumą ir spazmą. Ligai užsitęsus, išryškėja gleivinės hiperplazija, bronchų lygiųjų raumenų hipertrofija, struktūrinių ir funkcinių smulkiųjų bronchų pokyčių (deformacija, sklerozė, obturacija, ekspiracinis bronchų kolapsas bei kt.) ir plaučių parenchimos pokyčių (emfizema, fibrozė, surfaktanto sintezės sutrikimas) (2 pav).

Uždegimo ląstelės ir jų išskiriamos medžiagos

- *Neutrofilai.* Skrepliuose, alveolių ir bronchų išplovose (BAL skystyje) bei LOPL sergančio žmogaus plaučių audinio parenchimoje nustatomas padidėjęs aktyvių neutrofilų kiekis. Jie išskiria serino proteazes: neutrofilų elastazę, katepsiną G, proteinazę 3 bei matrikso metaloproteinazes (MMP)-8 ir -9, kurios skatina alveolių destrukciją. Nustatyta, kad yra tiesioginė sąsaja tarp neutrofilų kiekio biopsinėje medžiagoje bei indukuotuose skrepliuose ir LOPL sunkumo (Di Stefano ir kt., 1998) bei plaučių funkcijos prastėjimo (Stanescu ir kt., 1996). Neutrofilų išskiriamos serino proteazės bei oksidantai žaloja plaučių audinį, nors tiesioginio ryšio tarp neutrofilų kiekio ir alveolių destrukcijos nėra nustatyta (Fin-

kelstein ir kt., 1995). Kvėpavimo takų neutrofilija susijusi su gleivių hipersekrecija sergant lėtiniu bronchitu. Serino proteazės (neutrofilų elastazė, katepsinas G bei MMP-3) stimuliuoja gleives išskiriančias liaukas (Witko-Sarsat ir kt., 1999).

- *Makrofagai.* Makrofagai – svarbiausios ląstelės LOPL patofiziologijoje (Barnes, 2004). LOPL ligonių kvėpavimo takuose, plaučių parenchimoje, alveolių ir bronchų išplovose bei skrepliuose makrofagų kiekis padidėja nuo penkių iki dešimties kartų, palyginti su sveikais asmenimis. Morfometrines makrofagų kiekio plaučių audinyje analizės duomenimis esant plaučių emfizemai, palyginti su rūkančiais asmenimis, makrofagų parenchimoje padaugėja dvidešimt penkis kartus (Retamales ir kt., 2001) ir jie telkiasi alveolių sienos destrukcijos vietose (Finkelstein ir kt., 1995; Meshi ir kt., 2002). Nustatyta, jog yra tiesioginis ryšys tarp makrofagų kiekio ir LOPL sunkumo (Di Stefano ir kt., 1998). Cigarečių dūmuose esančios medžiagos suaktyvina makrofagus, kurie išskiria uždegimo mediatorius: MMP-2, MMP-9, MMP-12, katepsiną K, L ir S (Punturieri ir kt., 2000; Russell ir kt., 2002). Sergant LOPL, alveolių makrofagai išskiria daugiau uždegimo mediatorių, palyginti su rūkančiais, bet LOPL nesergančiais asmenimis (Russell ir kt., 2002). LOPL atveju vyraujanti makrofagų išskiriama proteazė yra MMP-9, o daugelio uždegimo mediatorių makrofaguose išsiskyrimą reguliuoja transkripcijos faktorius NF-B (Di Stefano ir kt., 2002; Caramori ir kt., 2003).
- *T limfocitai.* Sergant LOPL, plaučių parenchimoje ir centriniuose bei periferiniuose kvėpavimo takuose padaugėja T limfocitų – labiau CD8+ nei CD4+ ląstelių (Finkelstein ir kt., 1995; O’Shaughnessy ir kt., 1997; Saetta ir kt., 1999; Majo ir kt., 2001; Retamales ir kt., 2001). Pastebėta tiesioginė sąsaja tarp T limfocitų kiekio, alveolių destrukcijos bei kvėpavimo takų obstrukcijos laipsnio. Be to, nustatyta, kad padidėja absoliutusis CD4+ T ląstelių skaičius. CD8+ ląstelės geba sukelti citolizę bei alveolių epitelio ląstelių apoptozę, išskirdamos granimą-B ir tumoro nekrozės veiksnį (TNF)-α. Yra nustatyta sąsaja tarp CD8+ ląstelių kiekio ir alveolių ląstelių apoptozės esant emfizemai (Majo ir kt., 2001).



3 pav. CITOKINAI ASTMOS PATOGENEZĖJE

1 lentelė. CITOKINŲ FUNKCIJOS

| Limfokinai | Uždegimo | Slopinantieji citokinai | Augimo faktoriai |
|------------|---|--|---|
| IL-2 | T ląstelių augimas ir diferenciacija | IL-1 | Adhezija prie endotelio; eozinofilų kaupimasis |
| IL-3 | Eozinofilija in vivo | <i>in vivo</i> | |
| IL-4 | Eozinofilų augimas ↑ Th ₂ ląstelių; Th ₁ ląstelių; IgE ↑ | Augimo faktorius Th ₂ ląstelėms | IL-10 |
| IL-5 | Eozinofilų brendimas | B ląstelių augimo faktorius; | Eozinofilų gyvavimo laikas ↓ Th1 ir Th2 ląstelės ↓ Monocitų/macrofagų aktyvinimas; B ląstelių, makrofagų augimas ↓ BHR ↓ |
| | Apoptozė ↓ Th2 ląstelių ↓ BHR | T ląstelių ir epitelio ląstelių aktyvinimas | IFN-γ |
| IL-13 | Eozinofilų aktyvinimas | BHR | Eozinofilų antplūdis patekus alergenui |
| | Apoptozė IgE ↓ | Epitelio, endotelio ląstelių, monocitų/makrofagų aktyvinimas | Th2 ląstelės ↓ Endotelio ir epitelio ląstelių, alveolių makrofagų/monocitų aktyvinimas |
| IL-15 | T ląstelių augimas ir diferenciacija | IL-6 | IgE ↓ BHR ↓ |
| IL-16 | Eozinofilų migracija | T ląstelių augimo faktorius | IL-18 |
| | Augimo faktorius ir T ląstelių (CD4+) chemotaksis | B ląstelių augimo faktorius | per IFN-γ atspalaidavimas ↓ IFN-γ išsiskyrimas iš Th ₁ ląstelių |
| IL-17 | T ląstelių proliferacija | IL-11 | NK ląstelių, monocitų aktyvinimas |
| | Epitelio, endotelio ląstelių ir fibroblastų aktyvinimas | BHR | IgE ↓ |
| | | GM-CSF | |
| | | Eozinofilų apoptozė ir aktyvinimas; leukotrienų atspalaidavimo skatinimas | |
| | | Hemopoetinių ląstelių proliferacija ir brendimas; endotelio ląstelių migracija | |
| | | BHR | |

IL – interleukinas; TNF – tumoro nekrozės faktorius; GM-CSF – granulocitų makrofagų kolonijas stimuliuojantis veiksnys; IFN – interferonas; PDGF – trombocitų augimo faktorius; Th ląstelės – T limfocitai; BHR – bronchų hiperreaktyvumas; ASM – kvėpavimo takų raumeninės ląstelės.

- Eozinofilai. Šių ląstelių radimas biopsinėje medžiagoje LOPL atveju – galimo gero atsako į gydymą kortikosteroidais prognozės rodiklis, ir verčia susimąstyti, ar kartu nėra kitos ligos – astmos. Eozinofilų kiekio padidėjimas pastebimas ir LOPL paūmėjus (Saetta ir kt., 1996).
- Epitelio ląstelės. Epitelio ląstelės, aktyvuotos cigarečių dūmuose esančių medžiagų, gamina uždegimo mediatorius: TNF-α, interleukiną (IL)-1β, granulocitų makrofagų – kolonijas stimuliuojantį veiksnį (GM-CSF) ir IL-8. Smulkiųjų kvėpavimo takų epitelio ląstelės gali būti svarbus transformuojančio augimo veiksnio (TGF)-β šaltinis, kuris sukelia lokalią fibrozę.

ASTMOS PATOGENEZĖ

Astma – tai lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, kuriai būdingas suaktyvėjusių eozinofilų, putliųjų ląstelių, Th2 CD4+ limfocitų, kartais ir neutrofilų (dažniau paūmėjimų metu) kaupimasis alveolių kapiliaruose, intersticiniame audinyje, alveolėse. Ja sergant vyrauja citokinai IL-4, IL-5, IL-13 (3 pav.). Dėl uždegimo padidėja bronchų reaktyvumas įvairiems dirgikliams, ryškėja išplitusi, įvairaus laipsnio, dažniausiai grįžtamoji (epizodinė) kvėpavimo takų obstrukcija, kliniškai pasireiškianti dusulio ar kosulio priepuoliais, praeinanti savaime arba gydant.

Tiriant astmos ligonių plaučių audinio biopsinę medžiagą, nustatomas padidėjęs kiekis įvairių mediatorių:

- Th₂ ląstelių išskiriamų citokinų: IL-4, 5, 9 ir 13;
- prouždegimo citokinų: TNF-α ir IL-1β;

- chemokinų: RANTES (angl. *regulated on activation normal T-cell expressed and secreted*), eotaksinų ir monocitų chemotaksio baltymų (MCP)-1;
- augimo faktoriaus (TGF-α, epidermio augimo faktoriaus) (1 lentelė).

Paūmėjimo metu eozinofilų ir neutrofilų padaugėja kvėpavimo takų gleivinėje. Eozinofilai ir makrofagai išskiria mediatorius – histaminą ir cisteinilo leukotrieną (cys-LTs), kurie sukelia bronchospazmą, kvėpavimo takų edemą bei gleivių hipersekreciją. Sunkios astmos atvejais imunohistocheminiais plaučių audinio tyrimais nustatomas didelis kiekis eozinofilų ir netgi dar didesnis – neutrofilų bei jų išskiriamų mediatorių (Qiu Y. ir kt.; 2007) (4 pav.).

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHANGES IN COPD AND ASTHMA

ASTA JANUŠKEVIČIŪTĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, asthma, immunohistochemistry, pathogenesis.

Summary. Asthma and COPD (chronic obstructive pulmonary disease) are two different inflammatory disorders of the lungs. Many cells are involved in the inflammatory response in asthma and, among these, CD4+ lymphocytes, mast cells and eosinophils are thought to play a crucial role. In COPD, the poorly reversible airflow limitation is associated with an abnormal inflammatory response of the lungs to noxious particles or gases [2]. This chronic inflammation is characterized by an increased number of CD8+ T-lymphocytes and macrophages in the lung tissue and neutrophils in the airway lumen.

Literatūros šaltiniai – redakcijoje (iš viso 17).

PAGALBA METANTIEMS RŪKYTI IR MEDIKAMENTINIS PRIKLAUSOMYBĖS NUO TABAKO GYDYMAS

DR. AURELIJUS VERYGA

KMU PROFILAKTINĖS MEDICINOS KATEDRA

Reikšminiai žodžiai: rūkymas, priklausomybės nuo tabako gydymas, farmakoterapija.

