



TURINYS

AKTUALIJOS

Sustoti ir įsiklausyti į save...	2
----------------------------------	---

PULMONOLOGIJA

Plaučių arterinė hipertenzija	3
Venų tromboembolijos rizikos veiksniai	7
Plaučių sarkoidozė	11
Pleuros ligų diagnostika	14
Endobronchinio ultragarso tyrimo principai	20
Kosulys ir gastroezofaginis refluksas: mechanizmai	22
Ikimokyklinio amžiaus vaikų bronchų obstrukcijos klinikinio įvertinimo, diagnostikos ir gydymo galimybės	25
Vaikų bronchoskopinio tyrimo indikacijos	29

ALERGOLOGIJA IR IMUNOLOGIJA

Atopinis dermatitas	34
Naujausios žinios apie alerginį rinitą ir jo įtaką astmai	38
Lėtinė autoimuninė dilgėlinė: mechanizmai ir nustatymo metodai	45

FARMAKOTERAPIJA

Alternatyvūs dilgėlinės gydymo metodai	49
Šiandienos žvilgsnis į tuberkuliozę	52
Inhaliuojamųjų bronchodilatatorių poveikio ventiliacinei plaučių funkcijai ypatumai sergant lėtine obstrukcine plaučių liga	57
Uždegimo ir gydymo įtaka lėtinės obstrukcinės plaučių ligos progresavimui	60
Bronchų astma: teorija ir praktika	63
SPIRIVA® Respimat® – naujas LOPL inhaliacinis gydymas	67

MOKSLINĖS TEZĖS

KRONIKA IR ANONSAI

Profesorius Raimundas Sakalauskas	79
Docentė Jolanta Kudzytė	80
Apdovanoti trys iškilūs Kauno medicinos universiteto klinikų medikai	80

Vyriausiasis redaktorius

Raimundas Sakalauskas, dr. prof.

Atsakomoji redaktorė

Brigita Šitkauskienė, habil. dr. prof.

Redakcinė kolegija:

Alfредas Bagdonas, dr. doc.
Jolanta Kudzytė, dr. doc.
Violeta Kvedarienė, dr.
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. doc.

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

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

Redakcijos adresas

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

Leidėjas

UAB „Medicinos spaudos namai“ ©

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

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

Sustoti ir įsiklausyti į save...



Minėdami Lietuvos vardo tūkstantmetį, atskleisti savo požiūrį į pulmonologo specialybės prasmę, vietą medicinoje ir reikšmę žmogaus sveikatai pakvietėme jaunosios medikų kartos atstovę, KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinikos gyd. rezidentę **Deimantę Karaliūtę**.

Užsiplikau puodelį žaliosios arbatos ir sėdu rašyti. Pro praviarą langą maloniai šviečia saulė ir kvepia pavasariu. Jausmas, tarytum aplinkui tvyrotų šventės nuotaika. Kažkur į tolį nuplaukia liginės įvykiai, visi su rezidentūra susiję dalykai, budėjimai, šimtai atliktų ir dar galybė laukiančių savo eilės darbų... Kaip gera trumpam sustoti. Sustoti ir įsiklausyti į save bei į aplinkinius, peržiūrėti savo tikslus ir svajones, patikrinti jų įgyvendinimo planus arba tiesiog pasidžiaugti pavasariu.

Apie ką norėjau rašyti, prieš įsileisdama pavasarį į kambarį? Norėjau pasidalyti apmąstymais apie pulmonologijos specialybę. Prieš pasirinkdama rezidentūros studijų kryptį, perbėgau mintimis per visas terapines specialybes, ir pulmonologija – labiausiai patraukė akį, o toliau besigilinant – pavergė mano širdį.

Kvėpavimo sistema yra viena pagrindinių organų sistemų, o ją nagrinėjanti medicinos šaka, pulmonologija, – reikšminga terapijos sritis. Kaip žinia, pulmonologija glaudžiai susijusi su kardiologija (plaučių hipertenzija, dusulio diferencinė diagnostika ir kt.), onkologija (gydytojai pulmonologai specializuotuose centruose savarankiškai skiria chemoterapinį, kartu su spindulinės terapijos gydytojais onkologais spindulinį plaučių navikų gydymą), krūtinės ląstos chirurgija (kartu dirbama gydant liginius, sergančius operuojamais plaučių navikais, bei ruošiant liginius tiek transplantacijai, tiek prižiūrint po jos; atliekamos bronchų stenavimo procedūros), reumatologija (sisteminių ligų sukelti plaučių pokyčiai), intensyviaja terapija (neinvazinė plaučių ventiliacija, intubacija naudojant bronchoskopą, kraujavimo iš kvėpavimo takų stabdymas, svetimkūnio, patekusio į kvėpavimo takus, pašalinimas) na ir, žinoma, neatsiejama nuo imunologijos ir alergologijos. Tai nenuobodi specialybė: patologija įvairuoja nuo lėtinių kvėpavimo takų ligų (LOPL, astma, intersticinės plaučių ligos ir kt.) iki urgentinių būklių (kraujavimas iš kvėpavimo takų, pneumotoraksas, PATE, plaučių edema), taigi gydytojas pulmonologas visada turi išlikti budrus.

Plaučių transplantacija, kvėpavimo sutrikimų miego metu diagnostika bei gydymas ir endobronchinis ultragarsinis tyrimas (EBUS) – pulmonologijos specialybės pers-

pektyva Lietuvoje. Pirmoji sėkminga plaučių transplantacija mūsų šalyje atlikta 2007 m. Lietuvoje tai naujas būdas prailginti gyvenimą liginiams, sergantiems galutinių stadijų LOPL, cistine fibroze, idiopatine plaučių fibroze bei plaučių hipertenzija.

Kvėpavimo sutrikimai miegant blogina dažno juos patiriančio žmogaus gyvenimo kokybę. Kai kurie iš jų gali būti labai pavojingi. Galimybė šiuos sutrikimus diagnozuoti, tyrinėti ir gydyti – mokslo žingsnis paciento komforto ir saugumo link.

EBUS – visai neseniai į Lietuvą atkeliavęs naujas, daug žadantis bronchoskopinės diagnostikos metodas, leidžiantis pagerinti neinvazinę plaučių vėžio diagnostiką bei tiksliau nustatyti navikinio proceso išplitimo stadiją, nuo kurios priklauso tolesnio gydymo taktika.

Mano nuomone, taikant EBUS, citogenetinius bei imuninius tyrimus, dirbant miego sutrikimų diagnostikos bei gydymo srityje, Lietuvos pulmonologijos mokslo galimybės labai prasiplečia.

Pasinaudojus naujaisiais mokslo atradimais, pagerėja plautinės hipertenzijos, cistinės fibrozės, intersticinių plaučių ligų diagnostika ir gydymas. Naujaisi medikamentai ir plačiai naudojami funkciniai kvėpavimo tyrimai pagerina astmos, LOPL, sisteminių ligų nustatymą bei gydymo kontrolę. Dėl to mažėja minėtų ligų komplikacijų skaičius ir pagerinama liginio gyvenimo kokybė.

Nors Lietuvoje atliekama nemažai tyrimų, plačiau nagrinėjančių uždegimo mechanizmą ir jo vaidmenį kvėpavimo takų ligų patogenezėje, vis dar tebėra daug neišsiaiškintų dalykų ir neatsakytų klausimų. Visada bus reikalingi plautinės hipertenzijos ir plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo tyrinėjimai. Tad iš esmės pulmonologijos specialybė ir jos ateitis Lietuvoje priklauso nuo kiekvieno iš mūsų, kaip specialisto ir kaip žmogaus, indėlio.

Motina Teresė sakė: „Gyvenimas yra galimybė – pasinaudokite ją. Gyvenimas yra svajonė – įgyvendinkite ją.“ Lietuvos vardo tūkstantmečio jubiliejaus ir šilto pavasario proga linkiu daug galimybių, XXI amžiaus darbų gausoje nepamiršti svajoti ir siekti savųjų svajonių bei užsibrėžtų tikslų išsipildymo. Su pavasariu!

Plaučių arterinė hipertenzija

Doc. dr. Remigijus Valdemaras Nargėla

VU Medicinos fakulteto Krūtinės ligų, alergologijos ir radiologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: plaučių arterinė hipertenzija, plautinė hipertenzija.

Santrauka. Straipsnyje supažindinama su šiandienine plaučių arterinės hipertenzijos (PAH) klasifikacija, priimta 2003 m. Venecijoje vykusiame pasauliniame kongrese, šios ligos priežastimis, rizikos veiksniais. Atkreiptas dėmesys į genetinę predispozicijos įtaką PAH, pagrindines PAH priežastis patogenezei požiūriu.

Trumpai apžvelgta ligos patogeneze, klinikiniai simptomai, bendrosios gydymosi priemonės: fizinis aktyvumas, infekcijų profilaktika ir kt., įprastinis gydymas antikoagulantais, diuretikais, deguonimi bei šiuo metu vis dažniau ir sėkmingiau vartojamais prostaciklinais bei jų analogais, endotelino-1 receptorių antagonistais, fosfodiesterazės inhibitoriais.

Plaučių arterinė hipertenzija (PAH) – grupė ligų, kurioms būdinga progresuojantis plaučių kraujagyslių pasipriešinimas, sąlygojantis dešiniojo skilvelio nepakankamumą ir ankstyvą mirtį.

PAH diagnozuojama, kai vidutinis plaučių arterijos spaudimas ramybės metu yra didesnis nei 25 mm Hg arba fizinio krūvio metu – didesnis nei 30 mm Hg.

Daugelį metų plaučių hipertenzija, atsižvelgiant į tai, ar PH priežastys ir rizikos veiksniai buvo žinomi, skirta į pirminę ir antrinę plaučių hipertenziją (PH). Pirminė PH buvo diagnozuojama atmetus visas kitas galimas PH priežastis.

Šiuo metu vadovaujamasi 2003 m. Venecijoje įvykusio PAH pasaulinio kongreso metu priimta klasifikacija [12]. Ji atspindi dabartinį patofiziologinių procesų supratimą bei klinikinius PH panašumus ir skirtumus. Venecijos klasifikacijoje atsakyta terminų „pirminė PH“, „antrinė PH“ [8]. Atsižvelgiant į tai, su kokiais rizikos veiksniais, ligomis, būklėmis PAH susijusi, ji suskirstyta į tam tikras kategorijas. Pirmai kategorijai priskiriama idiopatinė plaučių arterinė hipertenzija (IPAH), šeiminė plaučių arterinė hipertenzija (ŠPAH) ir PAH esant rizikos veiksniams ar susijusioms būklėms (SPA) [1, 9]. Kitos PAH kategorijos: 1) PH, susijusi su kairiosios širdies ligomis (prieširdžio ar skilvelio, ar vožtuvų); 2) PH, susijusi su kvėpavimo takų ligomis ir/ar hipoksija (LOPL, intersticinės plaučių ligos, ligos, sąlygojančios alveolių hipoventiliacijos sindromą, ilgalaikis buvimas aukštikalnėse); 3) PH dėl lėtinės trombozės ir/ar embolijos, netrombinės plau-

čių embolijos (augliai, parazitai, svetimkūniai); 4) atsitiktiniai atvejai (sarkoidozė, histoicitozė, limfangiozė, plaučių kraujagyslių kompresija – adenopatija, auglys, fibrozinis mediastionitas).

PAH rizikos veiksnys gali būti kai kurie vaistai, cheminės medžiagos, demografiniai rodikliai, ligos, ypač jungiamojo audinio bei metabolinės, ir kai kurios būklės. Pastaruoju metu atliekama vis daugiau tyrimų, įrodančių genetinę predispozicijos vaidmenį PAH pasireikšti. Kalbama apie genų – BMPR-2 (kaulų morfogeninio receptoriaus baltymo 2 genas), ALK-1 (į aktyvino receptorių panašus kinazės 1 genas), 5-HTT (serotino nešiklio genas) ir kitų – defektus, galinčius paskatinti pokyčius įvairiose ląstelėse (lygiųjų raumenų, endotelio, trombocituose, uždegimo ląstelėse) ir ekstraląstelinėje plaučių mikrocirkuliacijos matricoje [2, 4].

Tiksli PAH patogeneze nėra žinoma. Pripažįstamas didėjantis plaučių kraujagyslių pasipriešinimas, kuris siejamas su endotelio disfunkcija, uždegimo ląstelėmis, trombocitais. Uždegimo ląstelės dalyvauja visuose PAH sukeliamuose patologiniuose pokyčiuose, PAH ligonių kraujo plazmoje nustatoma padidėjusi uždegimo citokinų koncentracija [10, 12, 13].

PLAUČIŲ ARTERINĖS HIPERTENZIJOS DIAGNOSTIKA

Daugelis mokslininkų plaučių hipertenzijai diagnozuoti siūlo 4 pakopų planą: klinikinis plaučių hipertenzijos įtarimas, aptikimas, klinikinės klasės nustatymas ir PH

1 lentelė. PLAUČIŲ HIPERTENZIJOS DIAGNOSTIKOS PLANAS

I. Klinikinis PH įtarimas		Simptomai ir fizinis ištyrimas (nuovargis, silpnumas, sinkopė, pilvo pūtimas, akcentas II cor tono ir kt.).
II. PH aptikimas		<ul style="list-style-type: none"> • EKG • Krūtinės ląstos rentgenograma • Transtorakalinė echokardiografija (TT)
III. PH klinikinės klasės nustatymas		<ul style="list-style-type: none"> • PFM ir KAD (art. kraujo dujų) tyrimas • Didelė skiriamosios gebos ir spiralinė KT • Plaučių angiografija
IV. PAH įvertinimas	Tipas	<ul style="list-style-type: none"> • Kraujo imuniniai tyrimai (antinuklearinių antikūnų titras, tyrimai dėl tromboembolijos ir kt.) • ŽIV testas • Pilvo ultragarsinis skenavimas (atmeta ma vartų hipertenzija)
	Fizinis pajėgumas	6 mėn. ėjimo mėginys, VO ₂ pikas
	Hemodinamika	<ul style="list-style-type: none"> • Dešinėsios širdies kateterizavimas • Vazoreaktyvumo mėginys (įvertinama hemodinamika ir plaučių kraujagyslių vazoreaktyvumas)

Wensel R. et. al. Circulation 2002; 106: 319-224.

2 lentelė. PAH GYDYMO EFEKTYVUMO ĮRODYMŲ LYGMENYS

A lygmuo	Duomenys paimti iš daugybės atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų ar metaanalizių.
B lygmuo	Duomenys paimti iš pavienių atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų ar kartotinių klinikinių tyrimų, kurių rezultatai skiriasi.
C lygmuo	Bendra ekspertų nuomonė ir/ar mažų tyrimų, retrospektyviųjų tyrimų, registru duomenys.

3 lentelė. SIŪLomos GYDYMO METODIKOS (REKOMENDACIJŲ KLASĖS)

I klasė	Yra pakankamai įrodymų ir/ar priimama nuomonė, kad procedūra ar gydymas yra naudingi ir efektyvūs.
II klasė	Yra įrodymų ir/ar nuomonių konfliktas dėl procedūros ar gydymo naudos.
II a klasė	Nauda/efektyvumas sunkiau įrodomi/pagrindžiami.
II b klasė	Gerokai daugiau naudos/efektyvumo įrodymų/nuomonių.
III klasė	Yra pakankamai įrodymų ir/ar priimama bendra nuomonė, kad siūloma procedūra/gydymas yra nenaudinga ir neefektyvi, kai kuriais atvejais gali būti net žalinga.

Badesch B. et. al. Chest 2004; 126: 355-625.

įvertinimas (tipas, funkcinis pajėgumas, hemodinamika) (1 lentelė).

Itin informatyvūs elektrokardiografijos (EKG), radiologijos, echokardiografijos, plaučių arterijos dešinėsios širdies ertmių zondavimo, pulmoangiografijos požymiai [16, 17]. Neinvaziniais diagnostikos metodais [14] – radiologiniu, elektrokardiografiniu, echokardiografiniu – nustatoma dešiniojo prieširdžio ir dešiniojo skilvelio hipertrofija ir dilatacija (1, 2 pav.).

PLAUČIŲ ARTERINĖS HIPERTENZIJOS GYDYMAS

Daugelį metų įprasta PAH gydyti deguonimi, antikoagulantais, kalcio kanalų blokatoriais. Svarbu išsiaiškinti ligos priežastis ir jas šalinti.

Bendrosios priemonės skirtos apriboti išorinių žalingų veiksnių ir tam tikrų aplinkybių poveikį pacientams, sergantiems PAH. Priemonių poveikis pagrįstas ekspertų nuomonėmis. Bendrosioms priemonėms priskiriama fizinis aktyvumas, infekcijų profilaktika (jos turi būti atpažintos ir gydomos), vengimas net ir lengvo laipsnio hipobarinės hipoksijos, prasidedančios 1500–2000 m aukštyje, psichologinė pagalba (specialistas sergančiam pacientui turi suteikti informacijos ir, jei reikia, siūsti pas psichologą ar psichiatrą).

Bendrosioms PAH gydymo priemonėms priskiriama ir nėštumo bei gimdymo kontrolė. Daugelio tyrimų duomenimis, sergančioms PAH moterims, ypač jei PAH susijusi su Eisenmergerio sindromu ar kita sunkia plaučių kraujagyslių liga, nėštumo derėtų vengti.

Medikamentinis gydymas. Jau nuo seno PAH gydyti vartojami geriamieji antikoagulantai, digitalis ir doputemas, diuretikai, deguonis, kalcio kanalo blokatoriai. Visų jų skyrimo pagrįstumo įrodymai yra C lygmens (2 lentelė), indikacijų klasė – II a bei II b (vienu atveju gerokai daugiau naudos/efektyvumo įrodymų/nuomonių, kitu – nauda/efektyvumas sunkiai įrodomi) (3 lentelė).

PAH gydyti iš pirmaeilių vaistų dažniausiai gydytojai skiria kalcio kanalų blokatorių (KKB). Jų vazodilatacinis poveikis priklauso nuo kalcio patekimo į lygiųjų raumenų skaidulas, slopinamojo antagonistinio poveikio ET-1, NO išsilaisvinimui. Juos rekomenduojama skirti tik tiems ligoniams, kurių vazodilatacinis mėginys teigiamas. Jis atliekamas su trumpai veikiančiais vazodilatatoriais (adenozinu ar prostaciklinu, ar azoto monoksidu). Mėginys laikomas teigiamu, kai vidutinis spaudimas plaučių arterijoje sumažėja ne mažiau kaip 10 mm Hg ir būtinai turi tapti mažesnis kaip 40 mm Hg, o širdies išstumiamo kraujo tūris nesumažėja. Tačiau tik mažiau kaip 10 proc. visų IPAH sergančių ligonių mėginys būna teigiamas.

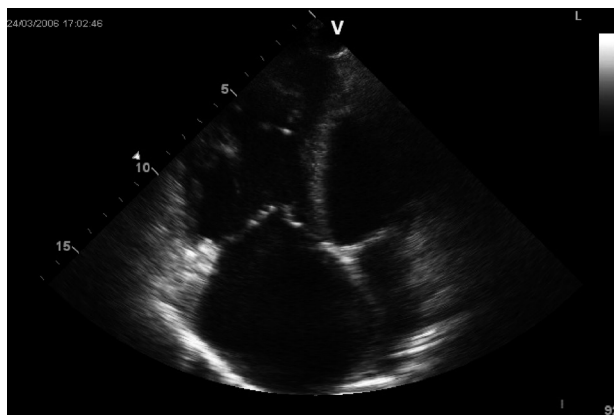
Dažniausiai vartojami kalcio kanalo blokatoriai yra nefedipinas (120–240 mg per parą) ir diltiazemas (240–720 mg per parą).

O. Silbon su kolegomis skyrė retrospektyviąją analizę 557 pacientams, sergantiems idiopatine plaučių hipertenzija, kuriems buvo atliktas vazodilatacinis mėginys su epoprostanoliu arba azoto oksidu (NO). Tiems, kurių šis mėginys buvo teigiamas, skirtas gydymas geriamaisiais KKB. Tokių pacientų iš 557 buvo 70. Iš jų tik 38 (< 10 proc.) pastebėtas ilgalaikis pagerėjimas gydant KKB (sumažėjo plaučių spaudimas). Po 7 metų iš pacientų, kuriems pasireiškė ilgalaikis palankus KKB poveikis, neišgyveno tik 1, o iš grupės, pacientų, kuriems tokio KKB poveikio nebuvo, 5 metus išgyveno 48 proc. [10, 16].