Santrauka. Priklausomybė nuo tabako yra lėtinė atsinaujinanti liga, kurią įveikti be pagalbos pajėgia tik maža dalis rūkalių, absoliučiai daugumai reikalingas gydymas. Pagalba metantiems rūkyti – vienas iš veiksmingiausių būdų, leidžiančių sumažinti mirčių nuo tabako sukeltų ligų. Kiekvienas gydytojas, nesugaišęs daug laiko, gali padėti rūkantiems pacientams pagal minimalaus poveikio principus. Įrodyta, kad vien gydytojo patarimas padidina metimo rūkyti sėkmės tikimybę. Tinkamai atlikus diagnostiką, pacientams gali būti taikomas medikamentinis priklausomybės nuo tabako gydymas. Vaistinių preparatų pirmiausia tiktų skirti pacientams, turintiems stiprią fizinę priklausomybę nuo nikotino. Nikotinas, pats savaime psichiką veikianti ir priklausomybę sukelianti medžiaga, gali būti sėkmingai naudojamas priklausomybei nuo tabako gydyti. Kartu su pakeičiamuoju gydymu nikotino produktais arba atskirai gali būti skiriama vartoti bupropiono.

Didžiojoje Britanijoje ir Jungtinėse Amerikos Valstijose priklausomybės nuo tabako gydymo rekomendacijos reguliariai atnaujinamos, o Didžioji Britanija bei kai kurios kitos pasaulio šalys kompensuoja priklausomybės nuo tabako gydymą. Tuo tarpu Lietuvoje priklausomybės nuo tabako gydymas merdėja ir kvalifikuotas pagalbos teikimas – labiau išimtis, o ne taisyklė.

20 a. pradžioje tabako rūkymas buvo labiausiai paplitusi priklausomybės liga, Tarptautinėje ligų klasifikacijoje TLK-10 klasifikuojama šifru F-17 – psichikos ir elgesio sutrikimai vartojant tabaką. Šios rūšies narkomanija nulemia daugiau sveikatos problemų ir priešlaikinių mirčių negu visos kitos legalios ir nelegalios narkotinės medžiagos kartu. Pasaulyje plintantis tabako vartojimas skatina sergamumo tabako sukeltomis ligomis ir mirštamumo nuo jų didėjimą. Pasaulio banko duomenimis, rūko maždaug trečdalis suaugusių planetos žmonių, t. y. apie 1,2 mlrd. Rūkymas jau dabar yra 4,9 mln. mirčių kasmet ir vienos iš 10 mirčių priežastis. Kiekvieną dieną pasaulyje nuo tabako sukeltų ligų miršta daugiau kaip 13 tūkst. gyventojų. Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, nekontroliuojamas rūkymo plitimas pasaulyje gali lemti, jog iki 2030 m. mirčių nuo tabako sukeltų ligų padaugės iki 10 mln. per metus, o bendrasis tabako aukų skaičius per artimiausius 50 metų pasieks pusę milijardo. Kartu su AIDS tabako vartojimas viena iš sparčiausiai dažnėjančių priešlaikinių mirčių priežasčių pasaulyje. Jis yra svarbiausias širdies ir kraujagyslių ligų, piktybinių navikų ir kvėpavimo sistemos ligų rizikos veiksnys.

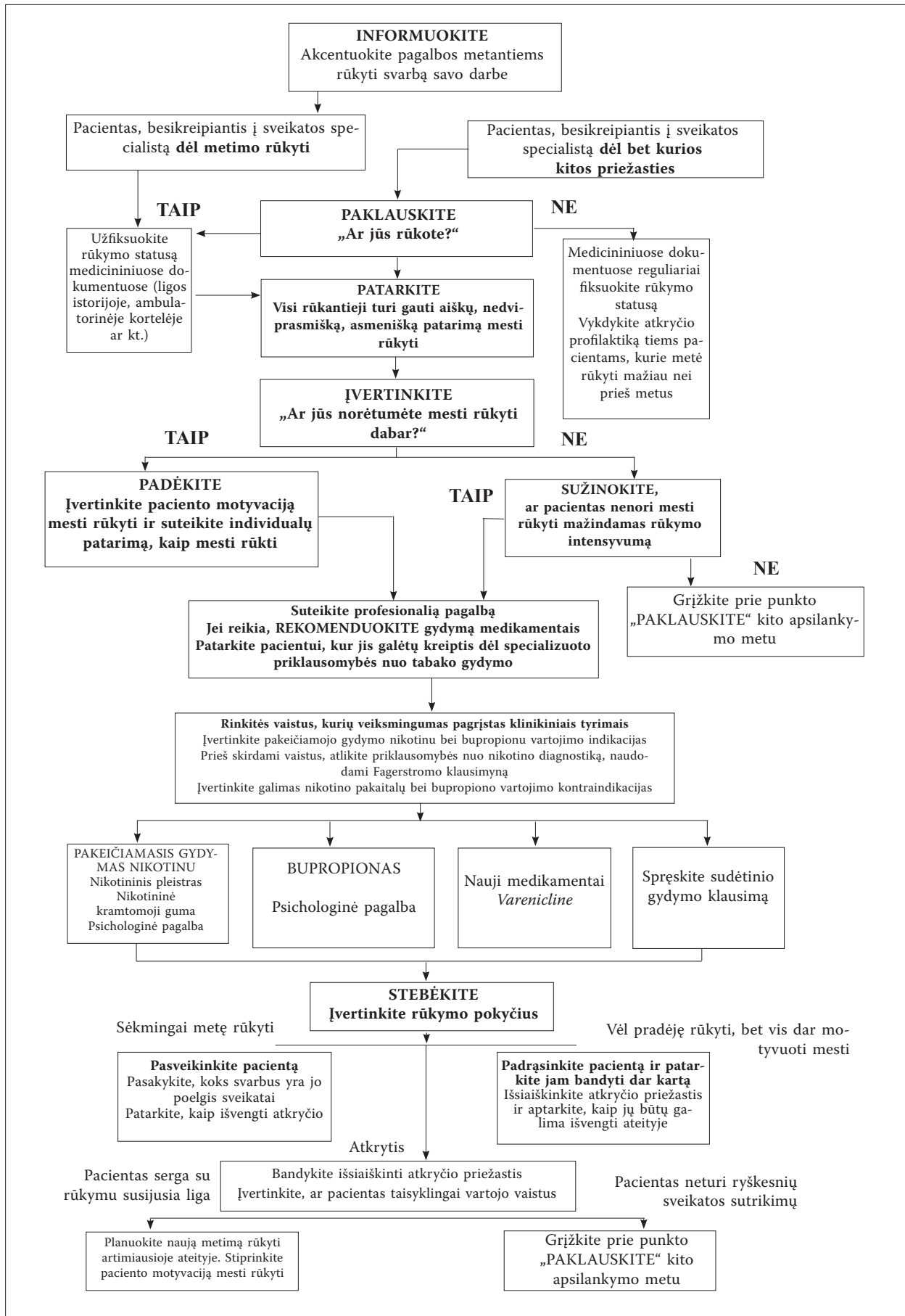
Rūkaliai dažniau serga 25 ligomis ir dėl to praranda vidutiniškai 5–8, o vidutinio amžiaus vyrai (35–59 m.) – 20–25 produktyvaus gyvenimo metus. Vienas iš dviejų nuo jaunystės rūkusių ir nemetusių rūkyti asmenų numiršta nuo tabako sukeltų ligų.

GYDYTOJO VAIDMUO

Priklausomybė nuo tabako yra lėtinė liga, kurią įveikti be pagalbos pajėgia tik maža dalis rūkančiųjų, absoliučiai daugumai reikalingas gydymas. Pagalba metantiems rūkyti yra vienas iš veiksmingiausių būdų, padedančių sumažinti mirčių skaičių. Kiekvienas gydytojas, nesugaišęs daug laiko, gali padėti rūkantiems pacientams. Įrodyta, kad vien gydytojo patarimas padidina tikimybę, kad mesti rūkyti pavyks sėkmingai.

Ketinančiojo mesti rūkyti konsultavimui reikėtų skirti kuo įmanoma daugiau laiko. Tyrimais patvirtinta, kad tarp konsultacijos trukmės ir metimo rūkyti sėkmės yra tiesioginė priklausomybė. Net minimali konsultacija (iki 3 min.) sėkmės tikimybę padidina iki 1,6 karto, o intensyvi – (ilgesnė kaip 10 min.) – iki 2,7 karto.

Bet kurios kitos ligos atveju gydytojas turi aiškiai suformuotas nuostatas ar rekomendacijas, kaip elgtis – pradedant diagnostika ir baigiant gydymu ar reabilitacija. Priklausomybė nuo tabako dažniausiai gydoma chaotiškai. Jau įprasta, kad ligoms gydyti ir medicinos pagalbai teikti kuriami bei tvirtinami algoritmai. Lietuvoje priklausomybės nuo tabako gydymo algoritmo nėra, bet teikiant pagalbą galima vadovautis kitų šalių praktika (1 pav).



2 pav. PRIKLAUSOMYBĖS NUO TABAKO GYDymo TAKTIKA

METIMO RŪKYTI DATOS PASIRINKIMAS

Datos pasirinkimas turi būti derinamas su vaistų, padedančių mesti rūkyti, vartojimu. Metimo data gali būti parinkta atsitiktinai arba kokia nors proga (pvz., atostogos, sukaktys ar jubiliejai). Netinkamos aplinkybės mesti rūkyti yra stresas. Gydomo strategija skirsis atsižvelgiant į vaistų rūšį. Nikotino pakaitalus reikia pradėti vartoti tą dieną, kai metama rūkyti, tuo tarpu bupropionu ar kitais vaistais, kurie mažina priklausomybę nuo tabako, reikia pradėti gydyti likus 1–2 savaites iki metant.

ELGSENOS KEITIMAS

Keisti elgesį turi būti pasiūlyta visiems pacientams: ir tiems, kurie vartoja papildomų vaistų tabako potraukiui malšinti, ir tiems, kuriems jų nevartoja. Keičiant elgseną, lengviau kovoti su kasdieniais įpročiais, glaudžiai susijusiais su rūkymu.

METIMAS RŪKYTI IŠ KARTO

Dažniausiai rūkantieji meta rūkyti iš karto, tačiau kai kuriems geriau po truputį mažinti surūkomų cigarečių skaičių. Pastaruoju metu paskelbti rezultatai tyrimų, kuriais patvirtintas nikotininės gumos poveikis mažinant surūkomų cigarečių skaičių ir vėliau visiškai metant rūkyti. Tačiau derėtų žinoti ir pabrėžti pacientui, kad surūkomų cigarečių skaičius turi būti sumažintas bent 50 proc., o vėliau metama rūkyti visiškai.

MEDIKAMENTINIS PRIKLAUSOMYBĖS NUO TABAKO GYDYMAS

Gydymas vaistais pirmiausia skirtinas pacientams, smarkiai fiziškai priklausomiems nuo nikotino. Nikotinas pats savaime, kaip psichiką veikianti ir priklausomybę sukelianti medžiaga, gali būti sėkmingai naudojamas priklausomybei nuo tabako gydyti, bet kai kuriems rūkoriais jis gali būti nereikalingas ar net pavojingas. Nikotino preparatai vartotini, kai vyrauja fizinė priklausomybė ir pacientas nepajėgia mesti pats.

Absoliučią kontraindikaciją skirti pakeičiamąjį gydymą nikotinu nėra, tačiau atsargiau derėtų gydyti šiais atvejais:

- po ūminio miokardo infarkto (dėl nikotino poveikio kraujagyslėms), esant nestabiliajai krūtinės angina ir kt.;
- kai per parą surūkoma mažiau nei 10 cigarečių;
- nėštumo ir žindymo laikotarpiams;
- paauglystėje.

Neretai kyla klausimas, ar pacientas netaps priklausomas nuo nikotino pakaitalo. Šis klausimas visai neitinkamas vien todėl, kad pacientas jau yra priklausomas nuo nikotino, tik jį gauna kitu būdu – rūkydamas. Iš nikotino pakaitalų į organizmą patenkantis nikotinas yra vienintelė medžiaga, kurią rūkoriaus gauna vartodamas pakaitalą, o rūkant į organizmą patenka apie 4 tūkst. pavojingų medžiagų, iš kurių tik viena yra nikotinas. Būtent šios medžiagos, o ne nikotinas ir

yra pavojingiausios žmogui. Atlikus tyrimus, kiek pacientų po gydymo nebegali nutraukti nikotino pakaitalų vartojimo ir lieka vis dar priklausomi nuo nikotino, paaiškėjo, kad jų skaičius nesiekia 5 proc.

Šiuo metu paprastai priklausomybei nuo tabako gydyti vartojami pakeičiamieji nikotino preparatai (Lietuvoje platinami tik nikotino pleistrai bei kramtomoji guma) bei antidepresantas – bupropionas. Mokslo literatūroje jau paskelbti rezultatai klinikinių tyrimų, kuriais vertintas naujo vaisto vareniklino klinikinis veiksmingumas gydant priklausomybę nuo tabako. Nustatyta, kad šio preparato veiksmingumas pranoksta bupropiono gydomąjį poveikį, bet kol kas Lietuvoje šio vaisto nėra.

Pakeičiamasis gydymas nikotinu

Vaistinėse be recepto parduodama **nikotino kramtomoji guma** (2 mg ir 4 mg dozės) ir nikotino pleistrai (15, 10 ir 5 mg dozės, veikiantys 16 val.) bei neseniai registruota ir rinkoje šiuo metu pristatoma nikotino vaistinė kramtomoji guma (*Nicorette Freshmint 2* ir 4 mg dozės). Nikotino preparatai vartotini, kai vyrauja fizinė priklausomybė ir pacientas nepajėgia mesti pats. Jei pacientas surūko iki 15 cigarečių per dieną, patariama pradėti nuo 2 mg, vienu gabalėliu pakeičiant 2 ar 3 cigaretes; jei surūko 15–20 ir daugiau, pradėdama nuo 4 mg dozės pakeičiant ja 3 ar 4 cigaretes, bet ne daugiau kaip 12–15 gabalėlių per dieną. Nikotinas turi rezorbuotis per burnos gleivinę, todėl patariama kramtyti lėtai, su pertraukomis. Nikotinas iš kramtomosios gumos patenka į kraują per burnos gleivinę, patenkina nikotino poreikį, sumažina ar pašalina abstinencijos reiškinius. Kramtant vidutiniškai pasisavinama apie 50 proc. kramtomąjoje gumoje esančio nikotino. Tai reikėtų turėti omenyje skiriant ir dozuojant šios formos nikotino pakaitalą. Ant cigarečių pakelio nurodytas nikotino kiekis, esantis vienoje cigaretėje, deja, nėra realus. Kiekvienoje cigaretėje yra apie 11 mg nikotino, o rūkant, priklausomai nuo rūkymo įpročių, gaunama apie 1–3 mg nikotino. Rūkoriai yra skirtingi, todėl ir rūko nevienodai: vieni traukia giliau bei dažniau ir taip gauna didesnę kiekį nikotino, kiti – ne taip giliai ir neretai surūko ne visą cigaretę, taigi nikotino gauna mažiau. Kramtomąją gumą derėtų skirti atsižvelgiant į surūkomų cigarečių skaičių ir jų stiprumą (nikotino atžvilgiu). Netinkamas dozavimas ir kramtymo technika gali sukelti nepageidaujamų reiškinių: galvos skausmą, virškinimo sutrikimus, pykinimą ir kt. Nikotino pakaitalų vartotojus reikėtų perspėti, kad tuo pat metu nerūkytų, nes rūkant ir vartojant nikotino pakaitalus gaunamo nikotino kiekis susideda ir daro nepageidaujamą šalutinį poveikį. Pacientams, sergantiems opalige ar gastritu, rekomenduojama skirti nikotino pleistrą, kad nebūtų dirginama skrandžio gleivinė.

Nikotino pleistras – toks pakeičiamąjo gydymo nikotinu būdas, kuris garantuoja nikotino patekimą į organizmą per odą 16 val. priklausomai nuo formos.

1 lentelė. FAGERSTRÖM KLAUSIMYNAS PRIKLAUSOMYBEI NUO TABAKO ĮVERTINTI

| Klausimas | Atsakymas | Balai |
|--|--|------------------|
| 1. Kada surūkote savo pirmą cigaretę, nubudęs ryte? | Per 5 min. Po 6–30 min. Po 31–60 min. Po 60 min | 3 2 1 0 |
| 2. Ar sunku susilaikyti nerūkius vietose, kur rūkyti draudžiama? | Taip Ne | 1 0 |
| 3. Kurios cigaretės labiausiai nenorėtumėte atsisakyti? | Pirmosios rytinės Bet kurios kitos | 1 0 |
| 4. Kiek cigarečių surūkote per dieną? | 31 ir daugiau 21–30 11–20 10 ar mažiau | 3 2 1 0 |
| 5. Ar pirmosiomis valandomis po miego rūkote daugiau negu kitu dienos laiku? | Taip Ne | 1 0 |
| 6. Ar rūkote, kai sergate ir didesnę dalį dienos praleidžiate lovoje? | Taip Ne | 1 0 |

Pleistras yra patogus tuo, kad per dieną nereikia rūpintis naudojimu – jis tekeičiamas tik kartą per parą. Pleistro veiksmingumas iš esmės nesiskiria nuo kramtomosios gumos. Tyrimai rodo, kad nikotino pleistras du kartus padidina tikimybę, kad rūkyti bus mesta sėkmingai. Įvairios kompanijos gamina skirtingos dozės ir veikimo trukmės pleistrus (5, 10 ir 15 mg, veikiantys 16 val). Pacientams, kurie surūko daugiau nei 10 cigarečių per parą, rekomenduojama gydymą pradėti nuo didesnių nikotino dozių. Kai priklausomybė stipri, galima vartoti pleistrą kartu su kramtomąja guma (2 mg). Užsiklijavus nikotino pleistrą, maksimali nikotino koncentracija kraujyje susidaro per 2–3 paras ir vėliau stabilizuojasi. Nutraukus preparato vartojimą, koncentracija kraujyje pradeda mažėti po 1–2 val. Pacientams reikėtų paaiškinti, kaip ir kur klijuoti pleistrą. Odos vieta, kur klijuojamas pleistras, turi būti neplaukuota (pilvas, vidinis žasto paviršius ar kt.), kad lengvai priliptų. Rekomenduojama, kad ją dengtų drabužiai. Pleistrą reikia klijuoti ant sausos odos, o kad ji nesudirgtų, – keisti klijavimo vietą. Palaipsniui nikotino dozė turi būti mažinama: pereinama prie mažesnį kiekį nikotino turinčio pleistro. Rekomenduojama kurso trukmė – 3 mėn. palaipsniui kas mėnesį dozę mažinant.

Prieš skiriant pakeičiamąjį gydymą nikotinu, reikėtų įvertinti fizinę priklausomybės nuo nikotino laipsnį. Tą nesudėtinga atlikti naudojant visame pasaulyje pripažintą Fagerström klausimyną. Gydyti nikotino pakaitalais rekomenduojama tik tuo atveju, kai nustatoma fizinė priklausomybė nuo nikotino.

Apibraukiamas skaičius ties pacientui tinkamiausiu atsakymu ir balai sudedami. 8 balų ir didesnė suma rodo stiprią fizinę priklausomybę nuo nikotino; jeigu suma yra nuo 4 iki 7 – fizinė priklausomybė nuo nikotino vidutinė. Jei balų suma mažesnė už 4, fizinė priklausomybė menka, o vyrauja psichologinė priklausomybė.

Gydymas bupropionu

Priklausomybei nuo tabako gydyti kartu su nikotino pakaitalais ar atskirai skiriama bupropiono. Bupropionas pirmiausia buvo sukurtas kaip antidepresantas, o jo veiksmingumas padedant mesti rūkyti pastebėtas at-

sitiktinai. Tai pirmasis ne nikotino preparatas, licencijuotas JAV, Kanadoje ir daugelyje Europos valstybių.

Tikslus mechanizmas, kaip veikdamas preparatas lengvina metimą rūkyti, nėra žinomas. Kaip antidepresantas, bupropionas blokuoja atgalinius dopamino ir/ar noradrenolino siurblius. Suvartojus vienkartinę 150 mg bupropiono dozę, maksimali koncentracija kraujo plazmoje susidaro per 3 val. Bupropionas gerai susijungia su kraujo plazmos baltymais ir yra metabolizuojamas iki trijų veiklių metabolitų. Pusinis laikas – 18–19 valandų.

Standartinė preparato paros dozė – 300 mg, suvartojama per du kartus. Gydymo trukmė – 7–12 savaičių. Pirmąsias dvi dienas geriama po 150 mg per parą. Po savaitės, pasiekus gydomąją dozę, rūkyti liaujamasi. Kai kurie tyrimai rodo, kad efektyvumas vartojant 150 mg ir 300 mg dozes visą gydymo laiką smarkiai nesiskiria. Taigi kartais, atsižvelgiant į konkretų atvejį, galima skirti gydymą mažesnėmis dozėmis. Dozę sumažinus iki 100 mg per parą, gerokai padidėdavo abstinencijos reiškinių sunkumas.

Šis preparatas patrauklus pacientams dėl to, kad nereikia mesti rūkyti iš karto pradėjus vartoti preparatą. Data, kada bus atsisakyta rūkyti, pasirenkama pirmųjų dviejų savaičių laikotarpiu. Tačiau visada lieka grėsmė, kad pacientas taip ir nepabandys mesti rūkyti vartodamas šį preparatą. Jei pacientas nemeta rūkyti per 7 savaites, preparato vartojimą rekomenduojama nutraukti. Metant rūkyti vartojamas bupropionas sumažina svorio prieaugio tikimybę.

Bupropionas skiriamas tik gydytojo ir parduodamas tik pagal receptą, mat gresia palyginti nemaža šalutinio poveikio rizika. Gydant juo galima sąveika su citochromo P450 2B6 koenzimu. Be to, bupropionas slopina koenzimo 2D6 aktyvumą. Šis koenzimas metabolizuoja kai kuriuos antidepresantus (triciklius bei selektyviuosius serotonino siurblio inhibitorius), beta adrenoreceptorių blokatorius, antiaritminius ir anti-psichozinius preparatus. Su šiais vaistais bupropioną būtina vartoti atsargiai.

Kontraindikacijos vartoti bupropioną yra šios: traukulių sindromas, nervinė anoreksija ar bulimija

(esama ar buvusi), monoamino oksidazės inhibitorių vartojimas.

Traukulių rizika labai didelė šių grupių pacientams:

- patyrusiems galvos smegenų traumas ir traukulius;
- piktnaudžiaujantiems alkoholiu;
- kartu vartojantiems antidepresantų, antipsichozinių preparatų, teofilino ar kortikosteroidų;
- staiga nutraukiantiems benzodiazepinų vartojimą.