Pastaraisiais metais paskelbiama vis daugiau tyrimų duomenų apie PAH patogenezės mechanizmą veikiančius vaistus. Jų vis dažniau skiriama ir kasdienėje klinikinėje praktikoje. Tai prostaciklinai (epoprostenolis, treprostnilas, natrio beraprostatas, iloprostatas), fosfodiasterazės-5 inhibitoriai (sildenafilis) ir endotelino-1 receptorių antagonistai (ambrisentan, bosentan, sitaksentan).



1 pav. PLAUČIŲ ARTERINĖ HIPERTENZIJA (RADIOLOGINIS VAIZDAS)



2 pav. PLAUČIŲ ARTERINĖ HIPERTENZIJA (ECHOKARDIOGRAFINIS VAIZDAS)

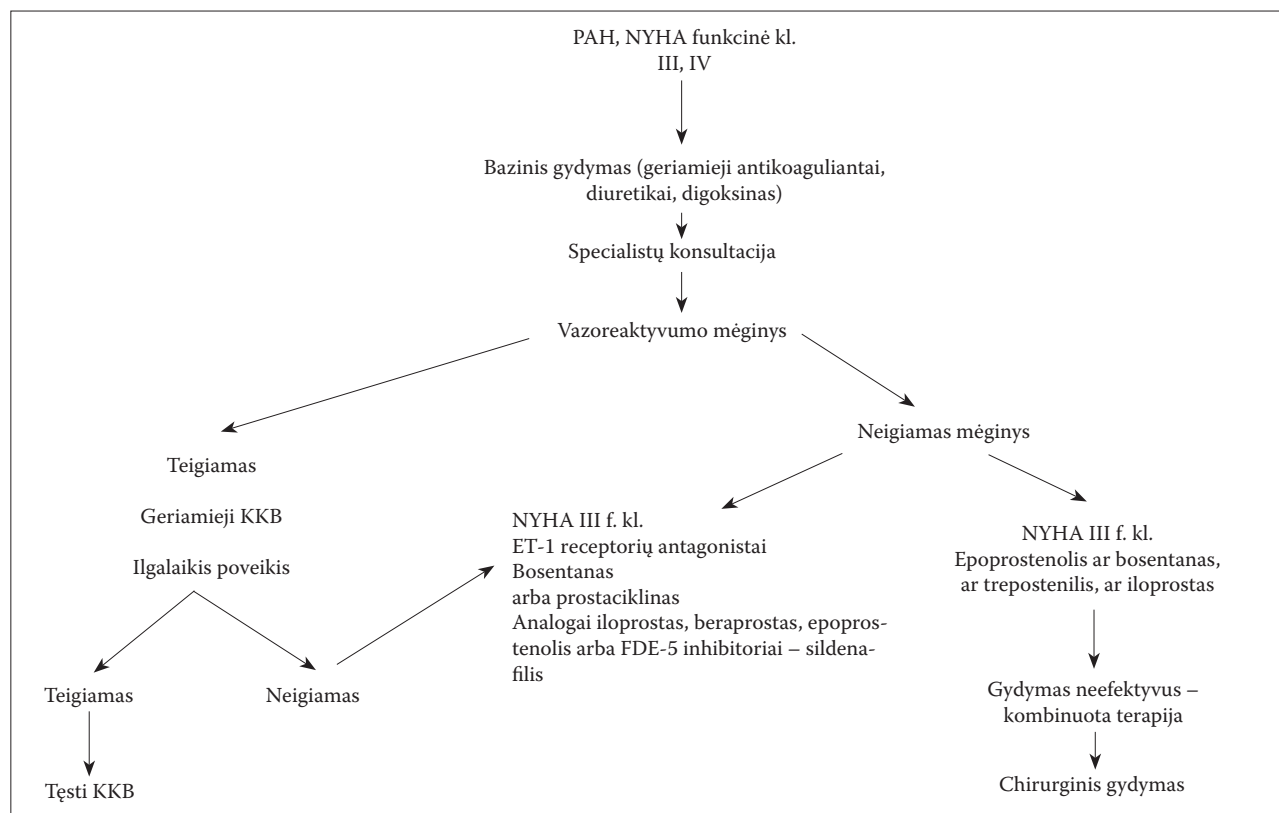
Daugiausia duomenų paskelbta apie sintetinius prostaciklinus ir prostaciklinų analogus. Jie atpalaiduoja lygiuosius kraujagyslių raumenis, slopina trombocitų agregaciją, kraujagyslių ląstelių migraciją ir proliferaciją, pagerina ET-1 klirensą, veikia tiesiogiai inotropiškai, pagerina deguonies utilizaciją skeleto raumenyse ir hemodinamiką. Apie klinikinę prostaciklinų naudą žinoma iš klinikinių tyrimų su epoprostenoliu, iloprostu.

Vieno iš tyrimų (ištirti 178 pacientai) duomenimis, pacientų, gydomų epoprostenoliu, išgyvenamumas priklauso nuo ligos sunkumo gydymo pradžioje bei atsako į gydymą per pirmuosius 3 mėnesius. Bendrasis išgyvenamumas 85 proc., 70 proc., 63 proc. ir 55 proc. po atitinkamai 1, 2, 3 ir 5 metų. Pacientų, negydytų epo-

prostenoliu, išgyvenamumas buvo atitinkamai 58 proc., 43 proc., 33 proc. ir 28 proc.

Iloprostas efektyvumo tyrimo duomenimis, PAH ligoniams, kuriems buvo ryški plaučių fibrozė, dažnai skiriant iloprostą, smarkiai išsiplėtė plaučių kapiliarai, labai pagerėjo dujų apykaita [17]. Epoprostenolio sukeliama nepageidaujama reiškiniai yra veido hiperemija, sąnarių skausmai, pėdų ir kojų skausmai, pilvo spazmai, pykinimas, rečiau hipotenzija, o iloprostas – kosulys, veido hiperemija, galvos skausmas.

Dėl endotelino-1 receptorių antagonistų vazodilacinio poveikio pacientams, sergantiems PAH, pagerėja ir pagrindiniai hemodinamikos parametrai, funkcinė būklė. Pirmasis susintetintas ETA ir ETB receptorių antagonistas yra bosentanas. Jo gerama po



3 pav. PAH GYDYMO ALGORITMAS

125 mg 2 kartus ar po 250–500 mg per parą. Tyrimų duomenimis, vaistas pailgina nueinamą atstumą, sumažina spaudimą plaučių arterijoje ir plaučių kraujagyslių pasipriešinimą, padidina širdies minutinį tūrį [14, 15]. Nepageidaujamas bosentano poveikis: hepatoksiškumas, veido raudonis, galvos svaigimas, periferinės edema (kulkšnių), teratogeniškumas, nedidelio laipsnio anemija. Yra duomenų, kad bosentanas gali sukelti sėklidžių atrofiją ir vyrų nevaisingumą.

Gydant fosfodiesterazės-5 inhibitoriais pacientus, sergančius PAH, padidėja ciklinio guonazino 3–5 monofosfato (cGMF) sukeliama kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių relaksacija, slopinama jų proliferacija. Klinikinio atsitiktinių imčių kontroliuojamojo tyrimo duomenimis, skiriant 20, 40, 80 mg sildenafilio 3 kartus per dieną pacientams, sergantiems II, III funkcinės klasės PAH, po 12 savaičių 6 minučių ėjimo mėginys buvo teigiamas (nueita papildomai 45 m), o spaudimas sumažėjo 3–5 mm Hg. Sildenafilio sukeliama nepageidaujama reiškiniai neženklūs: galvos skausmas, regėjimo sutrikimas, nosies užgulimas. Šiuo metu gydymas sildenafiliu taikomas pacientams, sergantiems PAH, kuriems neefektyvus kitas aprobeutas gydymas [17].

Plaučių hipertenzija sergantiems pacientams, kurių fizinis aktyvumas yra labai ribotas ar kurie nepakelia jokio fizinio krūvio, galima bandyti atlikti balioninę prieširdžių pertvaros septostomiją.

Perspektyviaisiais nekontroliuojamaisiais tyrimais vertintas plaučių transplantacijos efektyvumas. Viduti-

nis ligonių išgyvenamumas po plaučių transplantacijos – apie 3 metai.

Pastaraisiais metais atliekami nauji klinikiniai tyrimai ne tik su jau minėtų grupių vaistais PAH gydyti, bet kartu bandomi ir kiti jau minėtų bei kitų grupių vaistai: simvastatinas, imatinibas, vazoaktyvus žarnų peptidas ir kiti. Plaučių arterinės hipertenzijos gydymo algoritmas pateiktas 4 paveiksle.

PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

REMIGIJUS VALDEMARAS NARGĖLA
CLINIC OF CHEST DISEASES, ALERGOLOGY AND RADIOLOGY
VILNIUS UNIVERSITY

Keywords: pulmonary arterial hypertension, pulmonary hypertension.

Summary. The article introduces to current „Pulmonary Arterial Hypertension“ (PAH) classification, revised at the 3rd World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension held in Venice, in 2003. Reveals the causes and risk factors of this disease. The attention is paid to genetic predisposition of PAH etiology, principal causes in the aspect of pathogenesis.

This article also reviews pathogenesis, clinical assessment, general treatment options (physical activity, prevention of infections and others), conventional pharmaceutical treatment (the use of supplemental oxygen, anticoagulants, diuretics, increasing and successful use of prostacyclins and its analogues, endothelin-1 receptor antagonists, phosphodiesterase inhibitors).

LITERATŪRA

- Atichartakarn V, Likittanasombat K, Chuncharunee S et al. Pulmonary arterial Hypertension in previously splenectomized patients with beta-thalassemic disorders. *Int J Hematol* 2003; 78: 139-45.
- Castro O, Hoque M, Brown BD, Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival. *Blood* 2003; 101: 1257-61.
- Chaouat A, Coulet F, Favre C et al. Endoglin germline mutation in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia and dexfeniuramine-associated pulmonary arterial hypertension. *Txorax* 2004; 59: 446-8.
- Hoepfer MM, Niedermeyer J, Hoffmeyer F et al. Pulmonary hypertension after splenectomy? *Ann Intern Med* 199; 130: 506-9.
- Olivier Sitbon, Marc Humbert, Hilario nunes, Lorence Perent, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: Prognostic factors and survival. *JACC Journal of the American College of Cardiology*. 2008; p. 783-784.
- Naudžiūnas A. Plaučių arterijos trombinė embolija. Monografija 1998, Vilnius.
- Olschewski H, Ghofrani HA, Walrath D, et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:600-7.
- Rubin L.J. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336:111-7.
- Sean Gaine. Is the WHO classification a real reflection of the severity of pulmonary arterial hypertension (PAH)? Management of Pulmonary Arterial Hypertension Facts an Fiction. Abstracts Evening Symposium ERS Congress 2005; p.4-7.
- Olivier Sitbon, Marc Humbert, Xavier Jais, et al. Long-Term Response to Calcium Channel Blockers in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation Journal of the American heart Association* 2008; p.3109-3111.
- Vallerie V. McLaughlin, Ronald J. Oudiz, Adaani Frost, Victor F. Tapson, Srinivas Murali et al. Randomized Study of Adding inhaled iloprost to Existing Bosentan in Pulmonary Arterial Hypertension. *American J of Respiratory and Critical Care Medicine* 2006; 174: 1257-1263.
- Vallerie V. McLaughlin and Michael D. McGoon. Pulmonary Arterial hypertension. *Circulation j of American Association* 2006; 114: 1417-1431.
- Yuan JXJ, Rubin L.J., Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension: the need for multiple hits. *Circulation*. 2005; 111: 534-538.
- Nazareto Galie, Alan L. hinderliter, Adam Torbicki et al. Effects the oral endothelin-receptorantagonist bosentan on echocardiographic and doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; p. 1385-86.
- Channic RN, Simonneau G, Siton O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119-23.
- Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, et al. Dzagagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 405-475.
- Galie N., Manes A., Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 227-37.

Venų tromboembolijos rizikos veiksniai

Doc. dr. Skaidrius Miliauskas, doc. dr. Marius Žemaitis, prof. dr. Raimundas Sakalauskas
KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: venų tromboembolija, plaučių arterijos trombinė embolija, rizikos veiksniai, trombofilija.

Santrauka. Straipsnyje pateikiama literatūros apie įgimus ir įgytus venų tromboembolijos rizikos veiksnius apžvalga. Daug dėmesio skirta paveldimos trombofilijos etiopatogenezei, diagnostikai ir patikrai.

Giliųjų venų trombozė (GVT) ir plaučių arterijos trombinė embolija (PATE) yra kompleksinės kraujagyslių patologijos – venų tromboembolijos (VTE) – dvi klinikinės išraiškos. VTE – potencialiai grėsminga gyvybei įvairių ligų ir klinikinių būklių komplikacija.

Per metus GVT ir PATE suserga atitinkamai 1 ir 0,5 iš 1000 gyventojų. Trijų mėnesių mirštamumas, sergant PATE, siekia 17,5 proc. Kiek yra kliniškai nepasireiškiančių atvejų, nustatyti neįmanoma. Daugiausia PATE serga 60–70 metų žmonės. Iš viso autopsijų metu PATE randama 12–15 proc. atvejų. Nesant paveldimo VTE rizikos veiksnio, centrinės venos kateterio, jauni žmonės VTE serga retai. Būklė, sąlygojanti didesnę polinkį į trombozę, vadinama trombofilija. Rizika susirgti VTE tiek vyrams, tiek moterims senstant didėja, vyrai serga dažniau (vyrų ir moterų santykis 1,2 : 1).

VTE rizikos veiksniai skiriami į dvi dideles grupes: įgimus ir įgytus. Kartais dar išskiriama ir trečia grupė – neaiškios kilmės ar mišrūs. Įgimti rizikos veiksniai, pažeidžia (didina) kraujo krešėjimą, o įgyti – didina krešėjimą, mažina kraujo tėkmę arba veikia ir krešėjimą, ir tėkmę kartu. Įgyti rizikos veiksniai gali būti laikini ar išlikti visą gyvenimą. Dažniausi VTE rizikos veiksniai pateikti 1 lentelėje. Esant keliems VTE rizikos veiksniams, rizika sirgti VTE susideda.

PAVELDIMI VENŲ TROMBOEMBOLIJOS RIZIKOS VEIKSNIAI

Paveldimų VTE rizikos veiksnių nustatoma 27–32 proc. visų VTE atvejų. Esant šiems rizikos veiksniams, atsiranda paveldima (pirminė) trombofilija. Paveldimi rizikos veiksniai skirstomi į „senuosius“, atrastus iki

1990 metų, ir „naujuosius“. Pirmajai grupei priklauso antitrombino, baltymų C ir S stoka, šiai grupei biochemiškai būdingas „antikoaguliacinės funkcijos pradimas“.

Pirminei trombofilijai geriau suvokti trumpai priminsime kraujo krešėjimo ir antikoaguliacinės sistemos komponentus. Audinių pažeidimas žmogaus organizme suaktyvina krešėjimo sistemą – serino proteazių ir jų kofaktorių kaskadą, toliau susiformuoja fibrinas. Kraujo krešėjimo sistemos V ir VIII faktoriai yra pagrindiniai jos sužadinimo kofaktoriai. Trombinas V ir VIII faktorius paverčia jų aktyviomis formomis – FV a ir FVIII a, o šie savo ruožtu prisijungia prie neigiamų fosfolipidų, esančių ant suaktyvintų trombocitų paviršiaus, ir tampa receptoriais atitinkamai IX a ir X a faktoriams.

Antitrombinas yra pagrindinis trombino inhibitorius, kuris taip pat slopina ir kitus aktyvius krešėjimo faktorius (X, IX ir XI), serino proteazes, suformuodamas stabilius kompleksus. Heparinas daug kartų sustiprina antitrombino veikimą. Susiformavęs trombinas jungiasi su trombomodulinu, esančiu ant sveiko endotelio paviršiaus, ir aktyvina C baltymą. Aktyvus C baltymas kartu su savo kofaktoriumi S baltymu, esant fosfolipidams, suardo aktyvius V ir VIII krešėjimo sistemos faktorius sustabdydamas trombino gamybą.

Esant antitrombino, C ir S baltymų stokai, sutrinka trombino neutralizavimas, didėja VTE rizika. Tiek kiekybinis (I tipo), tiek ir kokybinis (II tipo) antitrombino nepakankamumas pasitaiko retai – 0,02–0,2 proc. sveikų asmenų. Antitrombino stoka atrasta 1960 metais. Homozigotinis variantas nesuderinamas su gyvybe. Esant heterozigotiniam variantui, yra didelė VTE rizika

1 lentelė. VENŲ TROMBOEMBOLIJOS RIZIKOS VEIKSNIAI

Igimti	Igyti	Mišrūs
Antitrombino stoka C ir S baltymų stoka Leideno V faktorius Protrombinas 20210A Kraujo grupė (ABO)	Išliekantys: • Amžius • Venų tromboembolija anamnezėje • Antifosfolipidinis sindromas • Navikai • Mieloproliferacinės ligos • Nutukimas • Širdies nepakankamumas • Arterinė hipertenzija • Lėtinė obstrukcinė plaučių liga Laikini: • Trauma, chirurginis gydymas • Imobilizacija • Nėštumas, pogimdyminis laikotarpis • Geriamieji kontraceptikai • Pakeičiamoji hormonų terapija	Hiperhomocisteinemia Didelis VII, VIII, IX ar XI faktorių kiekis Atsparumas aktyviam C baltymui (nesant Leideno V faktoriaus) Disfibrinogenemija

jaunystėje, nėštumo metu, taip pat dažnai nustatoma ne būdingų vietų venų trombozė (*v. mesenterica*, *v. jugularis* ir kt.). C ir S baltymų stoka atrasta 1980 metais. Homozigotinis variantas itin retas ir pasireiškia naujagimių *purpura fulminans* ar masyvia venų tromboze.

Antrajai paveldimų VTE rizikos veiksnių grupei priklauso Leideno V faktorius (faktorius V Arg506Gln), protrombinas G20210A. Šios dvi protrombozinės mutacijos atrastos po 1990 metų. Tai „naujieji“ VTE rizikos veiksniai, jiems būdingas „prokoaguliacinės funkcijos įgijimas“. Mutavęs Leideno V faktorius yra lėčiau inaktyvinamas aktyvaus C baltymo, taip didėja trombino gamyba. Leideno V faktorius nustatomas 2–15 proc. sveikų baltosios rasės asmenų. Heterozigotams VTE rizika didėja 5–8 kartus, homozigotams – apie 80 kartų. Protrombino mutacija padidina protrombino antigeno kiekį 30 proc. ir yra susijusi su saikiai didesne GVT rizika (2,8 karto). Pastarosios mutacijos paplitimas yra 2–4 proc. Paveldimi rizikos veiksniai, kurie labiausiai didina VTE riziką, yra svarbiausi ir kliniškai.

Nėra vienos nuomonės, kada ir kuriuos asmenis reikėtų tirti dėl paveldimos trombofilijos. Atvejai, kada šiuos tyrimus atlikti būtina, pateikti 2 lentelėje. Šiuo metu genetiniai tyrimai sukurti tik dviem mutacijoms tirti: Leideno V faktoriui ir protrombinui G20210A. Visų ligonių, pirmą kartą patyrusių VTE, tirti nereikėtų, nes paveldimos trombofilijos nustatymas neturi įtakos VTE gydymui. Daugeliu atvejų pradinis ūminės VTE gydymas nesiskiria (išskyrus masyvią PATE). Tik tam tikrais atvejais (stokojant antitrombino) gydymui netinka heparinas, nes šiuo atveju jis nėra veiksmingas. Iki šiol nėra bendros nuomonės, ar nuo paveldimo rizikos veiksnio buvimo priklauso antrinės profilaktikos netiesioginio veikimo antikoagulantais trukmė.

ĮGYTI VENŲ TROMBOEMBOLIJOS RIZIKOS VEIKSNIAI

Sergamumas VTE didėja senėjant, kartu daugėjant įvairių ligų (navikai, išeminė širdies liga ir kt.). 3 lente-

2 lentelė. REKOMENDACIJOS DĖL PAVELDIMOS TROMBOFILIJOS TYRIMŲ

I. Tyrimai rekomenduojami ligoniams, kai yra:

- šeiminė venų tromboembolijos anamnezė;
- pasikartojanti venų tromboembolija;
- idiopatinė venų tromboembolija;
- netipiškų vietų trombozė (cerebrinių sinusų, *v. mesenterica*, *v. portae* ar kt.);
- venų tromboembolija iki 50 metų;
- venų tromboembolija nėštumo metu, vartojant estrogenus arba keliaujant;
- venų tromboembolija, susijusi su arterine tromboze ar persileidimais;
- varfarino sukelta odos nekrozė;
- naujagimių *purpura fulminans*.

II. Nuomonė dėl tyrimų prieštaringa šiais atvejais:

- jaunos rūkančios (iki 50 metų) miokardo infarktu susirgusios moterys;
- vyresni ligoniai (nuo 50 metų), patyrę VTE, nesant vėžio ar intravaskulinio prietaiso;
- pirma VTE, susijusi su tamoksifeno ar selektyviųjų estrogenų receptorių moduliatorių vartojimu;
- esant nepaaiškinamai preeklampsijai, placentos atšokai, vaisiaus augimo sulėtėjimui.

III. Tyrimai gali būti reikalingi:

- besimptomiams šeimos nariams (ypač kai yra šeiminė venų tromboembolijos anamnezė, venų tromboembolija jauname amžiuje);
- besimptomiams šeimos nariams – moterims, kurios yra nėščios ar nori vartoti geriamuosius kontraceptikus, ar ketina pastoti.

IV. Tyrimai nerekomenduojami:

- populiacijos patikrai;
- rutiniškai prieš pradėdant vartoti geriamuosius kontraceptikus hormonų pakeičiamuosius preparatus ar selektyviuosius estrogenų receptorių moduliatorius arba juos vartojant;
- kaip prenatalinis, naujagimių pradinis ar rutininis mėginys besimptomiams vaikams;
- rutiniškai esant arterijų trombozei (išskyrus jauniems, kai susergama nesant aterosklerozės).

lėje pateikta GVT rizika netaikant profilaktikos įvairių klinikinių situacijų atveju.

Didžiausia GVT rizika netaikant profilaktikos yra po klubo sąnario protezavimo operacijos: blauzdos GVT rizika – 40–80 proc., šlaunies GVT rizika – 10–20 proc., kliniškai reikšmingos PATE – 4–40 proc., mirtinos PATE – 0,2–5 proc. atvejų. Net ketvirtadalis visų PATE po operacijų įvyksta iš ligoninės išrašytiems ligoniams.

Nepriklausomi VTE rizikos veiksniai yra šie: operacija, trauma, gulėjimas ligoninėje ar gyvenimas slaugos namuose, aktyvus vėžys, gydomas chemoterapija ar ne, centrinės venos kateteris ar transveninis širdies stimulatorius, buvusi paviršinių venų trombozė, varikozinės venos, neurologinė liga su galūnių pareze. Esant lėtinei kepenų ligai, VTE rizika mažėja (4 lentelė).

Nėščiosioms VTE rizika padidėja 5 kartus. 75 proc. atvejų GVT būna prieš gimdymą, o 66 proc. visų PATE –

3 lentelė. GILIŲJŲ VENŲ TROMBOZĖS RIZIKA NETAIKANT PROFILAKTIKOS

Ligoniai	Giliųjų venų trombozės dažnumas
Vidaus ligos	10–20 proc.
Bendroji chirurgija	15–40 proc.
Didelė ginekologinė chirurgija	15–40 proc.
Didelė urologinė chirurgija	15–40 proc.
Neurochirurgija	15–40 proc.
Insultas	20–50 proc.
Klubo ar kelio sąnario artroplastika	40–60 proc.
Šlaunikaulio lūžis	40–60 proc.
Didelė trauma	40–80 proc.
Stuburo smegenų trauma	60–80 proc.
Intensyvios terapijos ligoniai	10–80 proc.

po gimdymo. Geriamieji kontraceptikai (ypač trečios kartos) didina VTE riziką iki 1–2 atvejų 10 tūkst. gyventojų per metus. Ši rizika dar labiau padidėja, kai yra atsparumas aktyviam C baltymui.

Rūkytas taip pat yra nepriklausomas VTE rizikos veiksnys. Autopsijų duomenimis, VTE nustatoma iki 50 proc. vėžiu sirgusių ligonių. Sergant aktyviu vėžiu, ne stacionare PATE įvyksta 20 proc. ligonių. Diagnozavus idiopatinę PATE, 10 proc. ligonių per 2 metus nustatomas vėžys. Operuojamo vėžio VTE rizika atitinka ortopedinės operacijos riziką.

Kiti VTE rizikos veiksniai: heparino sukelta trombocitopenija, mieloproliferacinės ligos, nefrozinis sindromas, obliteracinis trombangitas, diseminuota intravazalinė koaguliacija, sisteminė raudonoji vilkligė, žarnų uždegimo ligos, hiperhomocisteinemia, homocisteinurija.

Visos įgytos (antrinės) trombofilijos grupuojamos į tris grupes:

1. Koaguliacijos ir fibrinolizės sutrikimai (piktybiniai augliai, ilgalaikis geriamųjų kontraceptikų vartojimas, nėštumas, infekcinės ligos ir kt.).
2. Būklės, sąlygojančios kraujo sąstovį venose (ilgalaikė imobilizacija, vyresnis amžius, operacijos, pirminė ir antrinė eritrocitozė ir kt.).
3. Būklės, sustiprinančios trombocitų agregacines savybes (hiperlipidemija, cukrinis diabetas, rūkytas ir kt.).

THE RISK FACTORS OF VENOUS THROMBOEMBOLISM

SKAIDRIUS MILIAUSKAS, MARIUS ŽEMAITIS, RAIMUNDAS SAKALAIUSKAS
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: venous thromboembolism, pulmonary thromboembolism, risk factors, thrombophilia.

Summary. Literary review concerning the acquired and inherited risk factors of venous thromboembolism have been presented. Etiopathogenesis, diagnosis and screening of inherited thrombophilia have been discussed.

4 lentelė. NEPRIKLAUSOMI VTE RIZIKOS VEIKSNIAI

Charakteristika	Šansų santykis	95 proc. pasikliautinis intervalas
Ką tik operuoti stacionaro ligoniai	21,72	9,44–49,93
Neoperuoti stacionaro ligoniai	7,98	4,49–14,18
Trauma	12,69	4,06–39,66
Vėžys, gydomas chemoterapija	6,53	2,11–20,23
Vėžys, negydomas chemoterapija	4,05	1,93–8,52
Centrinės venos kateteris ar transveninis širdies stimulatorius	5,55	1,57–19,58
Paviršinių venų trombozė	4,32	1,76–10,61
Neurologinė liga su galūnių pareze	3,04	1,25–7,38
Sunki kepenų liga	0,10	0,01–0,71

LITERATŪRA

1. Schulman S, Lindmarker P, Holmström M, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost* 2006;4:734-742
2. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257-2264.
3. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998;279:458-462.
4. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989;82:203-205.
5. Leizorovicz A, Turpie AGG, Cohen AT, Wong L, Yoo MC, Dans A. Epidemiology of venous thromboembolism in Asian patients undergoing major orthopedic surgery without thromboprophylaxis: the SMART Study. *J Thromb Haemost* 2005;3:28-34.
6. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-593.
7. Bergqvist D, Lindblad B. A 30-year survey of pulmonary embolism verified at autopsy: an analysis of 1274 surgical patients. *Br J Surg* 1985;72:105-108.
8. Francis CW. Prophylaxis for thromboembolism in hospitalized medical patients. *N Engl J Med* 2007;356:1438-1444. [Erratum, *N Engl J Med* 2007;357:203.]
9. Beasley R, Raymond N, Hill S, Nowitz M, Hughes R. eThrombosis: the 21st century variant of venous thromboembolism associated with immobility. *Eur Respir J* 2003;21:374-376.
10. Bick RL. Coagulation abnormalities in malignancy: a review. *Semin Thromb Hemost* 1992;18:353-372.
11. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995;85:1504-1508.
12. Rosendaal FR. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:1-12.
13. Elliott CG, Goldhaber SZ, Jensen RL. Delays in diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Chest* 2005;128:3372-3376.
14. Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:589-602.
15. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007;5:296-304.
16. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98-107.
17. Christopher Study Investigators. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172-179.
18. Kruip MJ, Söhne M, Nijkeuter M, et al. A simple diagnostic strategy in hospitalized patients with clinically suspected pulmonary embolism. *J Intern Med* 2006;260:459-466.

Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje (iš viso 36).

Plaučių sarkoidozė

Doc. habil. dr. Edvardas Danila

VU Medicinos fakulteto Krūtinės ligų, alergologijos ir radiologijos klinika,
VUL Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Reikšminiai žodžiai: bronchoskopija, bronchoalveolinis lavažas, granuloma, sarkoidozė.

Santrauka. Straipsnyje aptariami naujais su plaučių sarkoidoze susiję klausimai. Remiantis naujausiais mokslo duomenimis ir autoriaus asmenine patirtimi, analizuojama ligos patogenezė, diagnostika, gydymas ir kiti klausimai.

Sarkoidozė yra nežinomos kilmės granulominė liga, pažeidžianti tarpuplaučio limfmazgius, plaučius ir daugelį kitų organų [1]. Sergamumas sarkoidoze skirtingas, bet Europoje sarkoidozė yra dažniausiai diagnozuojama nežinomos kilmės intersticinė plaučių liga [2]. Manoma, kad po astmos ji yra antra pagal dažnumą jaunų suaugusiųjų plaučių liga [3]. Tikslus sergamumas sarkoidoze Lietuvoje nežinomas.

Sarkoidozė labai plačiai tiriama įvairiais aspektais, bet daugelis klausimų iš esmės lieka neatsakyti [4]. Šiame straipsnyje apžvelgiami svarbiausių pastaraisiais metais atliktų mokslinių tyrimų, kurie galėtų būti svarbūs klinikinei praktikai, duomenys.

ETIOLOGIJA IR PATOGENEZĖ

Sarkoidozės kilmę mėginama išsiaiškinti jau labai seniai. Tačiau net ir šiuolaikinių tyrimų, įvairių tyrėjų atliktų naudojant modernias technologijas, rezultatai skirtingi. Įvertinus visumą tyrimų matyti, kad potencialių kandidatų (infekcinių ir neinfekcinių antigenų) būti sarkoidozės priežastimi buvo ir yra labai daug, bet įvairiose šalyse ir vietovėse jie nevienodi [5]. Skirtingų rasių ir tautybių žmonėms sarkoidozė pasireiškia savitai [6–9]. Šio straipsnio autoriaus nuomone, akivaizdu, kad sarkoidozė, panašiai kaip astma ir kai kurios kitos ligos, tėra sindromas, kurį lemia savita žmogaus imuninės sistemos reakcija (atsakas) į antigeną ar antigenus. Šis atsakas priklauso nuo genetinių ypatumų, epigenomo būklės ir išorės veiksnių sąveikos [5]. Didelė sarkoidozės klinikinės ir radiologinės raiškos įvairovė, neunikalus morfologiniai pažeistų organų pokyčiai ir skirtinga ligos prognozė yra svarūs ši požiūrį palaikantys argumentai.

DIAGNOSTIKA

Dažniausiai ligos diagnozė grindžiama savitais, tik jai būdingais požymiais arba nespecifinių požymių visuma. Sarkoidozė neturi nė vieno atskiro unikalaus požymio, būdingo tik jai [10]. Visų pirma klinikiniai simptomai. Sarkoidozė gali būti besimptomė, pasireikšti lėtiniais kvėpavimo takų (kosuliu ir dusuliu) ar kitų organų (odos, sąnarių, akių, seilių liaukų ir kt.) pažeidimo simptomais. Mūsų pastebėjimu, Lietuvos populiacijoje sarkoidozė dažniausiai kliniškai pasireiškia ūmine forma, vadinamuoju Lefgreno sindromu (mazgine eritema, čiurnos sąnarių uždegimu ir karščiavimu) arba jos eiga būna besimptomė [11]. Abiem atvejais šeimos gydytojams, kurie santykinai retai susiduria su tokiais ligoniais, kyla nemažai diagnozavimo sunkumų. Pirmuoju atveju pacientai dažniausiai siunčiami dermatologo, reumatologo ar net chirurgo konsultacijos. Labai dažnai ligoniai pradedami empiriškai (nepatikslinus diagnozės) gydyti gliukokortikosteroidais. Antruoju atveju asmeniui, kuriam nėra klinikinių ligos požymių, nustačius padidėjusių tarpuplaučio limfmazgių (I rentgeninė sarkoidozės stadija), įtariama neoplazija, ir jie siunčiami atlikti chirurginių procedūrų (operuoti ar kt.), arba, aptikus dauginių smulkių židinių plaučiuose (III rentgeninė sarkoidozės stadija), įtariama tuberkuliozė ir ligoniai pradedami empiriškai nuo jos gydyti. Visais atvejais empirinis gydymas ir delsimas siūsti specialiujų tyrimų dar pasunkina ligos diagnostiką.

Nustatėme, kad sarkoidozei kompiuterinės plaučių tomografijos vaizduose buvo būdingas vadinamasis perilimfinis (šalia bronchiovaskulinio pluoštelio, tarpuskiltelinių pertvarėlių ir pleuros) židinių išsidėstymas anterinėje plaučių skiltelėje [12].

Kaip minėta, sarkoidozė neturi unikalių, tik jai būdingų požymių, todėl jos diagnozė turi būti pagrįsta visuma simptomų ir tyrimų duomenų. 1998 m. paskelbti skaičiavimai parodė, kad, esant simetriškai padidėjusiems tarpuplaučio ar plaučių šaknų limfmazgiams, kai nėra klinikinių simptomų arba yra ūminės sarkoidozės klinikinių simptomų, sarkoidozės tikimybė – apytikriai 99,95 proc. [13]. Vėlesnių diskusijų metu buvo pareikšta, kad iš tikrųjų šis procentas (t. y. sarkoidozės tikimybė) yra didesnis [14]. Kita vertus, mazginė eritema, stambiųjų sąnarių (dažniausiai čiurnų) uždegimas ir karščiavimas esant simetriškai padidėjusiems tarpuplaučio limfmazgiams taip pat labai būdingi sarkoidozei [15].

Mes manome, kad, įtarus sarkoidozę, visada reikėtų atlikti bronchoskopiją. Pirmasis tyrimas turėtų būti atidi gleivinės apžiūra ir bronchoalveolinis lavžas (BAL). Jei bronchoskopijos metu pastebima sarkoidozei būdingų smulkių gleivinės mazgelių ar kitų uždegimo požymių, būtina atlikti bronchų gleivinės žnyplinę biopsiją. Bronchoskopijos metu gautas BAL skystis turėtų būti kruopščiai ištirtas (atlikta mikroskopija, pasėlis į specialias terpes tuberkuliozės mikobakterijoms (TM) auginti, CD4 ir CD8 T limfocitų tyrimas tėkmės citometru).

BAL skysčio ląstelių sudėtis atspindi alveolitą (I sarkoidozės patogenezės stadiją). Mes nustatėme, kad tik 7 proc. sarkoidoze sirgusių asmenų BAL skysčio ląstelių sudėtis buvo normali [16]. BAL skysčio ląstelių pokyčiai priklausė nuo sarkoidozės rentgeninės stadijos [17] ir klinikinių simptomų [18]. Nustatėme, kad optimalus ribinis diagnostinis BAL skysčio CD4/CD8 santykis nesant klinikinių simptomų (jautrumas – 62 proc., specifiskumas – 90 proc.) ir esant klinikinių ligos simptomų (jautrumas – 84 proc., specifiskumas – 93 proc.) yra atitinkamai 3,5 ir 4,0. Didėjant rentgeninei stadijai, optimalaus ribinio diagnostinio CD4/CD8 santykio jautrumas mažėja [16]. Iš esmės mūsų tyrimo rezultatai sutapo su kitų tyrėjų [19–23]. Labai svarbu turėti omenyje, kad gydymas gliukokortikosteroidais sumažina diagnostinio CD4/CD8 santykio jautrumą, todėl sarkoidozės diagnostika gali būti sudėtingesnė [16].

Vis dėlto retais atvejais sarkoidozei būdingi BAL skysčio pokyčiai pasitaiko sergant kitomis ligomis. Mūsų duomenimis, jų nustatyta tik 6,2 proc. kitomis ligomis sirgusių, kuriems buvo atliktas BAL skysčio imuninis tyrimas [16]. Taigi matyti, kad BAL skysčio tyrimas labai svarbus sarkoidozės diagnostikai, bet nėra absoliutus.

Bronchų gleivinės ar plaučių biopsinėje medžiagoje rastos granulomos atspindi antrąją (granulomų) sarkoidozės patogenezės stadiją. Deja, gigantiškųjų ląstelių granuloma be nekrozės taip pat nėra išimtinai sarkoidozės požymis. Granulominio uždegimo požymių aptikome ne tik sergantiems sarkoidoze, bet ir sergantiems tuberkulioze, egzogeniniu alerginiu alveolitu, neoplazija (plaučių adenokarcinoma, limfoma, mieloma), esant vaskulito ir grybelio pažeistiems plaučiams [24, 25]. Sergantiems sarkoidoze ir tuberkulioze

pasitaikė granulomų be nekrozės ir su nekroze. Dėl santykinai didelio tuberkuliozės paplitimo Lietuvoje epitelioidinių granulomų specifiskumas sarkoidozei diagnozuoti mažesnis negu kitose šalyse. Nustatėme, kad granulomų be nekrozės jautrumas sarkoidozei diagnozuoti buvo 94 proc., o specifiskumas – 85 proc. [26]. Kiti tyrėjai [27] taip pat aiškiai pabrėžia, kad imuninė granuloma be nekrozės nėra patognominė sarkoidozei. Mūsų patirtis rodo, kad tais atvejais, kai ligoniams, kuriems įtarus tuberkuliozės buvo empiriškai skiriama vaistų nuo tuberkuliozės, o bronchologinis tyrimas atliktas tik suabejojus diagnoze, sarkoidozės ir tuberkuliozės diferencinė diagnostika dažnai tampa neįmanoma. Todėl ji būna tik sindrominė – granulominis pneumonitas [28]. Labai svarbu, kad pacientas būtų gydomas tik atlikus visus būtinus tyrimus, o sarkoidozės diagnozė turi būti grindžiama būdingų požymių ir tyrimo duomenų deriniu [29].

Būdingiausi sarkoidozės požymiai (nebūtinai turi būti visi), kuriais turėtų būti pagrįsta sarkoidozės diagnozė yra šie: *klinikiniai simptomai* – 1) besimptomė eiga, 2) mazginė eritema, čiurnos sąnarių uždegimas ir karščiavimas; *radiologiniai požymiai* – 1) (beveik) simetriškai padidėję tarpuplaučio limfmazgiai, 2) (beveik) simetriškai padidėję tarpuplaučio limfmazgiai ir dauginiai smulkūs perilimfiškai antrinėje plaučių skilteleje išsidėstę (daugiau viršutinėse plaučių dalyse) židiniai, 3) dauginiai smulkūs perilimfiškai antrinėje plaučių skilteleje išsidėstę (daugiau viršutinėse plaučių dalyse) židiniai; *BAL skysčio ląstelių sudėties pokyčiai* – padidėjęs (didesnis kaip 25 proc.) limfocitų skaičius ir CD4/CD8 T limfocitų santykis (didesnis kaip 3,5), makrofagų limfocitų rozetės, gigantiškosios daugiabranduolės ląstelės; *bronchų ar plaučių biopsinės medžiagos radiniai* – gigantiškųjų epitelioidinių ląstelių granuloma be nekrozės. BAL skystyje ir (ar) biopsinėje medžiagoje nerandama TM ir vėžio ląstelių. Tačiau visada būtina ligonį toliau stebėti ir, jei būtina, pakartotinai tirti [30].

LIGOS EIGA IR GYDYMAS

Sarkoidozės eiga gali būti įvairi – visą laiką stabili, su minimaliais klinikiniais simptomais ar be jokių simptomų; įvykti savaiminė ligos remisija, dažniausiai sergant ūmine sarkoidoze (per 1–3 mėnesius); rečiau – laipsniškas progresavimas arba banguojanti (su pablogėjimo ir remisijos epizodais).

Dėl skirtingos įvairių ligonių sarkoidozės eigos standartinio gydymo nėra. Bendrosios rekomendacijos tokios: 1) jei ligonio būklė nėra labai sunki (nėra sunkaus kvėpavimo funkcijos sutrikimo, akių ar gyvybei pavojingo kitų organų pažeidimo), neskubėti pradėti gydyti, bet atlikti išsamų plaučių funkcijos tyrimą (įskaitant plaučių talpų ir dujų difuzijos); 2) ligonį dispanserizuoti ir reguliariai kartoti plaučių funkcijos ir plaučių rentgeninį tyrimus. Jei kelių tyrimų duomenys rodo plaučių funkcijos blogėjimą, su ligoniu aptarti galimą gydymo naudą ir nepageidaujamo vaistų poveikio riziką; 3) negydyti gliukokortikosteroidais li-

gonių, kuriems yra ūminės sarkoidozės simptomų, visų rentgeninių stadijų ligonių, kuriems nėra ligos klininių simptomų, o plaučių funkcijos sutrikimas yra nesunkus; 4) skirti sistemškai veikiančių gliukokortikosteroidų (geriamojo prednizolono ar kito vaisto), kai yra sunkus ar progresuojantis plaučių funkcijos pažeidimas, akių pažeidimas, gyvybei pavojingas kito organo pažeidimas. Ši mūsų praktika iš esmės sutampa su kitų autorių rekomendacijomis [9, 31–34].