Dažniausi bupropiono sukelti šalutiniai reiškiniai yra nemiga ir galvos skausmas, rečiau – burnos džiūvimas, galvos svaigimas. Labai retai pasitaiko odos alerginių reakcijų.

Bupropioną galima derinti su nikotino pakaitalais. Tyrimų duomenimis, vienas iš geriausių terapinių rezultatų pasiekiamas derinant bupropioną ir nikotino pleistrą.

Abstinencijos reiškinų lengvinimas

Metant rūkyti gali atsirasti tiek fizinių, tiek psichinių abstinencijos reiškinų. Dažniausi psichinės abstinencijos reiškiniai išvardyti 1 lentelėje. Jų raišką gerokai sumažina gydymas pakeičiamaisiais nikotino preparatais bei bupropionu, tačiau kiekvienu konkrečiu atveju reikėtų svarstyti ir papildomos medikamentinės pagalbos klausimą. Jei nerimas ar miego sutrikimas labai ryškus, galbūt derėtų skirti anksiolitikų ar migdomųjų. Depresiškiems pacientams gali būti rekomenduojamas gydymas kitais antidepresantais.

Kai nerūkoma ir sumažėja kvėpavimo takų dirginimas, daliai pacientų pirmosiomis savaitėmis pasun-

1 lentelė. NEPAGEIDAUJAMI REIŠKINIAI METUS RŪKYTI

| Simptomas | Trukmė (sav.) | Pasireiškimo dažnumas (proc.) |
|------------------------------------|---------------|-------------------------------|
| Potraukis nikotinui | < 2 | 70 |
| Susilpnėjusi dėmesio koncentracija | < 12 | 60 |
| Dirglumas arba agresija | < 4 | 50 |
| Nerimas | < 4 | 60 |
| Depresiškumas | < 4 | 60 |
| Miego sutrikimai | < 1 | 25 |
| Padidėjęs apetitas | < 10 | 70 |

kėja atsikosėjimas. Jiems rekomenduojama skirti acetilcisteino, o kai kada net ir bronchus plečiančių preparatų.

Mesti rūkyti iš tiesų verta – ir dėl sveikatos, ir dėl finansų, ir dėl kitų dalykų. Lietuvoje kas ketvirtas vidutinio amžiaus vyras yra sėkmingai metęs rūkyti, tačiau maždaug pusė vyrų vis dar rūko. Dauguma jų norėtų mesti, bet nepavyksta. Reikėtų pripažinti, kad rūkymas – iš tiesų narkomanijos rūšis. Norintiesiems jo atsisakyti reikia ir medicininės, ir psichologinės pagalbos. Deja, Lietuvoje ji dar menkai prieinama. Visų gydytojų, ne tik psichiatrų, profesinė pareiga – paskatinti ir padėti kiekvienam rūkančiam pacientui mesti rūkyti.

LITERATŪRA

1. A Clinical Practice Guideline for Treating tobacco use and Dependence. A US Public Health Service Report. JAMA, 2000;283:3244-3254.
2. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. Ed.: M.H. Beers and R. Berkow. - Merck Research Laboratories, 1999, 2833 p.
3. Clinical Pharmacy and Therapeutics. Ed.: R. Walker, C. Edwards. - Churchill Livingstone, 1999, 908 p.
4. Martinez-Raga J, Keaney F, Sutherland G, Perez-Galvez B, Strang J. Treatment of nicotine dependence with bupropion SR: review of its efficacy, safety and pharmacological profile. Addiction Biology, 2003;8:13-21.
5. Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. BMJ, 2000;321:355-358.
6. Raw M, McNeill A, West R. Smoking cessation: evidence based recommendations for the healthcare system. BMJ, 1999;318:182-185.
7. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR. Effect of Maintenance Therapy With Varenicline on Smoking Cessation. JAMA, 2006;296:64-71.
8. Veryga A, Stanikas T, Malakauska S, Sakalauskas R. Pagalba metantiems rūkyti. Mokymo knyga. Kauno medicinos universitetas. Kaunas, 2003.

HELPING SMOKERS QUIT AND PHARMACOTHERAPY IN TOBACCO ADDICTION TREATMENT

AURELIJUS VERYGA

DEPARTMENT OF PREVENTIVE MEDICINE
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Keywords: smoking, smoking cessation, pharmacotherapy.

Summary. Tobacco dependence is a chronic disease. Only few percent of smokers can quit without support. Most of the smokers need smoking cessation. Smoking cessation is the most effective way to reduce mortality from tobacco related diseases. Every doctor using method of minimal intervention can help patients stop smoking and it's only requires minimal time expenditures. It is proven scientific fact that doctor's advice alone can significantly increase quit rate. After adequate diagnostic for patients especially with high level of physical dependence pharmacotherapy is indicated. Being psychoactive substance nicotine itself can be effectively used for smoking cessation. Together with nicotine replacement therapy antidepressants as bupropion can be used.

TORCH TYRIMO REZULTATAI – SVARBUS NAUJAS ŽINGSNIS KOVOJE SU LĒTINE OBSTRUKCINE PLAUČIŲ LIGA

PROF. DR. RAIMUNDAS SAKALAUSKAS

KMU PULMONOLOGIJOS IR IMUNOLOGIJOS KLINIKA

Reikšminiai žodžiai: TORCH tyrimas, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, gydymo rezultatai.

Santrauka. Straipsnyje glaustai apžvelgiami TORCH tyrimo rezultatai, nustatyti gydant lėtinę obstrukcinę plaučių ligą inhaliuojamaisiais gliukokortikosteroidais ir ilgai veikiančiais inhaliuojamaisiais beta 2 agonistais.

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) lemia 2,75 mln. mirčių kasmet. Prognozuojama, kad 2020 m. LOPL bus trečioje vietoje pagal mirštamumą ir penktoje – pagal ekonominius padarinius.

Plaučių ligų specialistai ir mokslininkai jau daug metų vienija jėgas, ieškodami optimalių sprendimų LOPL diagnozuoti ir gydyti. Remiantis mokslo ir praktikos laimėjimais, buvo įkurtas komitetas, paskelbęs Pasaulinę LOPL diagnostikos, gydymo ir profilaktikos strategiją (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD*), – jos rekomendacijos LOPL diagnostikos, gydymo, pacientų mokymo, profilaktikos bei kitais klausimais reguliariai atnaujinamos.

Jau anksčiau didelių imčių tyrimais buvo pagrįstas palankus metimo rūkyti ir ilgalaikio gydymo deguonimi poveikis ne tik LOPL sergančių ligonių plaučių funkcijai, bet ir išgyvenamumui. Nors medicinos literatūroje gausu mokslinių publikacijų, kuriose nagrinėjami įvairūs LOPL gydymo aspektai, iki šiol stokota įrodymų, kad kuris nors vaistas veiksmingai lėtintų LOPL progresavimą ir turėtų įtakos ligonių mirštamumui.

Šiandien jau nekyla abejonių, kad LOPL genezėje itin svarbų vaidmenį atlieka neinfekcinis uždegimas. Tai sustiprino vaistų nuo uždegimo, ypač inhaliuojamųjų gliukokortikosteroidų (IGKS), reikšmę gydant LOPL. Įrodyta, kad šių vaistų derinys su ilgai veikiančiais beta 2 agonistais (IVBA) sumažina LOPL paūmėjimų dažnumą. Negana to, retrospektyvioji atliktų tyrimų duomenų analizė rodė, kad IGKS, ypač vartojami kartu su IVBA, gali sumažinti LOPL ligonių mirštamumą. Deja, ši prielaida nebuvo patvirtinta jokiais ilgalaikiais tyrimais, kurių rezultatai geriausiai atspindi klinikinę LOPL gydymo praktiką.

2007 vasario 21 dieną viename įtakingiausių pasaulio medicinos žurnalų *New England Journal of Medicine* [1] buvo paskelbtas straipsnis *Salmeterol*

and Flutikazone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary disease, kuriame grupė tyrėjų (P. M. A. Calverley, J. A. Anderson, B. Celli ir kt.) pristatė medicinos visuomenei didžiausio tokio tipo lėtinės obstrukcinės plaučių ligos tyrimo TORCH (angl. *Towards a Revolution in COPD Health*; liet. siekiant revoliucijos gydant LOPL) rezultatus.

Preliminarūs TORCH rezultatai, pirmą kartą viešai paskelbti šių metų gegužę Amerikos torakalistų draugijos metinio suvažiavimo išvakarėse įvykusiame tyrimo dalyvių susitikime, Los Andžele (JAV), sukėlė didžiulį susidomėjimą. Tad galutinių tyrimo rezultatų nekantriai laukė ne tik gydytojai, diagnozuojantys bei gydantys LOPL, bet ir pacientai, jų organizacijų atstovai, sveikatos politikai, ekonomistai, farmacijos pramonė ir visi, susiję su šios ligos, kasmet nusinešančios daugiau žmonių gyvybių nei krūtų ir plaučių vėžys kartu [2, 3], lemiamomis pasekmėmis.

Dvigubai aklo ilgalaikio tyrimo, vykdyto 444 tyrimo centruose 42 pasaulio šalyse, įskaitant Lietuvą, pagrindinis tikslas buvo ištirti, ar gydymas salmeteroliu (50 µg) ir flutikazono propionatu (500 µg), inhaliuojamais iš vieno inhaliatoriaus dukart per parą, sumažina LOPL sergančių ligonių mirtingumą, palyginti su placebo, salmeteroliu, flutikazonu. Be to, buvo siekiama nustatyti galimą šio gydymo įtaką LOPL paūmėjimų dažnumui, pacientų gyvenimo kokybei bei kvėpavimo funkcijos rodikliams.

Į tyrimą buvo įtraukti 8 554 pacientai, kuriems diagnozuota LOPL esant šioms sąlygoms: rūkymo trukmė – ne mažiau kaip 10 pakmečių, amžius – 40–80 metų, FEV₁ prieš prieš atliekamą bronchodilatacinį mėginį < 60 proc. būtinojo dydžio, po 400 µg albuterolio inhaliacijos FEV₁ padidėja mažiau kaip 10 proc., FEV₁/FVC ≤ 0,7.

Po 2 savaičių įvadinio periodo (angl. *run-in*) 6 184 tiriamieji buvo atsitiktinai suskirstyti į keturias

beveik vienodo dydžio grupes: placebo, salmeterolio, flutikazono ir sudėtinio preparato (salmeterolio su flutikazonu), kiekvieno preparato vartota 3 metus po 2 inhaliacijas per parą.

Pacientų būklė ir šalutinis vaistų poveikis vertinti kas 12 savaičių, plaučių funkcija ir gyvenimo kokybė (pagal SGRQ, angl. *St. George's Respiratory Questionnaire*, klausimyną) – kas 24 savaitės. Nepriklausomas tyrimo stebėjimo komitetas analizavo gydymo saugumo duomenis kas 6 mėn., o po pirmųjų 358 ir 680 mirčių buvo atliekamos tarpinės rezultatų analizės.

Nesvarbu, kiek laiko pacientas vartojo vaistus, galutiniai rezultatai buvo vertinami po 3 metų nuo gydymo pradžios. Mirties atveju jos priežastį ir ryšį su LOPL patvirtindavo nepriklausomas tyrimo komitetas. LOPL paūmėjimu buvo laikomas ligos pablogėjimas, reikalingas gydymo antibiotikais, sisteminiais gliukokortikosteroidais, stacionarizavimo ar jų derinio.