Mūsų patirtis rodo, kad gydyti reikia tik nedaugelį ligonių. Daugumos sarkoidoze sergančių ligonių plaučių funkcija būna nesutrikusi ar jos pažeidimas nesunkus. Daliai ligonių dujų difuzija plaučiuose palaipsniui pamažu blogėja. Tačiau šis blogėjimas dažniausiai yra kliniškai nereikšmingas ar mažai reikšmingas ir yra mažesnė blogybė negu nepageidaujamas gliukokortikosteroidų poveikis. Nepalankus gliukokortikosteroidų poveikis apima kaulų retėjimą, kaulų lūžius, dantų iškritimą, kraujosruvas, raumenų silpnumą, sumažėjusį atsparumą infekcijai ir daugelį kitų [35].

PROGNOZĖ IR STEBĖJIMAS

Apskritai sarkoidozės prognozė dažniausiai gera, palankiausia – sergantiems ūmine sarkoidoze (Lefgreno sindromu) ir besimptomiams ligoniams (ypač I rentgeninės stadijos). Blogiausia III ir IV stadijos sarkoidozės prognozė, kai yra lėtinių kvėpavimo takų simptomų ir plaučių funkcija blogėja.

LITERATŪRA

- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:736–55.
- Müller-Quernheim J. Sarcoidosis: clinical manifestations, staging and therapy (part II). *Respir Med.* 1998;92:140–9.
- Rothkrantz-Kos S, van Dieijen-Visser MP, Mulder PGH, Drent M. Potential usefulness of inflammatory markers to monitor respiratory functional impairment in sarcoidosis. *Clin Chem.* 2003;49:1510–7.
- Martin II WJ, Iannuzzi MC, Gail DB, Peavy HH (2004). Future directions in sarcoidosis research. Summary of an NHLBI working group. *Am J Respir Crit Care Med* 170:567–571.
- Luisetti M, Beretta A, Casali L (2000). Genetic aspects in sarcoidosis. *Eur Respir J* 16: 768–780.
- Torrington KG, Shorr AF, Parker JW. Endobronchial disease and racial differences in pulmonary sarcoidosis. *Chest*, 1997; 111: 619–622.
- Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H, Bresnitz EA, Depalo L, Hunninghake G, Iannuzzi MC, Johns CJ, McLennan G, Moller DR, Newman LS, Rabin DL, Rose C, Rybicki B, Weinberger SE, Terrin ML, Knatterud GL, Cherniak R (2001). Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 1885–1889.
- Hosoda Y, Sasagawa S, Yasuda N (2002). Epidemiology of sarcoidosis: new frontiers to explore. *Curr Opin Pulm Med* 8(5): 424–428.
- Thomas KW, Hunninghake GW (2003). Sarcoidosis. *JAMA* 289: 3300–3303.
- Bourke SJ. Interstitial lung disease: progress and problems. *Postgrad Med.* 2006;82:494–9.
- Danila E, Aleksonienė R, Bernotienė E, Nargėla RV, Rimševičienė VV, Šatkauskas B, Šileikienė V, Švedas V, Zablockis R. Dažniausiomis intersticinėmis plaučių ligomis sergančių ligonių klininiai simptomai ir plaučių funkcijos būklė. Sveikatos mokslai 2009; 19: 2162–2166.
- Danila E, Dementavičienė J. Radiologinių pokyčių reikšmė intersticininių plaučių ligų diferencinei diagnostikai. Sveikatos mokslai 2009; 19: 2166–2172.
- Reich JM, Brouns MC, O'Connor EA, Edwards MJ. Mediastinoscopy in patients with presumptive stage I sarcoidosis. *Chest* 1998; 113: 147–153.
- Reich JM. Clinical diagnosis of stage I sarcoidosis. *Chest* 2000; 118:1838.
- Costabel U (2001). Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J* 18(Suppl 32): 56s–68s.
- Danila E, Norkūnienė J, Jurgauskienė L, Malickaitė R. Diagnostic role of BAL fluid CD4/CD8 ratio in different radiographic and clinical forms of pulmonary sarcoidosis. *Clin Respir J* 2009; DOI:10.1111/j.1752-699X.2008.00125.x: 1–8.
- Danila E, Jurgauskienė L, Malickaitė R. BAL fluid cells and pulmonary function in different radiographic stages of newly diagnosed sarcoidosis. *Adv Med Sci* 2008; 53: 228–233.
- Danila E, Jurgauskienė L, Norkūnienė J, Malickaitė R. BAL fluid cells in

Ligonių stebėjimo periodiškumas ir trukmė individualūs. Mūsų patirtis rodo, kad sergančius ūmine sarkoidoze bei I stadijos ligonius be klininių simptomų gydytojui pulmonologui pakanka stebėti iki 3 metų (kas 3–12 mėnesių), o sergančius II–IV stadijos liga nuolatos, išskyrus tuos, kuriems įvyko visiška židinių ar infiltratų rezorbcija ir nereikia skirti gydymo remisijai išlaikyti.

APIBENDRINIMAS

Sarkoidozė gali pasireikšti įvairiai. Liga neturi absoliučių diagnostikos kriterijų, todėl diagnozė turi būti pagrįsta visuma kelių simptomų ir tyrimų rezultatų. Empirinis gydymas labai apsunkina sarkoidozės diagnostiką. Sisteminio poveikio gliukokortikosteroidų rekomenduojama skirti tik tada, kai yra sunkus ar progresuojantis plaučių funkcijos pažeidimas, akių pažeidimas, gyvybei pavojingas kito organo pažeidimas.

PULMONARY SARCOIDOSIS

EDVARDAS DANILA

CLINIC OF CHEST DISEASES, ALLERGOLOGY AND RADIOLOGY
VILNIUS UNIVERSITY

Keywords: bronchoscopy, bronchoalveolar lavage, granuloma, sarcoidosis.
Summary. This article provides with the current status of understanding of sarcoidosis. In accordance with up-to-day knowledge and author's experience pathogenesis, diagnosis, therapy and other aspects of the disease are discussed.

- newly diagnosed pulmonary sarcoidosis with different clinical activity. *Ups J Med Sci* 2009; 114: 26–31.
- Drent M, Mulder PG, Wagenaar SS, Hoogsteden HC, Velzen-Blad H et al. Differences in BAL fluid variables in interstitial lung diseases evaluated by discriminant analysis. *Eur Respir J.* 1993;6:803–10.
- Winterbauer RH, Lammert J, Selland M, Wu R, Corley D et al. Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest.* 1993;104:352–61.
- Drent M, Wagenaar SS, Mulder PH, Velzen-Blad H, Diamant M et al. Bronchoalveolar lavage fluid profiles in sarcoidosis, tuberculosis, and non-Hodgkin's and Hodgkin's disease. An evaluation of differences. *Chest.* 1994;105:514–9.
- Hoheisel GB, Tabak L, Teschler H, Erkan F, Kroegel C et al. Bronchoalveolar lavage cytology and immunocytology in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:460–3.
- Welker L, Jorres RA, Costabel U, Magnussen H. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J.* 2004;24:1000–6.
- Williams WJ, Williams D. „Residual bodies“ in sarcoid and sarcoid-like granulomas. *J Clin Pathol* 20:574–577, 1967.
- Popper HH. Epithelioid cell granulomatosis of the lung: new insights and concepts. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 16:32–46, 1999.
- Danila E, Žurauskas E. Diagnostic value of epithelioid cell granulomas in bronchoscopic biopsies. *Inter Med* 2008; 47: 2121–2126.
- Baughman RP, Iannuzzi MC. Diagnosis of sarcoidosis: when is a peek good enough? *Chest.* 2000;117:931–2.
- Danila E, Žurauskas E, Loskutovienė G., Zablockis R., Nargėla R., Biržietytė V, Valentinavičienė G. Significance of bronchoscopic lung biopsy in clinical practice. *Adv Med Sci* 2008; 53: 11–16.
- Kvale PA. Is it difficult to diagnose sarcoidosis? *Chest.* 2003;123:330–2.
- Danila E. Intersticininių plaučių ligų diferencinė diagnostika. *Laboratorinė medicina* 2008; 10(40): 203–211.
- Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, triolo J, Patrick H. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997; 111: 623–631.
- Paramothayan S, Jones PW. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis. A systemic review. *JAMA* 2002; 287: 1301–1307.
- Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2153–2165.
- Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic society in collaboration with Thoracic society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic society. *Thorax* 2008; 63 (suppl. 5): 1–58.
- Walsh LJ, Wong CA, Osborne J, Cooper S, Lewis SA, Pringle M, Hubbard R, Tattersfield AE. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax* 2001; 56: 279–284.

Pleuros ligų diagnostika

Dr. Rolandas Zablockis

VU Medicinos fakulteto Krūtinės ligų, alergologijos ir radiologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: pleura, pleuros skystis, pleuritas, tuberkuliozė, neoplazija, biopsija.

Santrauka. Straipsnyje apžvelgiamos dažniausios pleuros ligos, jų priežastys, nagrinėjamos vaizdo tyrimo metodų, pleuros skysčio, pleuros bioptato tyrimų reikšmė atliekant diferencinę diagnostiką.

SVARBIAUSIOS PLEUROS LIGOS

Pleuros ligos dažniausiai pasireiškia skysčiu pleuros ertmėje. Jo gali atsirasti dėl pleuros, plaučių ar kitų, ne plaučių, organų patologijos – žinoma apie 100 pleuros skysčio priežasčių. Patologiniai procesai pleuroje, taip pat ir skystis pleuros ertmėje, dažniausiai yra antrinio pobūdžio, t. y. kitų ligų komplikacija, be to, neretai skysčio pleuros ertmėje simptomatika esti vyraujanti. 1 lentelėje pateiktos skysčio pleuros ertmėje priežastys.

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

DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

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

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

VAIZDO TYRIMŲ METODAI

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

Plaučių parenchimos infiltratas ir skystis pleuros ertmėje nustatomas plaučių uždegimo, plaučių arterijos tromboembolijos, bronchogeninės karcinomos, tuberkuliozės (TB), Dreslerio sindromo, kasos uždegimo, sisteminės raudonosios vilkligės ar kitos autoimuninės ligos, virškinimo organų patologijos, vaistų sukeltos pleuropulmoninės ligos atvejais [1].

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

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

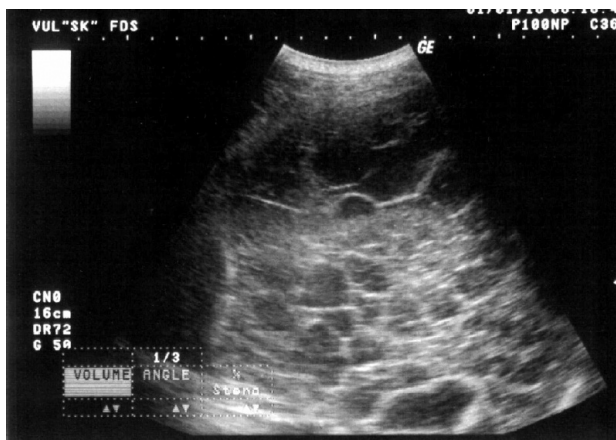
1 lentelė. SKYSČIO PLEUROS ERTMĖJE PRIEŽASTYS [1]

I. Pleuros skystis transudatas	F. Akušerinės ir ginekologinės ligos
A. Stazinis širdies nepakankamumas	1. Kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromas
B. Kepenų cirozė	2. Vaisiaus pleuritas
C. Nefrozinis sindromas	3. Pogimdyminis pleuritas
D. Viršutinės tuščiosios venos obstrukcija	4. Meigso sindromas
E. Fontano procedūra	5. Endometriozė
F. Urinatoraksas	G. Kolagenozės
G. Peritoninė dializė	1. Reumatoidinis pleuritas
H. Glomerulonefritas	2. Sisteminė raudonoji vilkligė
I. Miksedema	3. Vaistų sukelta vilkligė
J. Į pleuros ertmę patekęs likvoras	4. Imunoblastinė limfadenopatija
K. Hipoalbuminemija	5. Sjogreno sindromas
L. Sarkoidozė	6. Šeiminių Viduržemio jūros karštinė
II. Pleuros skystis eksudatas	7. Churg-Strauss sindromas
A. Neoplazija	8. Wegenerio granulomatozė
1. Metastazės	H. Vaistų sukeltos pleuros ligos
2. Mezotelioma	1. Nitrofurantoinas
3. Kūno ertmių limfoma	2. Dantrolenas
4. Su piotoraksu susijusi limfoma	3. Metisergidas
B. Infekcinės ligos	4. Skalsių alkaloidai
1. Bakterinė infekcija	5. Amiodaronas
2. Tuberkuliozė	6. Interleukinas-2
3. Grybelinė infekcija	7. Prokarbazinas
4. Parazitinė infekcija	8. Metotreksatas
5. Virusinė infekcija	9. Klozapinas
C. Plaučių embolija	I. Kitos ligos ir būklės
D. Virškinamojo trakto ligos	1. Asbesto poveikis
1. Kasos ligos	2. Po plaučių transplantacijos
2. Podiafragminis abscesas	3. Po kaulų čiulpų transplantacijos
3. Kepenų abscesas	4. Geltonųjų nagų sindromas
4. Blužnies abscesas	5. Sarkoidozė
5. Stemplės perforacija	6. Uremija
6. Po pilvo operacijos	7. „Surakintas“ plautis
7. Diafragminė išvarža	8. Jonizuojančiosios spinduliuotės poveikis
8. Endoskopinis varikozijų sklerozavimas	9. Skendimas
9. Po kepenų transplantacijos	10. Amiloidozė
E. Širdies ligos	11. Kalcio papildai piene
1. Aortos ir vainikinių arterijų jungčių operacija	12. Elektros nudegimas
2. Dresslerio sindromas	13. Ekstramedulinė hemopoezė
3. Perikardo ligos	14. Tarpuplaučio cistos plyšimas
4. Plaučių venų stenozė po kateterinės abliacijos	15. Ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas
	16. Wipplio liga
	17. Jatrogeninis pleuros skystis
	J. Hemotoraksas
	K. Chilotoraksas

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

Spiralinė krūtinės ąstos **kompiuterinė tomografija** (KT) padeda atskirti pleuros ir plaučių parenchimos ligas, padeda geriau įvertinti tarpuplaučio limfmazgių

pažeidimą, plaučių parenchimos, pleuros, krūtinės ąstos sienos, kaulinių struktūrų, tarpuplaučio pokyčius, patologinio proceso lokalizaciją ir išplitimą, skysčio pleuros ertmėje pobūdį. Deja, krūtinės ąstos KT negalima nustatyti, ar pleuros pokyčiai susiję su alsavimu, sunku įvertinti diafragmos pokyčius [4]. Neoplazijos KT požymiai: mazginis ar nemazginis plautinės ar pasieninės pleuros sustorėjimas, hemitorakso apimties sumažėjimas, skystis pleuros ertmėje, tarpuskiltinių tarpų, diafragmos infiltracija bei tarpuplautinės pleuros pažeidimas. Mezoteliomos atveju kompiuterinėje tomogramoje matomi pokyčiai yra nespecifiniai. Dažniausiai nustatoma sustorėjusi pleura (94 proc.) ir skysčio pleuros ertmėje (76 proc.). Pleuros sukalkėjimas ir plokštelės, kurios rodo buvusį kontaktą su asbestu, netolygus pleuros kontūras, mazginiai pleuros pokyčiai nustatomi tik 16 proc. ligonių. Vėlyvose stadijose nustatoma diafragmos, krūtinės ąstos sienos, perikardo, tarpuplaučio, limfmazgių pažeidimas [6, 7].



2 pav. DAUGYBIŠKAI INKAPSULIUOTAS SKYSTIS PLEUROS ERTMĖJE

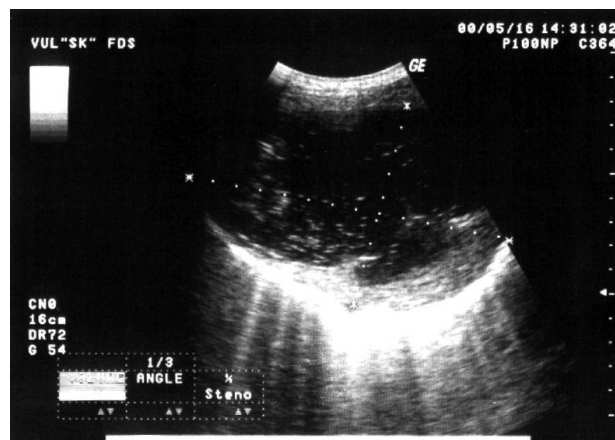
Atliekant magnetinio rezonanso tyrimą (MRT) galima labai gerai matyti pleuros pokyčius, atskirti solidines struktūras nuo skysčio pleuros ertmėje, įvertinti diafragminės pleuros ir krūtinės sienos pokyčius. Tačiau nėra kontrastinės KT ir MRT lyginamųjų tyrimų, todėl sunku spręsti, ar MRT pranašesnis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

PLEUROS ERTMĖS PUNKCIJA IR PLEUROS SKYSČIO TYRIMŲ VERTINIMAS

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



4 pav. PIKTYBINĖ PLEUROS MEZOTELIOMA



3 pav. PLEUROS EMPIEMA

sudatui būdingas bent vienas iš šių kriterijų:

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

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

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

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

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

Padidėjusi karcinoembrioninio antígeno koncentracija pleuros skystyje leidžia įtarti neoplaziją, tačiau tyrimo jautrumas nedidelis (40 proc.), o specifiškumas (90 proc.) nepakankamas neoplazijai diagnozuoti [8, 12, 13].

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

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

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

Pleuros eksudato *eozinofilija* diagnozuojama, kai pleuros skystyje eozinofilai sudaro daugiau kaip 10 proc. visų leukocitų. Ji nustatoma 1–15 proc. visų eksudacinio pleurito atvejų [16]. Pleuros skysčio eozinofilija susijusi su pneumotoraksu, asbestoze, plaučių infarktu, sarkoidoze, kolagenoze, Čargo-Štrauso (*Churg-Strauss*) sindromu, hemotoraksu. Be to, eozinofilai pleuros skystyje kaupiasi dėl vaistų poveikio (dantroleno, bromokriptino, nitrofurantoino ir kt.), parazitinių ligų (paragonimiazės, amebiazės, echinokokozės, askaridozės), grybelinių ligų (histoplazmozės, aktinomicozės, kokcidiomikozės), TB, neoplazijos, chilotorakso, geltonųjų nagų sindromo atvejais. Dažniausiai pleuros skysčio eozinofiliją lemia oro ar kraujo buvimas pleuros ertmėje (trauma, pleuros ertmės punkcija ir kt.) [2, 4, 8, 9, 16]. Mūsų duomenimis, neoplazija buvo 21 proc. eozinofilinių pleurito atvejų priežastis [8, 9]. Pleuros skysčio eozinofilijos priežastis, nesant oro ir kraujo pleuros ertmėje, dažnai yra neaiški, tačiau ji nebūdinga tuberkulioziniam pleuritui [17].

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

Pleuros *mezotelio* ląstelių diagnostinė reikšmė svarbesnė dviem aspektais. Pirma, tuberkulioziniam pleuritui nebūdingas didelis skaičius mezotelio ląstelių skaičius [2]. Dažniausiai tuberkuliozinės kilmės pleuros skystyje mezotelio ląstelės neviršija 5 proc., bet jų nebuvimas nepaneigia TB diagnozės. Mažas skaičius mezotelio ląstelių susijęs su fibroziniais pleuros pokyčiais, o jų nustatoma ne tik esant tuberkulioziniam pleuritui, bet ir komplikuoto parapneumoninio pleurito atveju, po pleurodezės [1]. Antra, kartais pleuros skysčio mezotelio ląsteles, ypač reakcines formas, sunku atskirti nuo vėžinių ląstelių, o pastarąsias nuo mezotelios [1, 2]. Atskirti gali padėti imunocitocheminės reakcijos ar elektroninė mikroskopija [18].

Bendrojo leukocitų skaičius pleuros skystyje diagnostinė reikšmė nedidelė. Daugumos transudatų leukocitų skaičius mažesnis nei 1000/mm³, o daugumos

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

Pirminis navikas	Piktybinis pleuritas	
	n = 1 783 (35), proc.	n = 472 (59), proc.
Plaučiai	36	35,6
Krūtis	25	14,8
Limfoma	10	15,9
Kiaušidės	5	8,1
Skrandis	2	5,9
Kiti	15	9,5
Neaiški lokalizacija	7	10,2

eksudatų – didesnis nei 1000/mm³. Daugiau nei 10 000 leukocitų mm³ būdinga plaučių ir kasos uždegimui, plaučių arterijos tromboembolijai ir kitoms ligoms [1].

Kad pleuros skystis atrodytų kraujingas, jame turi būti 5000–10000/mm³ eritrocitų. Jei pleuros skysčio yra apie 500 ml, o periferiniame kraujyje eritrocitų 5 mln/mm³, tai į pleuros skystį patekus 1 ml kraujo jis atrodo kraujingas. Taigi hemoraginis skystis neturi didelės diagnostinės reikšmės. Daugiau kaip 15 proc. transudatų ir daugiau 40 proc. eksudatų yra kraujo atspalvio [1].

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

Pleuros skysčio *mikrobiologinis tyrimas* – svarbus diagnozuojant pleuros empiemą. Plaučių uždegimas yra dažniausia pleuros empiemos priežastis [1, 8, 19]. Daugeliu atvejų nepneumoninė empiema būna jatrogeninė, dažniausiai pulmektomijos ar kitų chirurginių procedūrų komplikacija: 21 proc. sukelia krūtinės operacijos, apie 2 proc. – pleuros ertmės punkcija. Retai pleuros empiemos priežastis gali būti podiafragminė infekcija – dažniausiai po pilvo operacijų [3].

Tuberkuliozinio pleurito diagnostika. Tuberkuliozinis pleuritas diagnozuojamas nustačius tuberkuliozės mikobakterijų (TM) pleuros skystyje ar pleuros bioptate, kazeozinę granulomą pleuros bioptate, TM skrepliuose ir granulomų pleuros bioptate [1, 2, 20].

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

Skreplių pasėliai būna teigiami 30–50 proc. ligonių, sergančių plaučių ir pleuros TB, bet tik 4 proc. –

3 lentelė. KLINIKINIS PLAUCIŲ ARTERIJOS TROMBINĖS EMBOLIJOS TIKIMYBĖS VERTINIMAS [25]

Rizikos veiksnys	Balai
Amžius > 65 metų	1
Buvusi giliųjų venų trombozė ar plaučių arterijos trombinė embolija	3
Operacija ar apatinių galūnių lūžiai 1 mėnesio laikotarpiu	2
Neoplazija	2
Vienos kojos skausmas	3
Kraujo atsikosėjimas	2
Širdies susitraukimų dažnis – 75–94 k. per min.	3
Širdies susitraukimų dažnis > 95 k. per min.	5
Skausmingos čiuopiamos giliosios kojų venos ar patinusi viena koja	4
Klinikinė tikimybė	Balų suma
Maža	0–3
Vidutinė	4–10
Didelė	≥ 11

sergančių izoliuotu tuberkulioziniu pleuritu. Apie 50 proc. atvejų pleuros TB pasireiškia kaip pirminė liga nesant kitų organų pažeidimo. Skysčio pleuroje dažniausiai atsiranda dėl padidėjusio jautrumo TM baltymams. Pačių bakterijų pleuros skystyje nustatoma retai, dėl to pleuros skysčio ir bioptato pasėlis daugeliu atvejų būna neigiamas [1].

Pleuros TB diagnozuoti pradėta ieškoti naujų metodų. Polimerazės grandininės reakcijos (PGR) tyrimas atliekamas greitai. Metodo jautrumas naudojant įvairias genomines sekas yra 20–81 proc., o specifiskumas 78–100 proc. Kadangi PGR tyrimo metodika sudėtinga, klinikinėje praktikoje jis taikomas retai [1]. Antimikobakterinių antikūnų nustatymas pleuros skystyje nepakankamai jautrus ir specifiskas tyrimas, todėl TB diagnozuoti nerekomenduojamas [1, 21].

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

Literatūros duomenimis, tirtų ADA jautrumas tuberkuliozinio pleurito atvejais yra 91–100 proc., o specifiskumas – 81–94 proc. Teigiamo ir neigiamo rezultato prognozė – atitinkamai 84–93 proc. ir 89–100 proc. 5,7 proc. atvejų nustatomi klaidingai teigiami rezultatai dėl plaučių vėžio, limfomos, plaučių uždegimo, pleuros empiemos, mezoteliomos, reumatoidinio artrito, sisteminės raudonosios vilkligės [15, 22].

Nors ADA-2 aktyvumo pleuros skystyje tyrimas yra jautrus (99 proc.) ir specifiskas (93 proc.) diagnozuojant tuberkuliozinį pleuritą, L. Valdes su bendradarbiais, išnagrinėję 350 tuberkuliozinių pleurito atvejų, nenustatė statistškai reikšmingai skirtumo tarp ADA-2 ir bendrojo ADA aktyvumo, todėl ADA-2 aktyvumo tyrimas pleuros skystyje neprigijo klinikinėje praktikoje [1, 15, 22].

Daugelio tyrėjų nuomone, pleuros skysčio tyrimas BACTEC metodu šiuo metu yra jautriausias ir greičiausias pleuros skysčio TM kultūrų auginimo meto-

das [1]. Mūsų duomenimis, pleuros skysčio mikrobiologinis tyrimas BACTEC metodu (45 proc.) buvo jautresnis diagnozuojant tuberkuliozinį pleuritą nei tepinėlis, dažytas Cylio-Nilseno būdu (4,5 proc.) ($p < 0,05$). Nors pleuros skysčio tepinėlio, dažyto Cylio-Nilseno būdu, tyrimas yra greitas, tačiau mažai jautrus, o neigiamas tyrimo rezultatas nepaneigia pleuros TB [8]. Pleuros skysčio tyrimas BACTEC metodu nėra greitas (vidutiniškai 11 dienų), tačiau ne tik padeda diagnozuoti TB, bet ir leidžia, išskyrus grynąsias TM kultūras, nustatyti jautrumą vaistams nuo TB [8]. Tai yra svarbu, nes Lietuva pagal vaistams atsparios TB paplitimą yra viena pirmaujančių pasaulyje. Pirminis TM atsparumas vaistams Lietuvoje siekia 24,4 proc., o įgytas gydytų ligonių grupėje – 32,4 proc. [23]. Kai TB diagnozuoti taikomas tik pleuros skysčio ADA aktyvumo tyrimas, ligoniams, sergantiems vaistams atsparia TB, iškyla potenciali grėsmė, kad nežinant TM jautrumo vaistams rezultatų jie gali būti gydomi netinkamai. Taigi pleuros skysčio ADA aktyvumo tyrimas negali pakeisti pleuros skysčio pasėlių [8].

Pleuros skystis plaučių arterijos trombinės embolijos atveju gali būti tiek transudatas, tiek eksudatas. Nėra specifinių pleuros skysčio tyrimų, leidžiančių įtarti ar diagnozuoti šią patologiją. Atrankinis diagnostinis testas angiografinė kompiuterinė tomografijai galėtų būti D-dimerų tyrimas periferiniame kraujyje. Šis tyrimas pasižymi dideliu jautrumu, tačiau jo specifiskumas nėra didelis. Jei D-dimerų koncentracija ar aktyvumas kraujyje normalus ir klinikinė plaučių arterijos trombinės embolijos tikimybė yra maža (3 lentelė), ligoniui angiografinė kompiuterinė tomografija netaikytina [24].

BRONCHOSKOPIJA

Bronchoskopija pleuros skysčio diferencinei diagnostikai yra svarbi šiais atvejais [26, 27]:

- krūtinės ląstos rentgenogramoje ar kompiuterinėje tomogramoje matyti plaučio infiltracija;
- atsikosėjama kraujo;
- skysčio pleuros ertmėje yra daug (daugiau nei trys ketvirtadaliai pleuros ertmės);
- tarpuplautis pasislinkęs į pleuros skysčio pusę.

PLEUROS BIOPSIJA IR BIOPŠINĖS MEDŽIAGOS TYRIMO VERTINIMAS

Adatinė pasieninės pleuros biopsija pirmą kartą aprašyta 1955 metais ir dažniausiai buvo taikoma diagnozuojant tuberkuliozinį pleuritą [1]. Iš pradžių pleuros bioptato audiniai naudoti tik histologiniam tyrimui ir jautrumas diagnozuojant tuberkuliozinį pleuritą buvo 40–80 proc. [1, 2]. Vėliau auginant pasieninės pleuros bioptato pasėlius ir atliekant histologinį tyrimą pasiektas 86–95 proc. diagnostinis jautrumas [15, 19]. Mūsų duomenimis, adatinės pasieninės pleuros biopsijos tyrimo jautrumas tuberkuliozės atveju – 45 proc. Be to, pleuros bioptato histologinis tyrimas (specifinė granuloma) buvo jautresnis metodas nei pleuros bioptato pasėliai Liovenšteino-Jenseno terpėje [28]. Derinant

pleuros skysčio mikrobiologinį ir pasieninės pleuros adatinės biopsijos tyrimą diagnostinis jautrumas diagnozuojant tuberkuliozinę pleuritą yra 95,45 proc. [8].

Piktybinis pleuritas diagnozuojamas nustačius naviko ląsteles pleuros skystyje ar navikinį audinį pleuros bioplate. Pleuros skysčio citologinio tyrimo jautrumas diagnozuojant piktybinį pleuritą svyruoja nuo 40 iki 90 proc., vidurkis – apie 62 proc. [1, 2, 4, 14]. Daugelis ekspertų pritaria, kad jei pradinis pleuros skysčio citologinis tyrimas yra neigiamas, ypač įtariant neoplaziją, reikia atlikti pasieninės pleuros biopsiją [1, 28].

Pleuros skysčio citologinis tyrimas yra jautresnis tyrimo metodas nei pasieninės pleuros biopsija [2, 4]. Pastarosios diagnostinis jautrumas didėja progresuojant ligai. Be to, darant „aklą“ pasieninės pleuros adatinę biopsiją galima nepataikyti į naviko pažeistą pleuros vietą, svarbu ir procedūros atlikėjo patirtis [2, 4]. Šonkaulinės (pasieninės) pleuros biopsijos diagnostinis jautrumas yra nuo 39 iki 75 proc., vidurkis – apie 45 proc. [2, 4, 28].

Derinant pasieninės pleuros biopsiją su citologiniu tyrimu pasiekiamas geresnis rezultatas nei taikant abu metodus atskirai. Atlikę perspektyvų tyrimą, U. B. Prakash ir H. M. Reiman [2] nustatė, kad pleuros skysčio citologiniu tyrimu neoplazija patvirtinta 57,6 proc. tiriamųjų, pasienine pleuros adatine biopsija – 43 proc., o derinant abu tyrimo metodus – 64,7 proc. tiriamųjų. Mūsų duomenimis, diagnozuoti pleuros limfomą pakanka pleuros skysčio imunokompetentinių ląstelių tyrimo tėkmės citometru bei pasieninės pleuros adatinio bioplate imunohistocheminio tyrimo [8].

Piktybinės pleuros mezoteliomos atveju pasieninės pleuros adatiniai bioplate būna gan nedideli ir dažniausiai nepakankami imunohistocheminiam tyrimui, elektronei mikroskopijai [17, 29].

TORAKOSKOPIJA IR TORAKOTOMIJA

Kaip kito diagnostinės torakoskopijos indikacijos, matyti iš 4 lentelės.

Torakoskopijos jautrumas diagnozuojant neoplaziją ir TB yra apie 98 proc., o specifiskumas – 100 proc. [2, 29]. Tačiau torakoskopija – invazinis tyrimo metodas, dažniausiai ji atliekama sukėlus bendrąją nejautrą, be to, ir pati aparatūra yra gan brangi, o mirtingumas, susijęs su torakoskopija, – 0,01–0,24 proc.

Manome, kad torakoskopija darytina, kai įtariamas piktybinis pleuritas, o pleuros skysčio citologinis tyrimas ir pasieninės pleuros adatinio bioplate histologinis tyrimas yra neigiami, taip pat įtariant pleuros mezoteliomą. Tuberkulioziniam pleuritui diagnozuoti paprastai pakanka pleuros skysčio mikrobiologinio tyrimo ir (ar) pasieninės pleuros adatinio bioplate histologinio, ir (ar) mikrobiologinio tyrimo, todėl torakoskopiją tikslinga atlikti tik labai retais atvejais [8, 28].

4 lentelė. TORAKOSKOPIJOS INDIKACIJOS, HECKESHOM PLAUCIŲ LIGŲ KLINIKA, BERLYNAS [1]

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

DIAGNOSIS OF PLEURAL DISEASES

ROLANDAS ZABLOCKIS
CLINIC OF CHEST DISEASES, ALLERGOLOGY AND RADIOLOGY
VILNIUS UNIVERSITY

Key words: pleura, pleural effusion, pleuritis, tuberculosis, neoplasm, biopsy.
Summary. The most common pleural diseases, etiology of pleural effusions and differential diagnosis of radiographic, pleural fluid, pleural biopsy examinations are discussed in this article.

LITERATŪRA

- Light R.W. (Eds.) Pleural diseases // Williams & Wilkins, Philadelphia. 2007. 427 p.
- Loddenkemper R., Antony V.B. Pleural diseases // European Respiratory Monograph. 2002. Vol.7. N22. P.326.
- Peek G.J., Moros S., Cooper G. Clinical review the pleural cavity // B.M.J. 2000. Vol.320. P.1318-1321.
- Management of malignant pleural effusions. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS board of directors // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2000. Vol.162. P.1987-2001.
- Zablockis R., Rubavičiūtė R., Valantinas J., Danila E. Pleuros skysčio ultragarsinio tyrimo reikšmė // Laboratorinė medicina. 2002.1(13).13-17.
- Hierholzer J., Luo L., Bitter R.C., Stroszczyński C., et al. MRI and CT in the differential diagnosis of pleural disease // Chest. 2000. Vol.118. P.604-609.
- Jimenez J.A., Charterina S.A., Paya J.S., Latorre F.F., Sanchez S.G., Llorens M.L. Evaluation of CT findings for diagnosis of pleural effusions // European Radiology. 2000. Vol.10. N4. P.681-690.
- Zablockis R. Pleuros skysčio tyrimo metodų diagnostinė vertė. Daktaro disertacija. Vilniaus universitetas, 2003.
- Zablockis R., Nargėla R. Pleuros skysčio citologinio tyrimo diagnostinė reikšmė // Medicina. 2002.38(12).1171-1178.
- Zablockis R., Vitkus D. Ligth'o kriterijų ir kraujo serumo-pleuros skysčio albumino gradiento reikšmė pleuros skysčio transudato ir eksudato diagnostikai // Vaikų pulmonologija ir alergologija. 2001. 4(1-2). P.1245-1248.
- Zablockis R., Vitkus D. Pleuros skysčio transudato ir eksudato diagnostika // Laboratorinė medicina. 2003.4(8).34-37.
- Light R.W. Tumor markers in undiagnosed pleural effusions // Chest 2004. 126. P.1721-1722.
- Porcel J.M.; Vives M.; Esquerda A., et al. Panel of Tumor Markers (carcinoembryonic antigen, cancer antigen 125, carbohydrate antigen 15– 3, and cytokeratin 19 fragments) in pleural fluid for the differential diagnosis of benign and malignant effusions // Chest 2004. 126. P.1757–1763.
- Antunes G., Neville E., Duffy J., Ali N. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions // Thorax 2003. 58(Suppl II). P. ii29-ii38.
- Diacon A.H., Van de Wal B.W., Wyser C., et al. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study // Eur Respir J 2003. 22. P. 589–591.
- Martinez-Garcia M.A., Viedma E.C., Rodriguez P.J., Ramirez M.H., Tordera M.P., Moret F.S. Diagnostic utility of eosinophils in the pleural fluid // Eur. Respir. J. 2000. Vol.15. P.166-169.
- Zablockis R. Pleuros skysčio eozinofilijos priežastys // Medicinos teorija ir praktika. 2008 - T. 14. N. 2. P.135-139.
- Roberts F., Mc Call A.E., Burnett R.A. Malignant mesothelioma a comparison of biopsy and postmortem material by light microscopy and immunohistochemistry // J. Clin. Pathol. 2001. Vol.54. N.10. P.766-770.
- Davies C.W.H., Gleeson F.V., Davies R.J.O. BTS guidelines for the management of pleural infection // Thorax 2003. 58. P.18-28.
- Trajman A., Kaisermann M.C., Kritski A.L., et al. Diagnosing Pleural Tuberculosis // Chest 2004. 125. P.2366-2367.
- Gupta U.A., Chhabra S.K., Hiraki A., et al. Diagnosing tubercular pleural effusions // Chest 2005. 127. P.1078-1079.

Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje (iš viso 29).

Endobronchinio ultragarso tyrimo principai

Doc. dr. Marius Žemaitis, doc. dr. Skaidrius Miliauskas, dr. Kristina Stravinskaitė,
prof. dr. Raimundas Sakalauskas

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminai žodžiai: endobronchinis ultragarsas, bronchoskopija, invazinė pulmonologija.

Santrauka. Endobronchinio ultragarso tyrimas yra naujas ir saugus invazinės pulmonologijos diagnostikos metodas, padedantis gydytojui pulmonologui įvertinti kvėpavimo takų sienelės struktūrą ir ją supančius darinius bei atlikti minimaliai invazines diagnostines procedūras kontroliuojant ultragarsu.

Kauno medicinos universiteto Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje pirmą kartą Lietuvoje 2009 metų balandžio mėnesį atliktos naujo invazinės pulmonologijos tyrimo metodo – endobronchinio ultragarso (angl. *endobronchial ultrasound, EBUS*) – procedūros, taigi šio straipsnio tikslas – supažindinti su endobronchinio ultragarso tyrimo principais.

ENDOBRONCHINIO ULTRAGARSO TIPAI

Šiuo metu klinikinėje praktikoje yra taikomi du EBUS tyrimo metodai – naudojant radialinį ir sektorinį ultragarsinį daviklius.

Radialiniai ultragarsiniai davikliai klinikinėje praktikoje pradėti naudoti apytikriai 1990 metais kvėpavimo takų sienelės navikinei infiltracijai, vėliau ir tarpuplaučio bei šaknų limfmazgių ir periferiniams dariniams plaučiuose įvertinti. Maži 20 MHz dažnio ultragarsiniai radialiniai davikliai, distaliniame gale turintys izotoniniu vandeniu išpučiamus balionėlius, kurie pagerina kontaktą tarp ultragarsinio daviklio ir kvėpavimo takų sienelės bei tuo pačiu vaizdą, yra pritaikyti centrinių kvėpavimo takų (iki subsegmentinių bronchų) ir apie juos esančioms struktūroms vertinti. Labai maži ultragarsiniai radialiniai davikliai kartu su nukreipiamuoju kateteriu yra naudojami periferiniams dariniams plaučiuose diagnozuoti. Abu šie radialiniai ultragarsiniai davikliai yra įleidžiami pro įprastinio fibrobronchoskopo darbinį kanalą. 20 MHz dažnio ultragarsinių radialinių daviklių skiriamoji geba yra mažesnė nei 1 mm, įsiskverbimo gylis – 5 cm, matomas 360° ultragarsinis vaizdas [1].

Pagrindinis radialinių ultragarsinių daviklių trūkumas – negalėjimas diagnostinių procedūrų atlikti

realiu laiku paskatino specialių ultragarsinių fibrobronchoskopų su sektoriniais ultragarsiniais davikliais atsiradimą 2002 metais. Sektorinis 7,5 MHz dažnio ultragarsinis daviklis, įmontuotas specialaus ultragarsinio bronchoskopo distaliniame gale, pateikia sektorinį (lygiagretų su įleidžiamo bronchoskopo kryptimi) ultragarsinį 50° vaizdą, kai įsiskverbimo gylis yra 5 cm. Izotoniniu vandeniu pripildomas balionėlis, užmaunamas ant sektorinio ultragarsinio daviklio, pagerina kontaktą su kvėpavimo takais bei vaizdą. Speciali ultragarso kontrastinė adata, įleidžiama pro darbinį bronchoskopo kanalą, leidžia atlikti diagnostines procedūras realiu laiku kontroliuojant ultragarsu. Viena iš svarbiausių diagnostinių endobronchinio ultragarsinio tyrimo sričių – tarpuplaučio limfmazgių diagnostika [2].

Tiek naudojant radialinius, tiek sektorinius ultragarsinius daviklius galimas doplerinis režimas, padedantis įvertinti kraujagysles bei išvengti komplikacijų punkcinių biopsijų metu [3].