TORCH TYRIMO REZULTATAI

Už pažeidimus iš tyrimo pašalinus dalį pacientų, liko 6 112 tiriamųjų, kurių vidutinis amžius buvo 65 metai, o vidutinis FEV₁ po bronchus plečiančio vaisto inhaliacijos – 44 proc. būtinojo dydžio. Daugiausia pacientų (44 proc.) išskrito iš placebo grupės, mažiausiai (34 proc.) – iš sudėtinio gydymo grupės.

Per trejus metus po atsiktinių imčių sudarymo mirė 875 pacientai, iš jų – 12,6 proc. sudėtinio gydymo grupėje, 15,2 proc. – placebo. Taigi sudėtinis gydymas salmeteroliu ir flutikazonu LOPL pacientų mirštamumą sumažino 2,6 proc., palyginti su placebo ($p = 0,052$), o mirties nuo bet kokios priežasties riziką – 17,5 proc.

Metinis LOPL paūmėjimų dažnumas sudėtinio gydymo grupėje (0,85) buvo statistiškai reikšmingai mažesnis negu placebo grupėje (1,13, $p = 0,001$). Pacientų stacionarizavimo dažnumas tarp šių grupių irgi skyrėsi statistiškai reikšmingai (17 proc., $p < 0,03$).

Po trejų metų gydymo nustatyta, kad sudėtinio gydymo grupės pacientų gyvenimo kokybė pagerėjo 3,1 balo, FEV₁ rodmuo padidėjo 0,092 l. Abu šie rodikliai sudėtinio gydymo grupėje buvo statistiškai reikšmingai geresni už visų kitų trijų grupių. Čia verta pabrėžti, kad paprastai LOPL sergančių pacientų sveikatos būklė laikui bėgant prastėja, dažnas jų patiria nerimą, bejėgiškumą ir depresiją. Be to, nuovargis, paprastai dar labiau sustiprėjantis dėl miego sutrikimų, ir kvėpavimo sunkumai ne tik smarkiai apriboja fizinę veiklą, bet ir gali pakeisti paciento ekonominę bei socialinę padėtį visuomenėje. Iki 75 proc. LOPL sergančių pacientų skundžiasi tuo, kad jiems sunku atlikti pačius paprasčiausius kasdienes veiksmus (pavyzdžiui, dūsta lipdami laiptais). TORCH tyrimo duomenimis, sudėtinio gydymo grupės pacientų sveikatos būklė pagerėjo ir 3 metų trukmės tyrimo pabaigoje buvo geresnė nei tyrimo pradžioje.

Išanalizavus šalutinį vaistų poveikį nustatyta, kad skirtumo tarp grupių kaulų lūžių, širdies ligų ir kataraktos dažnumo bei kaulų tankio atžvilgiu nebuvo.

Tik pneumonijos dažnumas buvo didesnis flutikazono turinčiais vaistais gydytų pacientų grupėse, bet mirštamumas dėl to nepadidėjo. Klinikinių rezultatų komitetas nurodė, kad nuo pneumonijos gydymo laikotarpiu mirė 7 placebo grupės, 9 salmeterolio, 13 flutikazono propionato bei 8 sudėtinio salmeterolio ir flutikazono propionato grupės tiriamieji.

Taigi TORCH tyrimo rezultatai patvirtino LOPL gydymo sudėtinio salmeterolio ir flutikazono propionato vaistu racionalumą.

KITŲ TYRIMŲ REZULTATAI

Komentuodamas TORCH tyrimo rezultatus, pagrindinis tyrėjas profesorius Peter Calverley sakė: „Mes labai didžiuojamės, atlikę tokį ambicingą tyrimą. Tai pirmas kartas, kai tyrimu buvo siekiama nustatyti, ar vaistas gali turėti įtakos tiek LOPL sergančių pacientų gyvenimo trukmei, tiek gyvenimo kokybei. TORCH tyrimui vadovaujantis komitetas tiki, kad rezultatai yra kliniškai svarbūs ir padeda mums geriau suprasti LOPL, kad galėtume objektyviai parinkti reikiamą pacientų gydymą ir priežiūrą.“

Mokslininkai ir toliau ieško atsakymų į klausimus, kuriuos iškėlė TORCH strategai. 2007 m. *Thorax* žurnale paskelbtas J. Bourbeau, P. Christodoulououlos, F. Maltais ir bendradarbių straipsnis, kuriame aprašomas salmeterolio ir flutikazono derinio poveikis uždegimui sergant LOPL. Ištyrę 16 sav. gydytų pacientų bronchų biopsinę medžiagą, tyrėjai nustatė, kad sudėtinis vaistas veikia CD8+ ir CD68+ ląsteles ir taip slopina uždegimą, flutikazono grupėje toks poveikis nepastebėtas.

L. Nannini su kolegomis 2007 m. paskelbė kliniki- nių dvigubai aklų tyrimų, skirtų įvertinti LOPL gydymą sudėtiniais vaistais (IGKS ir IVBA), kurie buvo atlikti iki 2007 m. balandžio mėn., metaanalizės duomenis. Išnagrinėję 11 tyrimų, mokslininkai nustatė, kad LOPL ligonių gydymas sudėtiniais vaistais ne tik sumažina LOPL simptomų bei paūmėjimų dažnumą, pagerina pacientų plaučių funkciją ir gyvenimo kokybę, bet ir sumažina bendrąjį pacientų mirtingumą.

Reikia tikėtis, kad tebevykdomi ir dar planuojami tyrimai pateiks naujų mokslo duomenų, kurie padės pagerinti LOPL medikamentinio gydymo veiksmingumą.

LITERATŪRA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute, 2006.
2. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:775-789.
3. Chapman KR, Manino DM, Soriano JB et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27:188-207.
4. Barnes NC, Qiu YS, Pavord ID et al. Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:736-743.
5. Barnes NC. Reducing inflammation in COPD: the evidence builds. *Thorax* 2007; 62:927-928.
6. Suissa S, McGhan R, Niewoehner D, Make B. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4:535-542.
7. Bourbeau J, Christodoulououlos P, Maltais F, Yamauchi Y, Olivenstein R, Hamid Q. Effect of salmeterol/fluticasone propionate on airway inflammation in COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2007; 62:938-943.
8. Hanania NA, Donohue JF. Pharmacological interventions in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4:526-534.

ASTMOS KONTROLĖ VIENU INHALIATORIUMI– NAUJA ASTMOS GYDYMO STRATEGIJA

DOC. DR. BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ

KMU PULMONOLOGIJOS IR IMUNOLOGIJOS KLINIKA

Reikšminiai žodžiai: astma, uždegimas, gliukokortikosteroidas, ilgai veikiantis β_2 agonistas, SMART.

Santrauka. Vaistų deriniai (inhaliuojamųjų gliukokortikosteroidų (IGKS) ir inhaliuojamųjų ilgai veikiančių β_2 agonistų) viename inhaliatoriuje yra labai veiksmingi gydant astmą, nes pasižymi sinerginiu poveikiu, t. y. padeda geriau kontroliuoti astmą negu vartojant vien IGKS.

Klinikiniai tyrimai rodo, kad inhaliatorius, kurio sudėtyje yra budezonido ir formoterolio, gali būti vartojamas ir ilgalaikiam nuolatiniam astmos gydymui, ir papildomai simptomams šalinti. Tokia gydymo metodika pavadinta SMART (angl. *Symbicort Maintenance And Reliever Therapy*). Gydant SMART metodika, astmą pavyko kontroliuoti mažesnėmis IGKS dozėmis bei sumažinti sunkių astmos paūmėjimų.

Inhaliuojamieji gliukokortikosteroidai (IGKS) yra pagrindiniai vaistai nuolatiniai astmai gydyti, nes veiksmingiausiai slopina kvėpavimo takų uždegimą sergant astma [1, 2]. Šiandien jau akivaizdžiai įrodyta, kad pacientus, kuriems nepavyksta kontroliuoti astmos mažomis IGKS dozėmis, papildomai gydant ilgai veikiančiais inhaliuojamaisiais β_2 agonistais (IVBA salmeteroliu arba formoteroliu) sumažėja simptomų, gerėja plaučių funkcija, suretėja astmos priepuoliai, t. y. astma tampa geriau kontroliuojama [3]. Todėl inhaliatoriai, kuriuose yra minėtų vaistų grupių deriniai: flutikazono ir salmeterolio (*Seretide, GlaxoSmithKline*) bei budezonido ir formoterolio (*Symbicort, AstraZeneca*) populiarūs ir dažnai vartojami. Juos vartoti patogiau, astmos kontrolei pasiekti pakanka mažesnių IGKS dozių, o kartu užtikrinama, kad papildomai skyrus IVBA pacientas nenutrauks gydymosi IGKS. Racionalu kartu su IGKS skirti IVBA, nes šie vaistai veikia sinergiškai, todėl kartu sėkmingiau reguliuoja astmos patofiziologinį procesą (1 pav.) [1].

VIENAS INHALIATORIUS (BUDEZONIDAS/ FORMOTEROLIS) ASTMOS ILGALAIKIAM NUOLATINIAM GYDYMUI IR SIMPTOMAMS ŠALINTI – KLINIKINĖS PRIELAIDOS

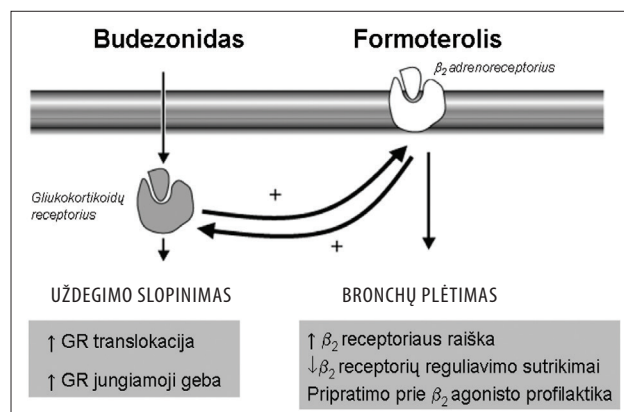
Paprastai sudėtinius preparatus skiriama vartoti du kartus per parą. Paros dozė nustatoma pagal astmos kontrolės lygmenį atsižvelgiant į simptomų pasireiškimą bei trumpai veikiančių β_2 agonistų (TVBA), pavyzdžiui, salbutamolio, kuris greitai šalina ar lengvina astmos simptomus, poreikį [2]. Jeigu pacientui būtina

dažnai vartoti TVBA, tai rodo, kad liga kontroliuojama nepakankamai, reikia intensyviai astmos gydymą kontroliuojamaisiais vaistais.

Prof. P. J. Barnes 2007 metais *Eur Respir J* žurnale paskelbė naujos astmos gydymo strategijos apžvalgą, pateikdamas išsamią šios metodikos prielaidų analizę [1].

Bronchus plečiantis poveikis

Klinikinių tyrimų rezultatai [4–6] rodo, kad formoterolį ir budezonidą viename inhaliatoriuje galima skirti ne tik ilgalaikiam nuolatiniam astmos gydymui, bet ir papildomai simptomams šalinti (vietoj TVBA); taip santykinai nedidelėmis vaistų dozėmis pagerinama astmos kontrolė bei suretinami paūmėjimai. Formoterolis veiksmingai slopina astmos simptomus, nes pradeda veikti greitai, bronchus plečiantis poveikis trunka ilgai, o galimi sisteminiai nepageidaujami reiškiniai panašūs



1 pav. GLIUKOKORTIKOSTEROIDO (BUDEZONIDO) IR ILGAI VEIKIANČIO β_2 AGONISTO (FORMOTEROLIO) SAŲVEIKA. PAGAL P. J. BARNES, 2002

kaip ir vartojant TVBA [1, 7]. Kartotinė formoterolio ir budesonido dozė yra tokia pat veiksminga kaip ir salbutamolio, bet saugesnė [1].