METODIKA

EBUS procedūros atliekamos ambulatoriniams ar stacionare gydomiems pacientams gydytojo pulmonologo. Pacientas turi galėti atsigulti ant nugaros. Bent savaitę iki numatomos invazinės procedūros reikia nutraukti varfarino ar klopido grelio vartojimą, o krešėjimo rodikliai turi būti normalūs. Procedūra atliekama sukėlus vietinę nejautrą lidokaino 10 proc. ir 2 proc. tirpalu, o slopinimą – midazolamu pro intraveninį kateterį, tiekiant deguonį pro nosinį kateterį, stebint deguonies saturaciją ir širdies susitraukimų dažnį pulsoksimetru. Transbronchinės adatinės aspiracinės biopsijos, kontroliuojamos EBUS (angl. *endobronchial ultrasound* –

transbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA), atliekamos pagal Europos respiratologų sąjungos nuorodas [4]. EBUS-TBNA procedūrų metu paimtas mėginys citologiniam tyrimui dedamas ant stikliuko darant tepinėlius ar į citologiniams tyrimams skirtą skystį. Jei mėginys dėtas į citologiniams tyrimams skirtą skystį, iš šio mėginio daromi ląstelių blokai histologiniam tyrimui. Po EBUS-TBNA procedūrų ligonis stebimas mažiausiai vieną valandą, o jei pacientas buvo slopinamas – neleidžiama tą dieną vairuoti ir (ar) valdyti kitų technikos priemonių [5].

INDIKACIJOS ATLIKTI EBUS TYRIMĄ [4, 5, 6, 7]

1. Indikacijos atlikti EBUS tyrimą radialiniais davikliais:
 - 1.1. Ankstyvojo plaučių vėžio diagnostika įvertinant naviko infiltracijos į kvėpavimo takų sienelę gylį.
 - 1.2. Plaučių vėžio lokalaus išplitimo įvertinimas.
 - 1.3. Stemplės bei skydliaukės vėžio išplitimo į kvėpavimo takus įvertinimas.
 - 1.4. Periferinių darinių plaučiuose nustatymas prieš transbronchinę biopsiją.
2. Indikacijos atlikti EBUS tyrimą sektoriniais davikliais:
 - 2.1. Intratorakalinių pokyčių diagnostika:
 - 2.1.1. Centriniai plaučių parenchimos pokyčiai, kurių nematyti standartinės fibrobronchos kopijos metu.
 - 2.1.2. Įtariamas intratorakalinis ar ekstratorakalinis navikas esant padidėjusiems ar pozitronų emisijos tomografijos tyrimo metu nustatytiems pozityviems šaknų ar tarpuplaučio limfmazgiams.
 - 2.1.3. Įtariama granulominė liga ir yra padidėję šaknų ar tarpuplaučio limfmazgiai.
 - 2.1.4. Tarpuplaučio pokyčiai ar masės, kuriems patikslinti reikalingas citologinis ar histologinis tyrimas.
 - 2.2. Nustatytų intratorakalinių ir ekstratorakalinių navikų išplitimo įvertinimas:
 - 2.2.1. Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio išplitimo nustatymas.
 - 2.2.2. Žinomas ekstratorakalinis navikas ir yra padidėję ar pozitronų emisijos tomografijos tyrimo metu nustatyti pozityvūs tarpuplaučio ar šaknų limfmazgiai.
 - 2.2.3. Žinomas ekstratorakalinis navikas ir yra centrinių plaučių parenchimos pakitimų, kuriems patikslinti reikalingas citologinis ar histologinis tyrimas

KONTRAIKACIJOS IR KOMPLIKACIJOS

Kontraindikacijos atlikti EBUS tyrimą yra tokios pat kaip ir standartinės fibrobronchoskopijos (nekoreguojamas kvėpavimo funkcijos nepakankamumas, gerklų

ar trachėjos stenozė, nekoreguoti krešėjimo sutrikimai ir kt.). EBUS tyrimas yra saugi ir paciento gerai toleruojama procedūra. Taikant vietinę nejautrą ir slopinimą gerai procedūrą toleruota 93,6 proc. tiriamųjų [8]. Komplikacijų (mediastinitas, pneumotoraksas, kraujavimas, hipoksemija) atliekant EBUS-TBNA procedūras pasitaiko labai retai [9, 10, 11].

IŠVADA

Endobronchinio ultragarso tyrimas yra naujas invazinės pulmonologijos diagnostikos metodas, padedantis įvertinti kvėpavimo takų struktūrą ir juos supančius darinius (navikus, limfmazgius, kraujagysles ir kt.) bei atlikti minimaliai invazines diagnostines procedūras kontroliuojant ultragarsu.

ENDOBRONCHIAL ULTRASOUND DIAGNOSTIC TOOL PRINCIPLES

MARIUS ŽEMAITIS, SKAIDRIUS MILIAUSKAS, KRISTINA STRAVINSKAITĖ,
RAIMUNDAS SAKALAUŠKAS
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Keywords: endobronchial ultrasound, bronchoscopy, invasive pulmonology.

Summary. Endobronchial ultrasound is a new and safe diagnostic tool that allow to evaluate airway structure and processes surrounding the airway as well as to perform endobronchial ultrasound guided diagnostic procedures.

LITERATŪRA

1. Falcone F, Fois F, Grosso D. Endobronchial ultrasound. *Respiration* 2003; 70: 87-94.
2. Herth FJF, Krasnik M, Yasufuku K, Rintoul R, Ernst A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *J Bronchol* 2006; 13: 84-91.
3. Yasufu K, Nakajima T, Chiyo M, Sekine Y, et al. Endobronchial ultrasonography: current status and future directions. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 970-979.
4. Herth FJF, Rabe KF, Gasparini S, Annema JT. Transbronchial and transoesophageal (ultrasound-guided) needle aspirations for the analysis of mediastinal lesions. *Eur respir J* 2006; 28: 1264-1275.
5. Tournoy KG, Dooms C, Bolly A, Galdermans D. EUS-FNA and EBUS-TBNA in pulmonary medicine: consensus report of the belgian working party for thoracic endoscopy.
6. Krinsky W, Sarkar S, Kurimoto N, Musami A. Endobronchial ultrasound: current applications and future directions. *J Bronchol* 2007; 14: 63-69.
7. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace MB, et al. Invasive mediastinal staging of lung cancer. ACCP evidence based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 202S-220S.
8. Falcone F, Fois F, Patelli M, Grosso D, et al. Feasibility of endobronchial sonography (EBUS): preliminary results in Italian experience; in Yoshimura H (ed) *Bronchology and bronchoesophagology: State of the art*. Oxford, Elsevier Science, 2001, pp 905-908.
9. Al-Haddad M, Wallace MB, Woodward TA, et al. The safety of fine-needle aspiration guided by endoscopic ultrasound: a prospective study. *Endoscopy* 2008; 40: 204-208.
10. Aerts JG, Kloover J, Los J, et al. EUS-FNA of enlarged necrotic lymph nodes may cause infectious mediastinitis. *J Thorac Oncol* 2008; 3(10): 1191-1193.
11. Tournoy KG, Burgers SA, Annema JT, et al. Transoesophageal endoscopic ultrasound with fine needle aspiration in the preoperative staging of malignant pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2008; 14(19): 6259-6263.

Kosulys ir gastroezofaginis refliuksas: mechanizmai

Giovanni A. Fontana MD, FRCP

Florencijos universiteto Vidaus ligų klinikos Imunoalergologijos, kvėpavimo medicinos ir ląstelių terapijos skyrius, Italija

Reikšminiai žodžiai: kosulys, gastroezofaginis refliuksas, refliuksu sukulto kosulio mechanizmai.

Santrauka. Kosulys yra vienas iš dažniausių nusiskundimų, dėl kurio suaugę asmenys kreipiasi į gydytoją. Gastroezofaginis refliuksas (GER) – tai skrandžio turinio grįžimas į stemplę, kuris pasitaiko beveik visiems sveikiems žmonėms, tačiau dažniausiai nesukelia jokių simptomų ar diskomforto. Kai GER lydi simptomai ar diskomfortas, jis jau ne fiziologinis ir vadinamas gastroezofaginio refliuksu liga. Kosulys esant refliuksui daugeliui pacientų gali būti paaiškinamas skirtingais mechanizmais. Kai kurie iš jų yra aki-vaizdūs (pvz., aspiracija), o kitiems reikia papildomų tyrinėjimų ir įrodymų. Neabejotinai tam tikriems pacientams skrandžio turinio aspiracija ar mikroaspiracija yra pagrindinė kosulio priežastis. Neurogeniniai mechanizmai, refleksiškai reaguojantys į stemplės sekreto parūgštėjimą, gali sukelti kvėpavimo takų pakitimus ir respiracinius simptomus, įskaitant kosulį. Centrinis kosulio reflekso įsijautrinimas, kaip atsakas į „lėtinį“ stemplės gleivinės dirginimą rūgštimi ar ne rūgštimi, refliuksą patiriantiems asmenims gali būti bendras padidėjusio kosulio reflekso jautrumo genezės mechanizmas, nors ir nepriežastinis.

Kosulys yra vienas iš dažniausių nusiskundimų, dėl kurio suaugę asmenys kreipiasi į gydytoją. Paprastai kosulys būna trumpalaikis, savaime praeinantis simptomas, tačiau kai kada jis gali tapti nuolatiniu. Kosulio refleksas reguliuojamas klajoklio nervo (*n. vagus*), todėl gali kilti bet kurioje šio nervo eigos vietoje. Kosulys, užsitęsęs ilgiau kaip 3 savaites, laikomas lėtiniu [1]; dažniausių lėtinio kosulio priežastinių veiksnių ir jų gydymo analizė yra daugelio puikių apžvalginių straipsnių ir publikuotų gairių dėmesio objektas [1–4].

Gastroezofaginis refliuksas (GER) – tai skrandžio turinio grįžimas į stemplę, kuris pasitaiko beveik visiems sveikiems žmonėms, tačiau dažniausiai nesukelia jokių simptomų ar diskomforto. Kai GER lydi simptomai ar diskomfortas, jis jau ne fiziologinis, o laikomas gastroezofaginio refliuksu liga (GERL). Remiantis naujausiomis gairėmis, GERL yra tada, kai skrandžio turinio refliuksas sukelia varginančius simptomus ir/ar komplikacijas [5].

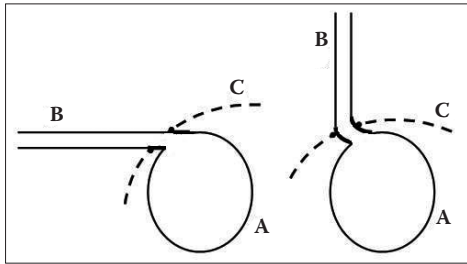
Kitas svarbus klinikinis objektas – laringofaringinis refliuksas (LFR), t. y. skrandžio turinio regurgitacija į viršutinius kvėpavimo ir virškinamojo trakto takus [6, 7]. Iki šios nėra neaišku, ar LFR yra atskiras klinikinis reiškinys, kuriam būdingos tam tikros patofiziologinės ypatybės, ar tam tikra GERL išraiška, apimanti viršutinius kvėpavimo takus ir kaklo struktūras. Kadangi GER ir LFR abu gali sukelti respiracinius simptomus, kaip antai kosulį, šiame straipsnyje jie aprašomi kaip ta pati patologija.

KODĖL REFLIUKSAS TOKS DAŽNAS

GERL paplitimas stiprios ekonomikos šalyse yra apie 10–20 proc. [8]. Apžvelgus „simptominius apibrėžimus“, matyti, kad GERL susijęs su padidėjusia ekstraefozofaginių sindromų rizika, įskaitant lėtinę obstrukcinę plaučių ligą (LOPL), astmą, lėtinį kosulį, laringitą ir krūtinės skausmą [8]. Jungtinėje Karalystėje atliktu tyrimu buvo nustatyta, kad diagnozavus GERL per pirmuosius metus padidėja tikimybė, kad bus pirmą kartą diagnozuotas kosulys, sinusitas ar krūtinės skausmas; sąsajos su plaučių uždegimu, astma, LOPL, laringitu, užkimimu ir otitu nebuvo statistškai reikšmingos [9]. JAV atliktos kohortinės suaugusių žmonių studijos parodė, kad GERL simptomai kartą per mėnesį būna beveik 50 proc. suaugusiųjų, o kartą per savaitę – beveik 20 proc. Jų duomenimis, 21–41 proc. lėtinio kosulio atvejų susiję su GERL [10]. Sistemine apžvalga, kuriai naudoti apžvalginiai straipsniai iš Bendrosios praktikos tyrimų duomenų bazės (angl. *General Practice Research Database*) [11], nustatyta, kad 1996 metais GERL dažnumas pirminės sveikatos priežiūros grandyje buvo 4,5 naujų atvejų 1000 gyventojų per metus, o GERL diagnozė buvo susijusi su padidėjusia kitų ligų, įskaitant ir lėtinį kosulį, rizika. Didelį paplitimą sąlygojo tiek fiziologiniai veiksniai, tiek ir patologinės būklės. Gerai žinoma [12], kad sveikiems ir ser-

gantiesiems GERL refliuksu epizodus sąlygoja tranzitorinė apatinės stemplės dalies relaksacija (TASR). Detaliam veiksniai, turintys įtakos apatinio stemplės rauko (ASR) funkcijai kontroliuoti, bus nagrinėjami toliau šiame straipsnyje. Reikėtų pabrėžti, kad fiziologiniai veiksniai, pavyzdžiui, dvikojų stemplės ir skrandžio jungties anatomijos ypatumai, gravitacinės jėgos, sukeltos stovimos dvikojų padėties, balso atsiradimo poveikis ASR funkcijai, gali skatinti refliuksu epizodus ir su refliuksu susijusius stemplės ir ne stemplės simptomus. Kitaip nei keturkojų, kurių stemplė jungiasi su skrandžiu 90° kampu, dvikojų gastroezofaginė jungtis yra J formos (1 pav.), todėl stemplė jungiasi su skrandžiu išilgai vertikalių linijos. Spėjama, kad skirtinga dvikojų ir keturkojų gastroezofaginės jungties anatomija ir turi įtakos refliuksu atsiradimui. Tikriausiai keturkojų 90° jungtis tarp stemplės ir skrandžio yra daug veiksmingesnis fiziologinis barjeras refliuksui nei dvikojų vertikali gastroezofaginė jungties padėtis. Kita vertus, dvikojų stovima padėtis gali iš dalies apsaugoti nuo skrandžio turinio refliuksu į stemplę dėl gravitacinių jėgų (1 pav.).

ASR yra fiziologinis raukas, 3–4 cm toniškai susitraukiančių lygiųjų raumenų plotas stemplės distaliniame gale [12]. Anotomiškai ši zona labiausiai atitinka distalinę stemplės dalį ir yra 2–3 kartus storesnė nei proksimalinė stemplės siena. Diafragmos kojųčių skai-

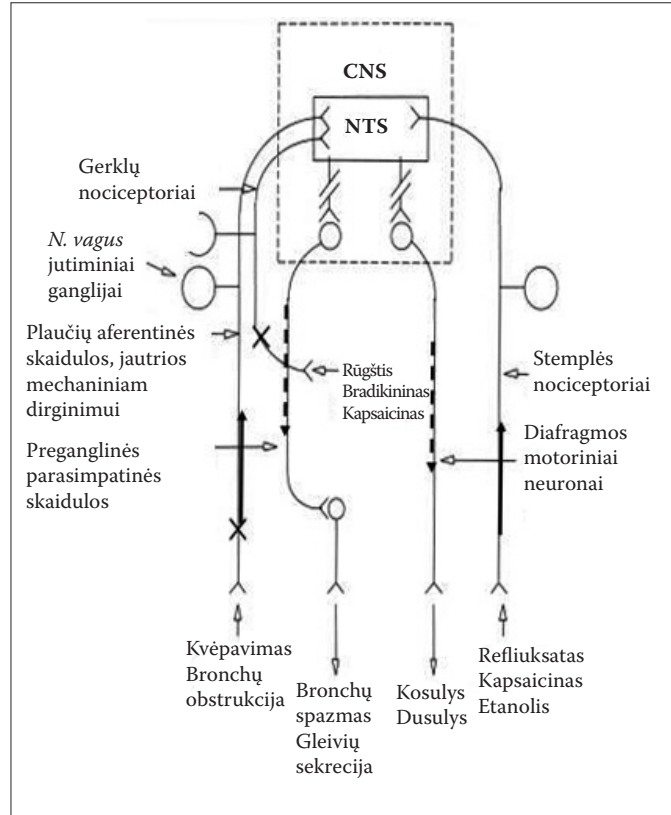


1 pav. KETURKOJŲ IR DVIKOJŲ GASTROEZOFAGINĖS JUNGTIĖS SCHEMA
90° keturkojų jungtis ir gravitacinis gradientas dėl vertikalios dvikojų padėties gali būti reflukso epizodų atsiradimą lemiantys veiksniai.
A – skrandis; B – stemplė; C – diafragma (punktyrinė linija).

dulos, kurios apgaubia ASR distalinėje stemplės dalyje, jungiasi su ASR per frenozofaginę raištį. Diafragmos susitraukimai padidina vidinį slėgį pilvo ertmėje, tačiau tuo pat metu užkerta kelią skrandžio turinio refluksui į stemplę, perduodant diafragmos raumenų tonusą stemplei, ir taip padidėja jungties spaudimas. Kai diafragma dalyvauja atliekant kitas funkcijas, pavyzdžiui, išgaunant balsą, jos įtaka jungties spaudimui sumažėja, todėl gali įvykti reflukas. Fonacija yra išskirtinė žmonių savybė. Šis ypatumas paaiškina didelį reflukso dažnumą žmonių populiacijoje ir dažną reflukso kosulio pablogėjimą kalbant [13].

REFLUKSAS IR KOSULYS: PRIEŽASTIS AR ŠAŠAJA

Gerai žinoma, kad stempliniai ir nestempliniai reflukso simptomai dažnai pasireiškia pacientams, kurie skundžiasi švokštumu ar lėtiniu kosuliu. Tačiau nėra aišku, ar respiracinius simptomus ir refluksą sieja priežastinis ryšys ar tarpusavio sąveika. Respiratologų ir gastroenterologų draugijų gairės apie suaugusiųjų kvėpavimo takų simptomų ir reflukso tarpusavio ryšį yra prieštaringos. Paprastai gastroenterologai nelinkę susieti viršutinių kvėpavimo takų simptomų su GERL [5, 6, 14]. Kai kuriose gairėse teigiama, kad „kosulys, švokštimas, užkimimas ar gerklės skausmas gali atsirasti refluksą patiriantiems asmenims ir yra atsitiktiniai. Nėra aišku, kokia reflukso reikšmė šiems nespecifiniams simptomams pasireikšti, tačiau jie būna tik mažumai asmenų“ [14]. Priešingai, respiratologų gairės dažniausiai patvirtina priežasties ir padarinio ryšį [3, 4]. Naujausiuose pranešimuose apie akivaizdų reflukso sukeltą kosulį teigiama, kad „neabejotinai, skrandžio turinio refluksas yra svarbi lėtinio kosulio priežastis. Kai kada tai galbūt svarbiausia priežastis“ [13]. Šis prieštaringas požiūris gali būti susijęs su skirtingu pulmonologų ir gastroenterologų pacientų kontingentu. Keletas mažų, vis dar neaprašytų studijų, atliktų mūsų universitetinėje ligoninėje, patvirtino tokią tikimybę. Lėtiniu kosulio besiskundžiantiems asmenims, kurie kreipėsi į tretinio lygmens kosulio kliniką, reflukso simptomai, tipiniai ar netipiniai, buvo nustatyti 80 proc. atvejų (lentelė). Tuo tarpu lėtinis kosulys nustatytas tik 16 proc. pacientų, kurie skundėsi reflukso simptomais ir kreipėsi į funkcinį ligų gastroenterologijos skyrių (lentelė). Taigi pulmonologai ir gastroenterologai gydo skirtingų grupių pacientus: mažuma pacientų, kurie kreipiasi į gastroenterologus dėl reflukso, skundžiasi lėtiniu kosuliu, tačiau dauguma pacientų, besiskundžiančių lėtiniu kosuliu ir refluksu gydomi kosulio klinikoje. Neginčijamai didelis reflukso dažnumas pacientų, kurie kreipiasi į pulmonologus, grupėje paaiškina, kodėl labai paplitusi nuomonė, kad GER ir lėtinis kosulys yra susiję



2 pav. SENSORINIŲ IR MOTORINIŲ SKAIDULŲ, DALYVAUJANČIŲ KYLANT KOSULIO REFLEKSUI, SCHEMA

Aferentinės skaidulos (ištinis linijos), kylančios iš kvėpavimo takų ir viršutinės virškinamojo trakto dalies; eferentiniai nervai (punktyrinės linijos), įskaitant klajoklį nervą, inervuojantys bronchų lygiuosius raumenis, bronchų kraujagysles ir gleivinės liaukas, taip pat diafragminio nervo motorines skaidulas inervuojančios diafragmą.

priežastiniu ryšiu, tačiau patofiziologiniai šio ryšio mechanizmai galbūt niekada nebus iki galo išsiaiškinti.

GALIMI REFLUKSINIO KOSULIO MECHANIZMAI

Priežastinius ryšius, *De Principiis Naturae*, Tomas Akvinietis apibūdino taip: „Ignis enim generat ignem, ergo ignis est causa efficiens in quantum generat“ („Ugnis sukulia ugnį, todėl ugnis yra priežastis, nes ji pati ją sukuria“). Mažiausiai du skirtingi ir nesuderinami mechanizmai gali paaiškinti, kaip refluksas gali „sukelti“ (sukeliančios priežastys) kosulį: tai skrandžio turinio aspiracija ir klajoklio nervo reguliuojamas stemplinis-tracheobronchinis refleksas [15]. Esant aspiracijai, dažnai pastebima reflukso sąlygotų virškinamojo trakto simptomų, kaip antai rėmuo, regurgitacija, rūgštumo skonis burnoje, odinofagija, dispepsija, naktinis prakaitavimas, krūtinės skausmas ir kėšnių gerklėje pojūtis [16]. Aspiracijai kartojantis, gali atsirasti šių faringolaringinių simptomų: disfonija, užkimimas, gerklės skausmas, taip pat dantenu uždegimas ir dantų emalio erozija [17]. Pacientai, kuriems vyksta aspiracija į plaučius, gali skųstis krūtinės skausmu, dusuliu, skrepliavimu ir švokštumu [18]. Aspiracijos teorija visiškai atitinka Tomo Akviniečio filosofiją; visa mokslo bendruomenė neabejotinai sutinka, kad aspiracija yra kosulio priežastinis veiksnys ir šis mechanizmas daugiau nebus gvildinamas [18, 19]. Tačiau ar aspiracija – vienintelis patogenezinis mechanizmas visais reflukso sukeltais kosulio atvejais? Carney su kolegomis, ištyrę 30 kosinčių pacientų indukuotus skreplius, kuriuose vertino lipidų turinčius makrofagus, kaip aspiracijos žymenis, paneigė aspiraciją esant kosulio mechanizmu [20].

lentelė. 25-IJŲ PACIENTŲ, KURIE KREIPĖSI Į TRETINIO LYGMENS KLINIKAS DĖL LĒTINIO KOSULIO AR GERL, DEMOGRAFINIAI DUOMENYS IR SIMPTOMAI

	Kosulio klinika	Gastroenterologijos klinika
Lytis (V/M)	7/18	14/11
Amžiaus vidurkis (ribos)	58,2 (16–86) m.	48,2 (22–81) m.
Kosulio balų vidurkis (0–9)	6,1	NA
Vidutinė trukmė (ribos)	8,9 (0,5–40,0) m.	NA
Stemplės simptomai	20 proc.	88 proc.
GERL*	80 proc.	100 proc.
Lėtinis kosulys	100 proc.	16 proc.
Astmos sindromas*§	26 proc.	8 proc.
Rinosinusitas*	13 proc.	4 proc.

* Vienas ar kartu su kitais simptomais; § įskaitant astmą, kosulio astmą ir eozinofilinį bronchitą, NA – netirta.

Antras kosulio patogenezinis mechanizmas, esant GER, leidžia manyti, kad rūgštiniai/nerūgštiniai veiksniai, dirgindami stemplės gleivinę, refleksiškai sukelia kosulį. Gerai žinoma, kad stemplės jutiminiai nervai reaguoja į stemplės gleivinės dirginimą rūgščių turiniu. Pavyzdžiui, Irwino ir bendradarbių atlikti tyrimai [21], naudojant dvikanalį pH matuoklį, parodė, kad kosulį sukelia proksimalinės ir distalinės stemplės gleivinės dirginimas rūgštimi. Ing su kolegomis [22] nustatė, kad pacientams kosulys daug dažniau pasireiškė, kai distalinė stemplės dalis buvo dirginama rūgštimi nei fiziologiniu druskos tirpalu. Šis rūgščių sukeltas kosulys gali būti blokuojamas lidokaino infuzijomis į distalinę stemplės dalį [22]. Tačiau stemplės dirginimas rūgščiu turiniu nėra vienintelė kosulio priežastis esant GER. Sutrikusi stemplės motorika taip pat gali būti svarbus veiksnys „stemplinio“ kosulio patogenezėje [23].

Tyrimai rodo, kad GER yra susijęs su kvėpavimo takų uždegimu. Todėl jis gali būti svarbus respiracinių sutrikimų, pavyzdžiui, astmos priepuolio, priežastiniu veiksniumi [24, 24]. Čia svarbiausią vaidmenį vaidina klajoklio nervo reguliuojamas neurogeninis uždegimas [26]. Tokią prielaidą patvirtina tai, kad sergantiesiems astma ir refliuksiniu kosuliu besiskundžiantiems asmenims kvėpavimo takuose nustatytas padidėjęs tachikininų kiekis. Tai rodo, kad šių asmenų kvėpavimo takų jungtųjų nervų aktyvumas yra padidėjęs [27].

Daugelis pacientų, patiriančių GER, niekada nekosti [5] (lentelė), GER ne visada sukelia kosulį. Todėl refliuksas nevisiškai atitinka Tomo Akviniečio būtiną sąlygą, kad būtų laikomas refleksinio kosulio „priežastiniu veiksniumi“, o tai leidžia daryti prielaidą, kad refliukso sukeltas kosulys vargu ar yra refleksinis kosulys, netgi jei šis mechanizmas gali būti svarbus kai kuriomis aplinkybėmis.

Alternatyvus paaiškinimas, kodėl lėtinio kosulio varginami asmenys dažnai skundžiasi ir refliuksui būdingais simptomais yra toks: rūgštus turinys, būdamas stemplėje, sukelia funkcinis kosulio reflekso lanko pokyčius, provokuodamas juos bet kurioje šio reflekso lanko dalyje, tiksliau – kvėpavimo takų sensorinių nervų galūnelių ir laidų perduodančių impulsą į CNS; galbūt GER daro poveikį ir motorinėms nervinių skaidulų galūnelėms, tačiau tai tik teorija, kuri nėra įrodyta. Stemplės neuroanatominė sensorinė-motorinė inervacija, sąveika tarp klajoklio

nervo skrandžio-stemplės ir kvėpavimo organų neuronų pailgosiose smegenyse pavaizduota 2 paveiksle.

Įsijautrinimas – tai padidėjęs aferentinio nervo aktyvumas nepakitusiam dirgikliui. Įsijautrinimas gali kilti dviem pagrindiniais būdais: periferiniu ir centru [28]. Centrinis įsijautrinimas apibūdinamas kaip sutrikusi neuroono funkcija, kuriai būdinga padidėjęs receptinis laukas, sukeliantis spontaniškus sužadinimus ar didesnę sužadinimo dažnumą, arba jautrumas dirgikliui, kuris anksčiau nesukeldavo sužadinimo [29]. Nugaros smegenyse centrinis įsijautrinimas atsiranda pats savaime kaip padidėjęs posinapsinis jaudrumas antros eilės neuronų po stipraus aferentinių nocicepsinių skaidulų stimuliavimo [29]. Taip antros eilės neuronų dirginimo slenkstis sumažėja, ir paprastai sužadinimo nesukeliantys dirgikliai gali šiuos neuronus aktyvinti [30]. Nėra visiškai aišku, ar centrinis įsijautrinimas sąlygoja padidėjusį kosulio reflekso jautrumą daugeliui pacientų, turinčių GER. Tačiau tokia tikimybė yra ir galbūt bus patvirtinta, kad stemplės jutiminiai nervai užsibaigia tuose pačiuose srityse, kurios priima impulsus iš kvėpavimo takų jutiminių nervų [31]. Vis dėlto kosulio refleksas yra disreguluotas GER atvejais [16]. Nėra aišku, ar šis kosulio reflekso reguliavimo sutrikimas ar įsijautrinimas kyla periferijoje ar CNS, ar ir ten, ir ten. Galbūt individualiais atvejais vyrauja viena ar kita įsijautrinimo forma, ir tai turi reikšmės konkrečioje klinikinėje situacijoje. Centrinis įsijautrinimas negali būti suprantamas kaip priežastinis veiksnys *per sė*; jis mažina kosulio reflekso jautrumo slenkstį didindamas atsaką prieš tai neefektyviems dirgikliams [28, 29].

COUGH AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX: THE MECHANISMS.

GIOVANNI A. FONTANA MD, FRCP

DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, SECTION OF IMMUNOALLERGOLOGY, RESPIRATORY MEDICINE, AND CELL THERAPY, UNIVERSITY OF FLORENCE, ITALY

Key words: cough, gastroesophageal reflux, mechanisms of reflux cough.
Summary. Cough is the most common presenting complaint in adults seeking medical treatment in an ambulatory setting. Gastro-esophageal reflux (GER) of gastric contents into the esophagus occurs in virtually all normal subjects and most often causes no symptom or discomfort. However, when GER is accompanied by symptoms or discomfort, it becomes non-physiological and is termed gastro-esophageal reflux disease. It seems therefore that the coexistence of reflux and cough in many patients can likely be plained on the basis of different mechanisms some of which are obvious (i. e. aspiration) whilst others require confirmatory investigations. There is no doubt that aspiration or micro-aspiration of gastric content represent an effective cause of cough in a well-delineated minority of patients. In other instances, neurogenic mechanisms reflexly acting in response to esophageal acidification may result in airway changes and respiratory symptoms including cough. Central sensitization of the cough reflex in response to “chronic” acid or non-acid exposure of the esophageal mucosa in refluxers may represent an unifying mechanism that, although not causative, exerts an important facilitatory effect on the genesis of a hypertussive state.

LITERATŪRA

1. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, Pistolesi M, Chung KF, Widdicombe J, O’Connell F, Geppetti P, Gronke L, De Jongste J, Belvisi M, Dicpinigaitis P, Fischer A, McGarvey L, Fokkens WJ, Kastelik J; ERS Task Force. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004, 24(3): 481-492.

Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje (iš viso 31).

Ikimokyklinio amžiaus vaikų bronchų obstrukcijos klinikinio įvertinimo, diagnostikos ir gydymo galimybės

Dr. Iveta Skurvydienė

Tauragės apskrities ligoninės konsultacijų poliklinika

Reikšminiai žodžiai: bronchų obstrukcija, švokštimas, bronchų astma, ikimokyklinio amžiaus vaikai, diagnostika, gydymas.

Santrauka. Bronchų obstrukcijos diagnostikos ir gydymo galimybės analizuojamos vadovaujantis Europos respiratologų draugijos ekspertų grupės parengtomis rekomendacijomis ikimokyklinio amžiaus vaikų švokštimui įvertinti, diagnozuoti ir gydyti. Straipsnio pabaigoje aprašomas klinikinis sunkios ir blogai kontroliuojamos astmos atvejis.

Mažiems vaikams bronchų obstrukciją bronchų sienelės uždegimas sąlygoja dažniau nei bronchų spazmas. Ikimokyklinio amžiaus vaikų bronchų obstrukcija siejama su švokštimu, o švokštimas beveik visada būna susijęs su viršutinių kvėpavimo takų infekcija [1, 2]. Kadangi maži vaikai dažniau nei vyresni serga ūminėmis kvėpavimo takų infekcinėmis ligomis, kartotinis švokštimas yra paplitusi diagnozė, kurią rašo viso pasaulio gydytojai, gydantys ikimokyklinio amžiaus vaikus. Sindromo diagnozę pakeisti į klinikinę kartais užtrunka vienerius ar net daugiau metų. Tai lemia neigiamus psichosocialinius ir ekonominius padarinius: tėvai nepasitiki gydančiuoju gydytoju, ieško kito, „geresnio“, kuris „pripažintų“, apibūdintų ligą bei numatytų pasveikimo perspektyvas, ir nusivilia tokio neradę, kiekvienas kitas gydytojas skiria vis kitų, vis daugiau vaistų, tačiau gydymo rezultatai dažnai neatitinka lūkesčių. Galiausiai tėvai lieka nežinioje, negavę apibrėžto atsakymo į klausimą, ar vaikas švokštimą išaugs ar susirgs astma. Deja, švokštimo diferencinė diagnostika remiasi subjektyvaus įvertinimo duomenimis. Vaikų tėvai, medicinos darbuotojai skirtingai apibūdina švokštimą: nuo cypimo ir švilpimo krūtinės ąstoje iki įvairiausių kosulio variantų.

BRONCHŲ OBSTRUKCIJOS SINDROMAS

Sindromą sudaro dažniausių simptomų (kosulys, švokštimas, dusulys, skrepliavimas, sausi ar drėgni karkalai plaučiuose) įvairūs deriniai. Švokštimas dažniau diagnozuojamas ikimokyklinio amžiaus vaikams. Jo apibūdinimą rasime kiekviename solidžiam plaučių ligų vadovėlyje. Švokštimu vadinamas tylus išsi-

nis garsas paciento krūtinėje, girdimas stetoskopu, kai pacientas įkvepia arba iškvepia. Švokštimo garsas kyla susiaurėjusiuose kvėpavimo takuose dėl didelių greičių per juos judančio oro. Švokštimas būna monofoninis (inspiracinis), kylantis viršutiniuose kvėpavimo takuose ir polifoninis (ekspiracinis), kylantis apatiniuose kvėpavimo takuose. Aukštesnio tono švokštimo garsas kyla smulkiuosiuose kvėpavimo takuose, o žemesnio – stambesniuose – jį galima girdėti sklindantį be stetoskopo. Ekspiracinis švokštimas girdimas iškvėpimo metu, jei dėl bronchų obstrukcijos sumažėja kvėpavimo takai (susiaurėja ar sutrumpėja).

EKSPIRACINIO ŠVOKŠTIMO PRIEŽASTYS [1]

I. Apatinių kvėpavimo takų spindžio susiaurėjimas dėl ekstraliuminalinio spaudimo:

- 1) parenchimos pokyčiai: pneumonija, plaučių edema, bronchogeninė cista;
- 2) kraujagyslių anomalijos: žiedas, kilpa, „kardialinis švokštimas“;
- 3) limfinės sistemos sutrikimai: padidėjusių intratorakalinių limfmazgių (tuberkuliozė, piktybinė liga);
- 4) kaulų ir raumenų sistemos pokyčiai: skoliozė, krūtinės ąstos sienos deformacijos ir dėl to persilenkę kvėpavimo takai.

II. Apatinių kvėpavimo takų transluminaliniai pokyčiai:

- 1) astma: gleivinės edema, hiperemija, gleives gaminančių liaukelių hipertrofija ir proliferacija, bronchų lygiųjų raumenų spazmas;
- 2) bronchitas, bronchektazės;
- 3) cistinė fibrozė;

- 4) epitelio virpamųjų plaukelių (cilijų) ligos: pirminė cilijų diskinezija, kitos disfunkcijos;
- 5) anatomiciniai: hemangioma, polipai, bronchų atrezija, tracheobronchomaliacija, obliteracinis bronchiolitas;
- 6) imuninė liga – IgA stoka.

III. Apatinių kvėpavimo takų intraliuminaliniai pokyčiai:

- 1) gleivės dėl padidėjusios jų gamybos ar pablogėjusio pašalinimo, pūliai (infekuoti skrepliai), kraujas;
- 2) svetimkūnis;
- 3) aspiruotas maistas ar skrandžio turinys (dėl GERL).

ŠVOKŠTIMO ETIOPATOGENEZĖ

Renkant anamnezę, būtina įvertinti švokštimo tipą, jį sukėliantį dirgiklius, atopijos ir šeimos atopijos anamnezę, rūkymą vaiko aplinkoje. Švokštimo simptomą turi patvirtinti sveikatos priežiūros specialistas. Alerginiai mėginiai atliekami pacientams, kuriems bus skiriamas ilgalaikis gydymas ir stebėjimas dėl didesnės astmos rizikos [2].

Kvėpavimo takų virusai – švokštimo sukėlėjai ar plaučių ligos etiopatogenezės veiksniai

Rinosincitinis virusas (RSV) 70 proc. kūdikių sukelia ūminį bronchiolų uždegimą – bronchiolitą. RSV suaktyvina įgimtą imuninę sistemą, nes užkrečia kvėpavimo takų ląsteles, makrofagus, dendritines ląsteles, sutrikdo jų funkciją ir paskatina citokinų gamybą. Dėl tos priežasties suaktyvėja neutrofilai ir imuninės ląstelės natūraliosios žudikės (NŽ). Sunki RSV infekcija padeda atskleisti TLRs, SPA ir D defektus ir IL-8 vaidmenį įgimto imuniteto sistemoje. 30 proc. vaikų iki 3 m. patiria bent vieną švokštimo epizodą, susijusį su rinovirusine (RV) infekcija. RV užkrečia kvėpavimo takų epitelio ląsteles ir makrofagus, juos suaktyvina, o imuninis atsakas vaikų, neturinčių atopijos požymių, ir vaikų, kuriems vėliau išsivysto astma, pasireiškia skirtingai. Naujagimio citokinų gamybos defektai siejami su švokštimo rizika. Vėlesniais gyvenimo metais kartotinių švokštimo epizodų rizika padidėja persirgus RSV bronchiolitu. Didelė dalis po bronchiolito švokštusių kūdikių tebešvokščia iki paauglystės. Toks fenotipas skiriasi nuo trumpalaikio (epizodinio) švokštimo [3].

ŠVOKŠTIMO DIAGNOZĖ

Mažų vaikų kvėpavimo takų uždegimo įrodymų yra per maža, kad būtų galima daryti išvadas ir rašyti rekomendacijas. Europos respiratologų draugijos ekspertų grupės nuomone, stokojama įrodymų, kad ikimokyklinio amžiaus vaikų švokštimo ligos patofiziologija yra panaši į vyresnių vaikų ir suaugusių žmonių astmos patofiziologiją. Vaikų, kaip ir suaugusiųjų, plaučių ligos fenotipą lemia specifiniai genetiniai ir aplinkos deriniai [4]. Vis dėlto pasikartojantį ikimokyklinio amžiaus vaikų švokštimą reikėtų vertinti kaip sveikatos sutrikimą, kurį gydyti reikėtų ir be išsamaus diagnozės pagrindimo. Ekspertų grupė, išanalizavusi medicinos literatūros duomenų bazėje sukauptą švokštimo trukmės apibūdinimus, švokštimą pagal trukmę suskirstė į atskirus fenotipus ir jiems pritaikė gydymo rekomendacijas [1]:

- laikinas švokštimas (epizodinis virusinis, dauginių dirgiklių sukeltas);

- praeinantis švokštimas (epizodinis, nuolatinis);
- užsitęsęs švokštimas (epizodinis, nuolatinis);
- vėlai prasidėjęs švokštimas (epizodinis, nuolatinis).

TYRIMŲ VERTĖ DIAGNOZUOJANT ŠVOKŠTIMĄ MAŽIEMS VAIKAMS

Šiuolaikine polimerazių grandinės reakcijų (PGR) technologija galima patikimai nustatyti kvėpavimo takų infekcijų sukėlėjus. Vis dėlto nepakanka įrodymų, kad šis tyrimas padėtų paskirti vaistą nuo virusinio švokštimo ir apsisaugoti nuo švokštimo pasikartojimo ateityje [5].

Švokščiantiems ikimokyklinio amžiaus vaikams nustatyta eozinofilija, kraujyje padidėjusi eozinofilų katijoninio baltymo koncentracija, siejama su užsitęsusiais simptomais ir didesne astmos tikimybe ateityje [6, 7]. Yra žinoma, kad kartotiniai švokščiantiems 1–4 m. amžiaus vaikams, alergizuotiems įkvėpjamųjų alergenų, vyresniame amžiuje padidėja astmos išsivystymo tikimybė [8]. Mažų vaikų bendroji IgE koncentracija nėra astmos išsivystymo ateityje rodiklis [9].

Tikimasi, kad ateityje išbulintose vaizdo diagnostikos technologijos padės nustatyti kvėpavimo takų struktūros pokyčius, kvėpavimo takų sienelės storį. Krūtinės ląstos rentgeninis tyrimas šiuo metu nėra laikomas informatyviu ir padedančiu diagnozuoti kvėpavimo takų uždegimą švokščiantiems ikimokyklinio amžiaus vaikams [10].