Uždegimą slopinantis poveikis

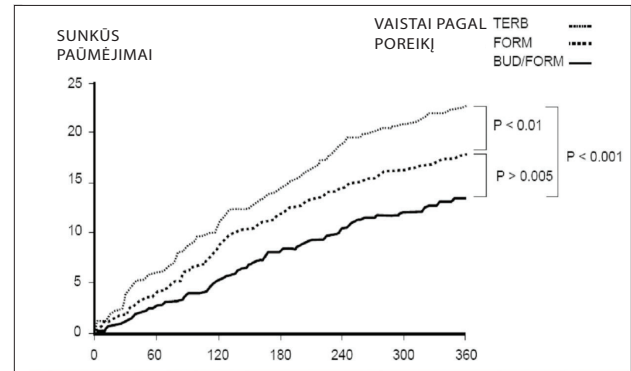
Sergant astma, kvėpavimo takuose vykstančiame uždegimo procese svarbų vaidmenį vaidina T limfocitai pagalbininkai Th-2 bei jų išskiriami citokinai, kurie atsakingi už eozinofilų infiltraciją. Gliukokortikosteroidai veiksmingai slopina Th-2 ląstelėse esantį transkripcijos faktorių GATA-3, kuris atsakingas už Th-2 citokinių sintezę, kartu greitai sumažina eozinofilų kiekį skrepliuose [1]. Anksčiau buvo manoma, kad IGKS gydant astmą pradeda veikti iš lėto, nes kvėpavimo takų hiperreaktyvumą sumažina per kelis mėnesius. Tuo tarpu klinikiniai astmos simptomai paprastai praeina jau po kelių gydymo dienų. Daugėja klinikinių tyrimų duomenų, įrodančių, kad IGKS santykinai greitai slopina kvėpavimo takų uždegimą sergant astma [9].

Įkvėpus budesonido, azoto oksido (NO) koncentracija, kuri atspindi uždegimo proceso intensyvumą astma sergančio paciento kvėpavimo takuose, greitai sumažėja, o visiškai normalizuojasi po dviejų gydymo dienų [8]. Greitas uždegimą slopinantis gliukokortikosteroidų poveikis nustatytas ir klinikiniame tyrime [9], kuriame lengva astma sergantiems ligoniams skyrus vienkartinę didelę dozę (2400 µg) inhaliuojamojo budesonido jau po šešių valandų skrepliuose statistiškai reikšmingai sumažėjo eozinofilų bei pasireiškė apsauginis poveikis nuo hipertoniinio druskos tirpalo sukeltos bronchokonstrikcijos.

Neseniai K. Maneechotesuwan su bendradarbiais atlikto klinikinio tyrimo duomenys rodo, kad lengvą astmą gydant formoteroliu, pacientų skrepliuose statistiškai reikšmingai sumažėja neutrofilų (β2 adrenoreceptorių yra ir ant neutrofilų), taip pat interleukino (IL)-8 koncentracija, o IGKS tokios įtakos neturi [10]. Pateiktų klinikinių tyrimų [9, 10] duomenys leidžia daryti prielaidą, kad gydant astmą sergantį pacientą budesonido ir formoterolio deriniu viename inhaliatoriuje galima išvengti ligos paūmėjimo, nes uždegimo progresavimą stabdo tiek budesonidas, tiek formoterolis. Sudėtinų vaistų, esančių viename inhaliatoriuje, veikimo mechanizmui tiksliai išsiaiškinti būtini tolesni tyrimai, padedantys invaziniais ir neinvaziniais metodais įvertinti kvėpavimo takų uždegimo biožymenų pokyčius.

SYMBICORT SMART KLINIKINIAI TYRIMAI

Klinikinio atsitiktinių imčių paralelinių grupių dvigubai aklo tyrimo, kuriame dalyvavo 2,5 tūkstančio pacientų, duomenimis, ilgalaikiam nuolatiniam astmos gydymui vartojant budesonido ir formoterolio derinį viename inhaliatoriuje du kartus per parą ir prireikus jo inhaliuojant papildomai simptomams šalinti, plau-



2 pav. LAIKAS IKI PIRMO SUNKAUS PAŪMĖJIMO. VISIEMS PACIENTAMS TAIKYTAS VIENODAS PALAIKOMASIS ASTMOS GYDYMAS (BUDEZONIDU/FORMOTEROLIUI), O SIMPTOMAMS ŠALINTI (PAGAL POREIKĮ) VARTOTA ARBA BUDEZONIDO/FORMOTEROLIO, ARBA FORMOTEROLIO, ARBA TERBUTALINO (K. FRABE IR KT. 2006)

čių funkcija ir simptomų kontrolė tapo geresnė nei gydant tokiomis pat fiksuotomis budesonido ir formoterolio dozėmis arba keturis kartus per parą vartojant tik budesonidą bei papildomai simptomams šalinti TVBA (terbutalino) [11]. Tai patvirtina prielaidą, jog vienas inhaliatorius, kurio sudėtyje yra formoterolio ir budesonido, gali būti vartojamas ir ilgalaikiam nuolatiniam astmos gydymui, ir papildomai simptomams šalinti. Tokia gydymo metodika pavadinta SMART (angl. *Symbicort Maintenance And Reliever Therapy*). Svarbu tai, kad vienu inhaliatoriumi (SMART metodika) astma buvo kontroliuojama veiksmingiau nei budesonidu su TVBA, be to, astmos kontrolei pasiekti reikėjo mažesnės IGKS dozės [11]. Labiausiai nustebinęs skirtumas tarp dviejų astmos gydymo metodikų (įprastos fiksuotų vaisto dozių su TVBA ir SMART) buvo tai, kad gydant vienu inhaliatoriumi statistiškai reikšmingai sumažėjo sunkių ir vidutinio sunkumo astmos paūmėjimų, gydymo geriamaisiais gliukokortikosteroidais poreikis buvo mažesnis [12]. Nerimauta, kad kai kurie pacientai gali per dažnai inhaliuoti iš vieno inhaliatoriaus ir suvartoti nepageidaujamai didelę gliukokortikosteroidų dozę. Tačiau klinikiniai tyrimai parodė, kad gydant SMART metodika simptomams šalinti vidutiniškai per parą reikėjo tik vienos papildomos sudėtinio preparato inhaliacijos arba visai nereikėjo, retam pacientui prireikė didesnių dozių.

Svarbus klausimas – kaip paaiškinti SMART metodikos sėkmę? Pagal SMART metodiką, kai tas pats inhaliatorius (formoterolio/budesonido) naudojamas ir astmos simptomams palengvinti, kartu su bronchodilatatoriumi įkvepiama (skirtingai nei naudojant TVBA) gliukokortikosteroido, kuris vaidina pagrindinį vaidmenį slopinant uždegimą [13]. Klinikinis dvigubai aklas tyrimas, kuriame lygintas formoterolio/budesonido ir formoterolio, vartojamo astmos simptomams palengvinti, veiksmingumas, rodo, kad vaistų derinys labiau suretino astmos paūmėjimus (2 pav.) [14]. Tai patvirtino nuomonę, kad greta fiksuotos dozės kontroliuojamųjų vaistų papildomai „pagal reikalą“ vartojami gliukokortikosteroidai padeda sėkmingiau užkirsti kelią paūmėjimams ir apskritai kontroliuoti astmą.

APIBENDRINIMAS

Vaistų deriniai (IGKS ir IVBA) viename inhaliatoriuje yra labai veiksmingi gydant astmą, nes pasižymi sinerginiu poveikiu ir liga kontroliuojama geriau negu vartojant vien IGKS. Be to, jie yra patogūs vartoti, taigi pagerėja vaistų vartojimo nurodymų vykdymas. Tikėtina, kad pacientai, gydomi SMART metodu, labiau laikosi skirtojo gydymo režimo, mat jis ne tik garantuoja ilgalaikę astmos kontrolę, bet ir slopina uždegimą tada, kai to labiausiai reikia, – beprasidedant paūmėjimui. Formoterolį dėl jo savybių – ne tik ilgai trunkančio, bet ir greitai prasidedančio bronchus plečiančio poveikio – galima vartoti ir simptomams šalinti, o sudėtiniame preparate esantis gliukokortikosteroidas (budezoidas) efektyviai ir greitai slopina uždegimą. *Symbicort* SMART gydymo metodika, kai *Symbicort* vartojamas nuolatiniam gydymui ir simptomams šalinti, sukuria sąlygas veiksmingai kontroliuoti astmą mažesnėmis IGKS dozėmis bei sumažinti sunkių astmos paūmėjimų dažnumą.

Straipsnį remia Astra Zeneca.

LITERATŪRA

- Barnes PJ. Scientific rationale for using a single inhaler for asthma control. *Eur Respir J* 2007; 29: 587-595.
- Sakalauskas R (red). Lietuvos vaikų ir suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo sutarimas. Kaunas 2007.
- Kankaanranta H, Lahdensuo A, Moilanen E, Barnes PJ. Add-on therapy options in asthma not adequately controlled by inhaled corticosteroids: a comprehensive review. *Respir Res* 2004; 5: 17.
- Pauwels RA, Sears MR, Campbell M, et al. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial. *Eur Respir J* 2003; 22: 787-794.
- Balang VM, Yunus F, Yang PC, Jorup C. Efficacy and safety of budesonide/formoterol compared with salbutamol in the treatment of acute asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19: 139-147.
- Bateman ED, Fairall L, Lombardi DM, English R. Budesonide/Formoterol and formoterol provide similar rapid relief in patients with acute asthma showing refractiveness to salbutamol. *Respir Res* 2006; 7: 13.
- Šitkauskienė B, Sakalauskas R. The role of beta(2)-adrenergic receptors in inflammation and allergy. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4: 157-162.
- Kharitonov SA, Donnelly LE, Montuschi P, Corradi M, Collins JV, Barnes PJ. Dose-dependent onset and cessation of action of inhaled budesonide on exhaled nitric oxide and symptoms in mild asthma. *Thorax* 2002; 57: 889-896.
- Gibson PG, Saltos N, Fakes K. Acute anti-inflammatory effects of inhaled budesonide in asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 32-36.
- Maneechotesuwan K, Essilfie-Quaye S, Meah S, et al. Formoterol attenuates neutrophilic airway inflammation in asthma. *Chest* 2005; 128: 1936-1942.
- O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 129-136.
- Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 2006; 129: 246-256.
- Lundborg M, Wille S, Bjermer L, et al. Maintenance plus reliever budesonide/formoterol compared with a higher maintenance dose of budesonide/formoterol plus formoterol as reliever in asthma: an efficacy and cost-effectiveness study. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 809-821.
- Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Lalloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomized controlled, double-blind study. *Lancet* 2006; 368: 744-753.

ASTHMA CONTROL USING A SINGLE INHALER – NEW STRATEGY OF ASTHMA MANAGEMENT

BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: asthma, inflammation, glucocorticosteroid, long-acting β_2 -agonist, SMART®.

Summary. Combination inhalers (inhaled glucocorticoids/inhaled long-acting β_2 -agonist) are very effective in asthma management, as they have complementary actions on the pathophysiology of asthma.

Clinical trials have demonstrated that a single inhaler (budesonide/formoterol) can be used for maintenance and relief, and has been described as the single inhaler for maintenance and relief therapy (SMART) approach. The treatment with a SMART approach markedly reduced the number of severe exacerbations and improved asthma symptom control compared with the other treatments.

UPLIFT REIKŠMĖ GERINANT LĒTINĖS OBSTRUKCINĖS PLAUČIŲ LIGOS GYDYMO SUPRATIMĄ

Reikšminiai žodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL), UPLIFT.

Santrauka. Straipsnyje aprašomas tebesitęsiantis ilgalaikis LOPL gydymo tyrimas – UPLIFT.

UPLIFT – ILGALAIKIO LOPL GYDYMO TYRIMAS

UPLIFT (angl. *Understanding the Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium*; tiotropio ilgalaikio poveikio įtaka kvėpavimo funkcijai) tyrimo pagrindinis tikslas – įvertinti ilgo veikimo anticholinerginio vaisto tiotropio (18 µg 1 k. per parą) įtaką ne tik plaučių funkcijos blogėjimui bei ligos eigos modifikavimui, bet ir ligos baigtims, įskaitant paūmėjimus, gyvenimo kokybę ir mirštamumą. Svarbiausias vertinamasis kriterijus – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją minutę (FEV₁) sumažėjimas (natūralios LOPL eigos rodiklis), bet kartu vertinami ir kiti, antriniai gydymo veiksmingumo požymiai:

- vidutinio FEV₁ metinis sumažėjimas (vaisto veikimo pabaigoje ir po vaistų inhaliacijos) nuo stabilaus dydžio iki vieno mėnesio po gydymo nutraukimo;
- forsuotos gyvybinės plaučių talpos (FVC) dydžio ir gyvybinės talpos mažėjimo greitis;
- su sveikata susijusi gyvenimo kokybė (pagal St. George kvėpavimo sistemos klausimyną (SGRQ) klausimyną);
- paūmėjimai: lengvas (gydymas namuose), vidutinio sunkumo (kreipimasis į sveikatos priežiūros specialistą, įskaitant ir skubiosios pagalbos skyrių), sunkus (stacionarizavimas);
- stacionarizavimas dėl paūmėjimų;
- mirštamumas (bendrasis ir dėl kvėpavimo sistemos patologijos).

UPLIFT TYRIMO PRIELAIDOS

Keliuose vienerių metų trukmės klinikiniuose tyrimuose inhaliuojamasis tiotropis statistiškai reikšmingai pagerino plaučių funkciją ir sumažino FEV₁ mažėjimo greitį.

Analizuojant 2 vienerių metų trukmės placebo kontroliuojamų tyrimų, kuriuose dalyvavo 921 LOPL sergantis ligonis, rezultatus, nustatyta, kad gydymas tiotropiu (18 µg kartą per parą) sulėtino FEV₁ mažėjimą. Tiotropio grupėje, palyginti su placebo, FEV₁ buvo didesnis statistiškai reikšmingai (2 pav.), o palyginti su ipratropiu, palengvėjo dusulys, vertinamas pagal praeinančio dusulio indeksą. 12 savaičių ir pusės metų trukmės tyrimuose tiotropis statistiškai reikšmingai pagerino maksimalaus FEV₁ ir FVC dydžius, palyginti su ilgo veikimo beta 2 agonistu salmeteroliu (p < 0,01).

Minėtų tyrimų (n = 921) duomenimis, tiotropis daugiau kaip 13 proc. ligonių kliniškai reikšmingai sumažino dusulį daugiau kaip 1 balu pagal praeinančio dusulio indeksą, palyginti su placebo. Šis pagerėjimas pastebėtas jau pirmą vertinimo dieną (50 tyrimo dieną) ir liko reikšmingas per visus tyrimo metus. Panašūs rezultatai ir vienerių metų trukmės tyrimo (n = 535), kuriuo lygintas tiotropio ir ipratropio, bei 6 mėnesių trukmės tyrimo (n = 623), kuriuo lygintas tiotropio ir salmeterolio poveikis gydant LOPL ligonius].

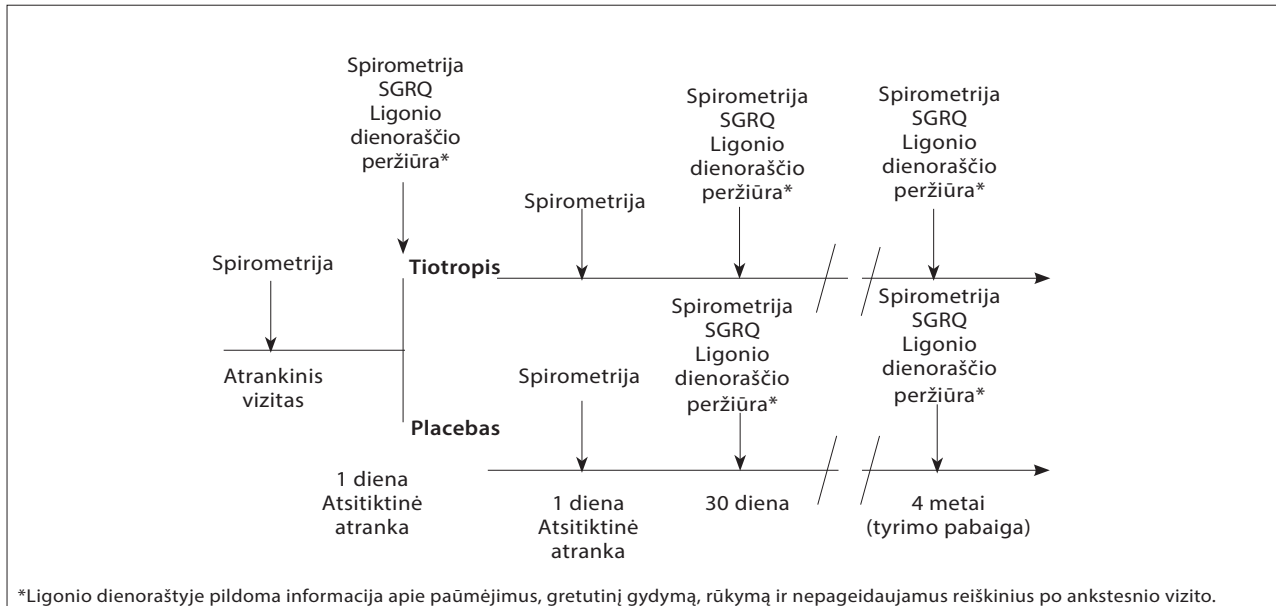
Tiotropiu gydyti ligoniai patyrė statistiškai reikšmingai mažiau LOPL paūmėjimų ir buvo rečiau stacionarizuojami, palyginti su placebo grupe. Vienerių



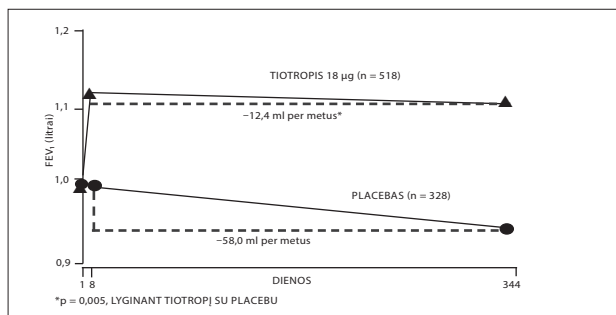
UPLIFT®



Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium
Ilgalaikio tiotropio poveikio kvėpavimo funkcijai supratimas



1 pav. 4 METŲ TRUKMĖS KLINIKINIO UPLIFT TYRIMO METODIKA



2 pav. VIDUTINIS FEV₁ POKYTIS TIOTROPIS IR PLACEBO GRUPĖSE NUO 8 IKI 344 TYRIMO DIENOS

metų tyrimuose tiotropis sumažino paūmėjimų skaičių 20 proc., palyginti su placebo, ir 24 proc., palyginti su ipratropiu, be to, pailgino laiką iki pirmo paūmėjimo bei suretino pagalbinių vaistų vartojimą.

Reikšmingas ir nuolatinis plaučių funkcijos gerėjimas ir su tuo susijęs pagalbinių vaistų vartojimo, dusulio, paūmėjimų ir stacionarizavimo atvejų mažėjimas vartojant tiotropį rodo potencialų šio vaisto gebėjimą lėtinti LOPL progresavimą. Vis dėlto šie tyrimai truko ne ilgiau kaip metus, taigi norint įvertinti ilgalaikio gydymo tiotropiu poveikį LOPL sergančių ligonių plaučių funkcijos silpnėjimo greičiui pradėtas vykdyti 4 metų trukmės UPLIFT tyrimas.

UPLIFT TYRIMO METODIKA

4 metų trukmės atsitiktinių imčių paralelinių grupių dvigubai aklame tyrime atrinkti dalyvauti 5 993 LOPL sergantys pacientai iš 450 pasaulio centrų. Jiems atsitiktinės atrankos būdu skirta vartoti 18 µg tiotropio vieną kartą per parą arba placebo. Ligoniams buvo leidžiama tęsti visų ankstesnių vaistų nuo LOPL vartojimą (trumpo ir/ar ilgo veikimo beta 2 agonistus, inhaliuojamuosius kortikosteroidus), išskyrus kitus anti-cholinerginius vaistus, kuriuos pacientai nuolat vartojo daugiau kaip 6 savaites iki atrankos. LOPL paūmėjimo metu medikamentinio gydymo apribojimų nebuvo.

Tyrimo eiga pavaizduota 1 paveiksle. Kiekvieno apsilankymo metu buvo atliekama spirometrija prieš

bronchodilatatoriaus inhaliaciją ir po jos (po 4 ipratropio bromido (80 µg) ir 4 salbutamolio (400 µg) inhaliacijų praėjus 60 minučių). Plaučių funkcija buvo tiriama praėjus 90 min. po ipratropio (30 min. po salbutamolio) inhaliacijų. Po atrankos tiotropis arba placebo skirtas prieš pat ipratropio bromido inhaliaciją arba iš karto po salbutamolio inhaliacijos. Sveikatos būklė vertinta pagal SGRQ atrankos metu ir kas 6 mėnesius iki dvigubai aklo etapo pabaigos. Siekiant palyginti ir įvertinti gydymo poveikį paūmėjimams, registruota išsami informacija apie LOPL paūmėjimus ir stacionarizavimą dėl jų. Paūmėjimu laikytas suintensyvėjęs ar naujai atsiradęs vienas iš šių kvėpavimo takų simptomų: kosulys, skrepliavimas, pūlingi skrepliai, švokštimas, dusulys, trunkantys ilgiau nei tris dienas ir reikalingas papildomo gydymo antibiotikais ir/ar sisteminiais kortikosteroidais.

APIBENDRINIMAS

UPLIFT siekiama išsiaiškinti, ar gydymas vaistais gali turėti įtakos ilgalaikėms LOPL baigtims, iš jų ir mirštamumui. Remiantis įvairių tyrimų su tiotropiu duomenimis, iškelta hipotezė, kad šis vaistas gali modifikuoti natūralią LOPL eigą. UPLIFT tyrimas leis pasaulio mastu (450 centrų 37 šalyse iš 6 kontinentų) perspektyviai ištirti vieną kartą per parą inhaliuojamo tiotropio poveikį skirtingo sunkumo LOPL baigtims, įskaitant plaučių funkcijos kasmetinio silpnėjimo greitį, sveikatos būklę, paūmėjimų dažnumo sumažėjimą, bendrąjį mirtingumą bei mirštamumą nuo kvėpavimo sistemos patologijos.

UPLIFT tyrimas padės išsiaiškinti, ar vartojant tiotropį pasiekiamas plaučių funkcijos pagerėjimas per gydymo metus pristabdys ligos progresavimą LOPL sergantiems ligoniams, kaip sulėtina FEV₁ mažėjimą. Rezultatų laukiama jau 2008 metais.

Literatūros šaltiniai, pagal kuriuos parengtas straipsnis, – redakcijoje (iš viso 26).

TARPTAUTINIS KOVOS SU PLAUČIŲ VĖŽIU MĖNUO

Plaučių vėžiu, daugiausia mirčių lemiančia onkologine liga, Lietuvoje kasmet suserga apie 1,5 tūkst. gyventojų. Nepaisant taikomų diagnostikos ir gydymo metodų, mūsų šalyje penkerius metus išgyvena tik 9 proc. susirgusių asmenų, o JAV – 15 proc. Didelis sergamumas plaučių vėžiu neabejotinai susijęs su labai paplitusiu rūkymu, todėl metimas rūkyti šiandien yra vienintelė veiksminga plaučių vėžio profilaktikos priemonė. Kita ne mažiau svarbi problema – pavėluota plaučių vėžio diagnostika. Deja, vis dar nėra rasta veiksmingų plaučių vėžio patikros priemonių, tačiau, kai plaučių vėžio rizika didelė, tikslinga kvalifikuotai ištirti pacientą naudojant naujausias technologijas, taikomas universitetinėse ligoninėse: autofluorescencinę bronchoskopiją, mažų dozių krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją, endoskopinį ultragarsą bei ateityje – molekulinės biologijos metodus. Dabartiniai plaučių vėžio gydymo rezultatai nedžiugina nei pacientų, nei jų gydytojų, bet nauja gydymo perspektyva – biologinė terapija bei individualizuotas gydymas, paremtas farmakogenomika, – teikia daugiau vilčių, kad netolimoje ateityje pavyks sėkmingiau kovoti su plaučių vėžiu.

Tad plaučių vėžiui tebesant viena aktualiausių onkologijos problemų, lapkritis paskelbtas tarptautiniu kovos su plaučių vėžiu mėnesiu. Taip siekiama atkreipti visuomenės ir valstybės dėmesį į plaučių vėžio pro-



filaktikos, ankstyvos diagnostikos ir gydymo problemas. Daugelyje šalių šį mėnesį organizuojami įvairūs renginiai, paskaitos ir konferencijos visuomenei ir pacientams, informacija apie plaučių vėžį skleidžiama žiniasklaidoje, per televiziją ir radiją, platinamos įvairios švietimo priemonės, aktyviai kreipiamasi į valstybines institucijas raginant labiau rūpintis šia sritimi ir geriau finansuoti.

Lapkričio 12 d. Kauno medicinos universiteto klinikose plaučių vėžio mėnesiui paminėti surengta apskritojo stalo spaudos konferencija. Joje daugiadisciplinės komandos gydytojai specialistai apžvelgė aktualiausias plaučių vėžio epidemiologijos, profilaktikos, patikros, diagnostikos ir gydymo klausimus.

Lietuvoje dar per retai taikomi naujausi ankstyvos diagnostikos metodai, pripažinti diagnostikos standartai, dėl menko finansavimo sunkiai skinasi kelių naujausių gydymo metodai, todėl Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija kartu su Lietuvos chemoterapeutų draugija, Lietuvos krūtinės ir širdies chirurgų draugija, Lietuvos patologų draugija bei Lietuvos radiologų asociaciją parengė šiuolaikines Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijas, kurios tikimasi prisidės prie kovos su plaučių vėžiu sėkmės.

Dr. Marius Žemaitis,

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

2007 m. GRUODŽIO 4 d. – PASAULINĖ ALERGIJOS DIENA

2007 metų Pasaulinė alergijos diena rengiama Pasaulio sveikatos organizacijos ir Pasaulio lėtinųjų respiracinių ligų aljanso (angl. *Global Alliance of Chronic Respiratory Diseases, GARD*) iniciatyva.

Skelbiant Pasaulinę alergijos dieną siekiama atkreipti visuomenės dėmesį į šią problemą, paremti kiekvieną, kuriam kasdien ar protarpiais tenka patirti alerginių ligų sukeltus negalavimus. Pasaulinės alergijos dienos tikslas – parodyti sveikatos priežiūrą organizuojantiems ir teikiantiems asmenims, kaip svarbu garantuoti tinkamą alerginėmis ligomis sergančių ligonių priežiūrą. Alergija smarkiai pablogina ne tik pačių ligonių, bet ir jų artimųjų gyvenimo kokybę, didina socialines ekonomines išlaidas. PSO duomenimis, daugiau kaip 300 mln. žmonių serga astma, viena iš dažniausių alerginių kvėpavimo takų ligų. Moksliniais tyrimais įrodyta, kad šiandien yra veiksmingų priemonių, galinčių padėti apsaugoti nuo respiracinės alergijos. Svarbu ne tik nerūkyti, bet ir vengti tabako dūmų. Darbo aplinkoje neturi būti sensibilizuojančių medžiagų ir kitokių stiprių dirgiklių, o jei to



išvengti neįmanoma, būtinos tinkamos apsaugos nuo įsijautrinimo priemonės.

Alergine astma, rinokonjunktyvitu, atopiniu dermatitu sergantys ligoniai, kurie yra įsijautrinę alergenams, pavyzdžiui, namų dulkių erkių, tarakonų, gyvūnų ar kitų, norėdami kontroliuoti ligos simptomus ir apsaugoti nuo paūmėjimų, privalo pašalinti juos iš aplinkos ar gerokai sumažinti ekspoziciją. Visais atvejais alerginių kvėpavimo takų ligų gydymo tikslas – ne tik slopinti ligos simptomus, bet ir gydyti persistuojantį alerginį uždegimą, kuris lemia simptomų pasireiškimą. Taigi net ir tada, kai nėra astmos ar alerginio rinito simptomų, gydymas kontroliuojamaisiais vaistais turi būti tęsiamas.

Alerginių ligų gydymas apima visą kompleksą priemonių, skirtų ne tik pašalinti ligos simptomus, bet ir užkirsti kelią priežastims, lemiančioms pačią ligą, – čia itin svarbu paties paciento bei jo artimųjų vaidmuo, tinkama aplinkos kontrolė.

Doc. Brigita Šitkauskienė,

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

RUDENINIS LPAD SEMINARAS BIRŠTONE



1 pav. KONFERENCIJOS LEKTORIAI (IŠ KAIRĖS): PROF. R. SAKALAUSKAS, DOC. B. ŠITKAUSKIENĖ, DOC. S. MILIAUSKAS, PROF. R. JURKEVIČIUS, PROF. A. NAUDŽIŪNAS, DR. J. STAIKŪNIENĖ, DR. R. KAUPAS



2 pav. KONFERENCIJOS DALYVIAI

Šių metų rugsėjo mėn. 28–29 d. Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija pakvietė kolegas į kasmetinį rudeninį seminarą Birštono „Versmėje“. Pagrindinė seminaro pranešimų ir diskusijų tema buvo „Plaučių ir alerginių ligų diagnostika ir gydymas“.

Renginyje pagrindinius pranešimus skaitė ir patirtimi apie plaučių kraujagyslių ligų diagnostiką dalijosi prof. A. Naudžiūnas, prof. R. Jurkevičius vaizdžiai aptarė echoskopines galimybes diagnozuojant plautinę hipertenziją, plaučių arterijos emboliją bei širdies miokardo kontrakcijos pokyčius esant šiai patologijai. Dr. R. Kaupas supažindino su intervencine radiologine plaučių kraujagyslių patologijos diagnostika. Doc. D. Barkauskienė savo pranešime atkreipė dėmesį į šiuolaikinius plautinės hipertenzijos konservatyvaus gydymo metodus ir galimybes. Doc. S. Miliauskas pristatė plaučių tromboembolijos gydymo algoritmus bei pabrėžė nepavėluotos profilaktikos svarbą. Didelio kolegų susidomėjimo sulaukė gretutiniai simpoziumai, kuriuose astmos ir lėtinės obstrukcinės plaučių ligos

gydymo perspektyvas bei naujoves aptarė prof. R. Sakalauskas ir doc. K. Malakauskas.

Antroji seminaro dalis buvo ne mažiau įdomi ir informatyvi. Doc. J. Bojarskas aptarė cistinės fibrozės diagnostikos kriterijus ir gydymo galimybes. Dr. J. Staikūnienė akcentavo daugiau praktinius niuansus atskiriant alergiją nuo pseudoalergijos. Doc. P. Leišytė pranešime, intriguojančia tema „Ar alergija ir astma išaugamos“, pateikė ne tik savo, kaip alergologės, bet ir pasaulyje žinomų specialistų nuomonę.

Kiekvienas seminaro pranešėjas sulaukė susidomėjusių kolegų klausimų, dažnas pranešimas virto diskusija ar net klinikinės patirties dalijimusi ir klinikinų atvejų aptarimu. Diskusijos tęsėsi ir vakaro programos metu bendraujant su kolegomis kamerinėje aplinkoje.

Iki naujų susitikimų mokslinėse praktinėse konferencijose.

Jolita Vedrickaitė,
KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Būsimų renginių kalendorius

| DATA | RENGINYS | VIETA |
|---------------|---|---------------------|
| 2007 12 02–06 | XX PASAULINIS ALERGIJOS KONGRESAS | BANKOKAS, TAILANDAS |
| 2008 03 14–18 | AAAAI (ANGL. AMERICAN ACADEMY OF ALLERGY, ASTHMA AND IMMUNOLOGY) METINIS KONGRESAS | FILADELFIJA, JAV |
| 2008 03 29–31 | VIII TARPTAUTINIS PEDIATRINĖS PULMONOLOGIJOS KONGRESAS | NICA, PRANCŪZIJA |
| 2008 04 11 | LPAD METINĖ KONFERENCIJA „PULMONOLOGIJA, ALERGOLOGIJA IR KLINIKINĖ IMUNOLOGIJA 2008“ | KAUNAS, LIETUVA |
| 2008 04 26–29 | PASAULINIS ASTMOS IR LOPL FORUMAS | DUBAJUS, JAE |
| 2008 05 16–21 | TARPTAUTINĖ ATS (ANGL. AMERICAN THORACIC SOCIETY) KONFERENCIJA | TORONTAS, KANADA |
| 2008 06 05–09 | FOCIS (ANGL. FEDERATION OF CLINICAL IMMUNOLOGY SOCIETIES) METINĖ KONFERENCIJA | BOSTONAS, JAV |
| 2008 06 07–11 | XXVII EAACI (ANGL. EUROPEAN ACADEMY OF ALLERGOLOGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY) KONGRESAS | BARSELONA, ISPANIJA |
| 2008 09 19 | LPAD RUDENINIS SEMINARAS | LIETUVA |
| 2008 10 04–08 | ERS (ANGL. EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY) METINIS KONGRESAS | BERLYNAS, VOKIETIJA |