PLAUČIŲ FUNKCIJOS TYRIMAI

Remiantis įrodymais, kad forsuoto iškvėpimo srovė sumažėja švokštimo metu, manoma, kad dėl to pablogėjusi plaučių funkcija vaikystėje nepagerėja suaugus [11–16]. Kol kas nežinoma, kokią įtaką blogai suaugusiųjų plaučių funkcijai turi švokštimas ikimokykliniame amžiuje. Iki šiol nėra žinoma, ar mokyklinio amžiaus vaikų plaučių funkcija sutrinka dėl kvėpavimo takų formavimosi ypatumų, ar dėl aktyvios plaučių ligos, ar dėl uždegimo susiformavusių kvėpavimo takų sienelės struktūros pokyčių. Nors nėra atlikta tyrimų apie plaučių funkcijos testų reikšmę diagnozuojant plaučių patologiją vaikams, sergantiems epizodiniu ar dauginių dirgiklių sukeltu švokštimu, tačiau ikimokyklinio amžiaus vaikų plaučių funkcijos tyrimas su bronchus plečiančiais vaistais leidžia atskirti dažniausias plaučių ligas su švokštimo simptomu nuo kitų būklių [17, 18].

KŪDIKIŲ BRONCHŲ OBSTRUKCIJOS TYRIMAS

Forsuoto iškvėpimo srovės ir tūriai matuojami kvėpuojamųjų dujų praskiedimo ir kūno pletizmografijos metodais. Kvėpavimo takų pasipriešinimo tyrimas forsuotu oscilacijų metodas leidžia susieti plaučių funkcijos rodiklius su uždegimo žymenimis: neutrofilų skaičiumi, IL-8 kiekiu plaučiuose [19]. Progresuojančią plaučių ligą anksčiau galėtume diagnozuoti taikydami metodus, skirtus išmatuoti pokyčiams smulkiuosiuose kvėpavimo takuose, įskaitant plaučių uždegimo ir infekcijos rodiklius bei plaučių struktūros ir funkcijos pokyčius.

IKIMOKYKLINIO AMŽIAUS VAIKŲ BRONCHŲ OBSTRUKCIJOS TYRIMAS

Kvėpavimo takų uždegimas ir padidėjęs bronchų reaktyvumas tiriami naujais, vaikams pritaikytais kvėpavimo

funkcijos tyrimais – kvėpavimo takų pasipriešinimo ir azoto bei kitų inertinių dujų išplovimo iš plaučių metodais. Jie atliekami pacientui ramiai kvėpuojant, nereikalingas aktyvus paciento bendradarbiavimas. Mažų vaikų plaučių talpa mažesnė, o kvėpavimo takų pasipriešinimas didesnis nei vyresnių vaikų ir suaugusiųjų. Šie pokyčiai vyksta smulkiuosiuose kvėpavimo takuose ir juos galima išmatuoti: 1) Mikro Rint okliuzijos metodu matuojant slėgių skirtumą prieš ir po okliuzijos; 2) forsotų osciliacijų metodu matuojant iškvepiamo oro srauto osciliacinį slėgį; 3) impulsinių osciliacijų sistema (IOS) matuojant į kandiklį pučiamo kintamo dažnio sinusoidinių bangų mišinio slėgio/srauto kitimus centriniuose ir periferiniuose kvėpavimo takuose. Kau-no medicinos universiteto Vaikų ligų klinikoje atliktas tyrimas, kuriuo buvo palyginti astma sergančių 4–5 m. vaikų spirometrijos ir IOS kvėpavimo funkcijos tyrimo rodikliai. Kvėpavimo takų pasipriešinimo tyrimai anksčiau nei spirometrija leidžia pastebėti kvėpavimo takų uždegimo pokyčius. Tiriant IOS metodu, salbutamolio mėginys turėtų būti informatyvus [20].

KVĖPAVIMO TAKŲ UŽDEGIMO ĮVERTINIMO METODAI

Šiuo metu plačiai taikomas azoto oksido iškvepiamame ore matavimo metodas (FeNO) [21, 22]. Padidėjusi azoto oksido koncentracija iškvepiamame ore po gydymo inhaluojamaisiais kortikosteroidais [23] ir montelukastu [24, 25] sumažėja. Tačiau FeNO tyrimas yra standartizuotas tik vyresniems kaip 4 m. amžiaus vaikams [26].

Švokštimo gydymo strategija pateikta ERS ekspertų grupės parengtose rekomendacijose [1]. Ji apima aplinkos valdymą (pasyvaus rūkymo prevencija, alergenu vengimas), pacientų bei jų šeimos švietimą ir medikamentinį gydymą.

Švokštimo medikamentinio gydymo strategija:

- skiriamas iškart per pirmąjį kūdikių ir mažų vaikų švokštimo epizodą ar po jo;
- simptominiam gydymui rekomenduojamas trumpo veikimo bronchų plėtiklis;
- epizodinio (virusinio) ir dauginių dirgiklių sukulto švokštimo atveju – montelukastas;
- palaikomasis gydymas IKS – dauginių dirgiklių sukeltam švokštimui gydyti;
- nutraukti gydymą IKS ir montelukastu nesulaukus klinikinio pagerėjimo.

KLINIKINIS ATVEJIS

Pacientas A. A., gimęs 2004-10-07.

Anamnezė. Pirmas vaikas šeimoje, gimęs laiku, gimimo svoris – 3 380 g, pagal Apgar skalę įvertintas 8-8 balais. Motinos pieno gavo iki 1,5 mėn. amžiaus, vėliau maitintas adaptuotais karvės pieno mišiniais. Odos išbėrimų nebuvo iki 2,5 m. Fizinė raida šiek tiek atsilieka nuo amžiaus normos. Tėvas namuose rūkė. Bute iki šiol yra pelėjanti siena. Alerginėmis, plaučių ligomis sergančių žmonių šeimoje nėra.

Ligos eiga

1,5 mėn. suslogavo, ėmė kosėti, nekarščiavo. Pacientui paskirtas pirmasis jo gyvenime antibiotikas ospamokasas, jį vartojo 7 d. Pasveiko per savaitę.

8 mėn. sukarščiavo iki 38° C, atsirado sausas lojantis kosulys, stridoras verkiant. Hospitalizuotas į vaikų ligų skyrių. Klinikinė diagnozė – ūminis obstrukcinis laringitas. II° stridoras. Ūminis vidurinių ausų uždegimas. Kraujo tyrimas: leukocitų – 10 x 10⁹, limfocitų – 33 proc., neutrofilų – 41 proc., eozinofilų – 9,8 proc., ENG – 21 mm/h. Kraujo dujos: pH – 7,38, pCO₂ – 35,8, pO₂ – 73,3, HCO₃ – 20,5, sO₂ – 72 proc. Gydytas deksametazonu, amoksicilinu, adrenalino garų inhaliacijomis. Pasveikęs išrašytas į namus.

11 mėn. susirgo sloga, atsirado sausas kosulys, sukarščiavo iki 38,5° C, per kelias valandas prasidėjo dusulys, dėl to hospitalizuotas į vaikų skyrių. Būklė atvykus: ŠSD – 144 k./min., KD – 40 k./min., tarpšonkaulinų raumenų retrakcijos, abiejuose plaučiuose karkalai. Kraujo tyrimas: leukocitų – 11,9 x 10⁹, limfocitų – 43 proc., neutrofilų – 44 proc., ENG – 24 mm/h, pO₂ – 90 proc. Klinikinė diagnozė – ūminis obstrukcinis bronchitas. Gydytas ventolino inhaliacijomis, fliksotidu 100 x 2 per tarpinę. Pasveikęs išrašytas į namus po savaitės.

12 mėn. suslogavo, nekarščiavo, po 4 val. atsirado švokštimas, sausas kosulys, dusulys, dėl to hospitalizuotas į vaikų ligų skyrių. Būklė atvykus sunki: KD – 48 k./min., ŠSD – 126 k./min., sO₂ – 90 proc. leukocitų – 13,7 x 10⁹, limfocitų – 31 proc., neutrofilų – 39 proc., ENG – 22 mm/h, pH – 7,4, pCO₂ – 31,2, pO₂ – 71,2, HCO₃ – 19,1, ABE(-) – 4,2, sO₂ – 94,4 proc, pO₂ – 90 proc., bendras IgE – 11,5. Klinikinė diagnozė – ūminis obstrukcinis bronchitas. Kvėpavimo nepakankamumas. Gydytas skyriuje 6 val., skirtas salbutamolis inhaliacijomis, prednizolono 2 mg/kg. Būklė blogėjo: stiprėjo švokštimas, dusulys, gilėjo hipoksemija (sO₂ – 88–90 proc.), todėl reanimobiliu perkeltas į Klaipėdos vaikų ligoninės IRTS. Klinikinė diagnozė – ŪKTI. Astminė būklė. Gydytas prednizolono 2 mg/kg, penicilinu į v., po paros perkeltas į vaikų skyrių. Vaikų skyriuje patvirtinta vidutinio sunkumo eigos bronchų astmos diagnozė, gydytas budezonido 100 mcg x 2, išrašytas į namus rekomendavus vartoti budezonido 100 µg x 2 per tarpinę 2 mėnesius, rekomenduota vaikų pulmonologo konsultacija.

1 m. 1 mėn. pacientui ambulatorinė vaikų pulmonologo konsultacija – patvirtinta nuolatinės bronchų astmos diagnozė, rekomenduota tęsti budezonido po 100 µg x 2 vartojimą iki astmos pablogėjimo, atsiradus nuolatinėms astmos simptomų – skirti seradido 125/25 po 1 x 2 du mėn., pakartotinė konsultacija po 1–2 mėn.

1 m. 3 mėn. suslogavo, sukarščiavo iki 37,5° C, atsirado švokštimas, sausas kosulys, kreipėsi į ligoninės priėmimo skyrių, hospitalizuotas į vaikų ligų skyrių. Klinikinė diagnozė – ūminis obstrukcinis bronchitas. Ūminis vidurinių ausų uždegimas. Nuolatinė nealerginė bronchų astma, vidutinio sunkumo eiga. Gydytas fliksotidu 100 µg x 2, salbutamoliu, po 5 d. išrašytas į namus sveikstantis, rekomenduota tęsti fliksotidą per tarpinę po 100 µg x 2.

1 m. 3,5 mėn. hospitalizuotas į vaikų skyrių dėl bronchų astmos paūmėjimo, įvykusio vaikui susirgus ūmine virusine infekcija, suslogavus, sukarščiavus iki 37,2° C. Gydytas fliksotido 100 µg x 2, salbutamoliu, išrašytas į namus sveikstantis, rekomenduota tęsti fliksotidą per tarpinę po 100 µg x 2.

1 m. 4 mėn. bronchų astmos paūmėjimą namuose diagnozavo apylinkės pediatrė, paskyrė seretido 125/25 po 1 x 2 per tarpinę, salbutamolio papildomai pagal

poreikį. Dusulys praėjo per 3 dienas, paskirtus vaistus vartojo. Mama teigia purškusi salbutamolį vaikui tik sukosėjus.

1 m. 5 mėn., 1 m. 6 mėn. Gydytas vaikų ligų skyriuje nuo karščiavimo ir dusulio, dusulys praeidavo nuo salbutamolio, seretido 125/125.

1 m. 6 mėn. hospitalizuotas į vaikų skyrių subfebriliai karščiuojantis, sloguojantis, dūstantis 3 valandas. Dusulys praėjo tik paskyrus prednizolono 2 mg/kg 5 dienas. Į namus išrašytas rekomendavus vartoti fliksotido 100 µg x 2.

1 m. 7 mėn. susirgo ŪKTI, per 6 val. išsivysčius astminei būklei, perkeltas į KMUK IRTS. Stabilizavus būklę, konsultuotas alergologo, patvirtinta diagnozė: nealerginė bronchų astma, nuolatinė sunki eiga, paskirtas gydymas fliksotido 125 x 2 ir singulairo 4 mg.

1 m. 11 mėn. dėl ūmaus dusulio sanatorijoje, buvo perkeltas į Klaipėdos vaikų ligoninės IRTS. Diagnozuota astminė būklė. Išrašytas į namus rekomendavus nuolat vartoti budezonidą per tarpinę po 200 µg x 2.

Nuo 2 m. ėmė lankyti vaikų kolektyvą.

2 m. 1 mėn. ambulatorinė vaikų pulmonologo konsultacija, motina skundėsi, kad vaikas švokščia ir kosti naktį, blogai kvėpuoja pro nosį. Paskirta budezonido po 200 µg x 2 per tarpinę, singulairo 4 mg, rinokorto 64 µg x 2 į nosį dėl įtariamos alerginės slogos, rekomenduota sanuoti vaiko gyvenamąją aplinką.

2 m. 3 mėn. atsirado atopinio dermatito požymių veido, pilvo, galūnių odoje. Bendras IgE – 44 TV/l. Nealerginės bronchų astmos diagnozė pakeista į alerginę, jos gydymas nekeistas. Vaikų kolektyvą lanko su pertraukomis.

Nuo 2 m. 4 mėn. kas mėnesį sirgo ŪKTI su karščiavimu ar be jo, kaskart gydydavosi ligoninėje, nes motina baiminosi vaiką gydyti namuose.

Nuo 2 m. 10 mėn. iki šiol (2,5 metų) nuolat vartoja seretido 125/25 x 2, singulairo 4 mg, epizodiškai nasonekso ar fliksonaso į nosį. Ir vis dėlto keturis penkis kartus per metus gydomas vaikų skyriuje nuo astmos paūmėjimo, dusulys praena 2–3 d. paskyrus geriamojo prednizolono.

KLINIKINIO ATVEJO APTARIMAS

Šis sunkios ir blogai kontroliuojamos vaikų bronchų astmos atvejis patvirtina nuomonę, kad mažų vaikų bronchų obstrukcijos diferencinė diagnozė ir gydymo parinkimas yra nelengva užduotis ir apylinkės pediatrai, ir universitetinės ligoninės specialistams. Jeigu anksčiau būtų pastebėti ir įvardyti pirmieji bronchų obstrukcijos požymiai, tikriausiai ir astma būtų diagnozuota anksčiau. Paskyrus tinkamą kvėpavimo takų uždegimo gydymą, gal būtų išvengta trijų astminių būklių. Šio paciento astmos patogenezėje tikriausiai keletu veiksmų tarpusavyje sąveika įstūmė imuninę sistemą į nesibaigiantį uždegimo ciklą. Jei būtų įmanoma grįžti į praeitį ir per pirmąjį dusulio priepuolį, kilusį aštuntą paciento gyvenimo mėn., paskirti singulairą, galbūt ligos eiga būtų pasikeitusi. Šiuo metu mokslininkai diskutuoja dėl trijų vaikų astmos profilaktikos pakopų. Manoma, kad pirminė astmos profilaktika – tai priemonės, skirtos kūdikiams, turintiems didesnę riziką sirgti astma: maitinimas motinos pienu iki 6 mėn. amžiaus, vaiko saugojimas nuo alergenų, pasyvaus rūkymo ir kvėpavimo takų infekcijų. Antrinė astmos profilaktika apima priemones, skirtas kontro-

liuoti kvėpavimo takuose prasidėjusį alerginį ir nealerginės kilmės uždegimą. Jos vadinamos pakopiniu astmos gydymu ir yra išdėstytos GINA rekomendacijose, nacionalinėse taisyklėse ir susitarimuose. Pagrindiniai vaistai vaikų bronchų astmai gydyti yra inhaliuojamieji kortikosteroidai ir montelukastas. Tretinės astmos profilaktikos tikslas – kuo anksčiau apsaugoti kvėpavimo takus nuo negrįžtamų struktūros pokyčių. Montelukasto paskyrimas ilgalaikiam gydymui grindžiamas jo poveikiu kvėpavimo takų fibroblastams (sutrukdo jiems transformuotis į miofibroblastus) [27]. Reikia tikėtis, kad mūsų pacientui paskirtas kombinuotas astmos gydymas, adekvatus ligos eigai, padės jo imuninei sistemai prisitaikyti prie supančios aplinkos, pagerės vaiko fizinė ir psichosocialinė sveikata.

BRONCHIAL OBSTRUCTION IN PRESCHOOL CHILDREN: CURRENT ISSUES IN ASSESSMENT, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF THIS CLINICAL CONDITION

IVETA SKURVYDIENĖ
TAURAGĖ DISTRICT HOSPITAL

Key words: bronchial obstruction, wheezing, bronchial asthma, preschool children, diagnosis, treatment.

Summary. Inflammation of the bronchial wall rather than bronchoconstriction appears much more likely to cause bronchial obstruction in young children. Bronchial obstruction in preschool children usually interrelate with intermittent and persistent wheezing. Wheezing is usually induced by respiratory viruses, irritants and allergens. Preschool children are common recurrent wheezers due to frequent respiratory infections. Some of transient and persistent wheezers switch to chronic obstructive lung diseases later in their lives. Unfortunately due to limited diagnostic value of spirometry and nitric oxide levels measurement in the airways of preschool children is lost the use of these tools in the set of outpatient wheezers. The lack of diagnostic tools for bronchial obstruction in preschool children frequently result in delay of bronchial asthma diagnosis. In this paper current issues on definition, diagnosis and treatment of wheezing disorders in preschool children with reference to ERS Task Force report are presented. In conclusion the clinical case of severe childhood asthma phenotype progressing despite continuous antiinflammatory treatment is presented.

LITERATŪRA

1. http://www.wrongdiagnosis.com/symptoms/bronchial_obstruction/book-causes-3b.htm
2. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, Boner A, Castro-Rodriguez JA, et al. ERS Task Force Report: Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children- an evidence based approach. Eur Respir J 2008; 32: 1096-1110.
3. Halffhide C, Smyth RL. Innate immune response and bronchiolitis and preschool wheeze. Paed Respir Reviews 2008; 9(4): 251-262.
4. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. Lancet 2006; 368: 804-813.
5. Papadopoulos NG, Kalobatsou A. Respiratory viruses in childhood asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007; 7: 91-95.
6. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1403-1406.
7. Koller DY, Wojnarowski C, Herkner KR, Weinländer G, Raderer M, Eichler I, Frischer T. High levels of eosinophil cationic protein in wheezing infants predict the development of asthma. J Allergy Clin Immunol 1997; 99: 752-756.
8. Eysink PE, ter Riet G, Aalberse RC, van Aalderen WM, Roos CM, van der Zee JS, Bindels PJ. Accuracy of specific IgE in the prediction of asthma: development of a scoring formula for general practice. Br J Gen Pract 2005; 55: 125-131.

Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje (iš viso 27).

Vaikų bronchoskopinio tyrimo indikacijos

Neringa Valatkaitė, doc. dr. Jolanta Kudzytė

KMU Vaikų ligų klinika

Reikšminiai žodžiai: bronchoskopija, vaikai.

Santrauka. Bronchoskopija plačiai taikoma vaikų kvėpavimo organų ligoms diagnozuoti. Straipsnyje aptariamos vaikų bronchoskopijos indikacijos, pateikiama Paryžiaus Necker Enfants Malades ligoninėje ir KMU Vaikų ligų klinikoje atliktų bronchoskopijų lyginamoji analizė.

Bronchoskopija – tai tiesioginė viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų apžiūra, kuri taikoma diagnozuojant ir gydant daugelį kvėpavimo organų ligų.

Bronchoskopijos pradžia laikomi 1897 m., kai Gustav Killian pritaikė standųjį bronchoskopą kvėpavimo takams apžiūrėti. 1964 m. Shigeto Ikeda išrado fibrooptinį bronchoskopą. Vaikų bronchoskopijos pradininku laikomas Robert Wood, pirmąsias bronchoskopijas vaikams atlikęs 1978 m. Nuo to laiko techninės galimybės pagerėjo, buvo sukurti itin ploni fibrobronchoskopai, tinkami tirti net neišnešiotiems naujagimiams, pagerėjo diagnostikos sąlygos ir padaugėjo bronchoskopijos indikacijų.

2003 m. Europos respiratologų draugija (ERS) išleido metodines rekomendacijas „Vaikų kvėpavimo takų tyrimas fibrobronchoskopu“ (angl. *Flexible endoscopy of pediatric airway*), kuriose pateiktos pagrindinės vaikų fibrobronchoskopijos indikacijos, kontraindikacijos, paciento paruošimo tyrimui, slopinimo, instrumento dezinfekavimo metodikos [1].

Bronchoskopija gali būti atliekama fibrobronchoskopu arba standžiuoju bronchoskopu – priklauso nuo tyrimo indikacijų, tyrėjo įgūdžių ir techninių galimybių [2].

Fibrobronchoskopo dydis pasirenkamas pagal vaiko amžių: naujagimiams tirti naudojamas 2,2–2,8 mm, kūdikiams – 2,8–3,6 mm, 1–8 metų vaikams – 3,6 mm, vyresniems – 4,9 mm skersmens fibrobronchoskopas. Laikomasi taisyklės, kad fibrobronchoskopo skersmuo turėtų būti 2 mm mažesnis už vaiko gerklų spindį.

INDIKACIJOS BRONCHOSKOPIJAI ATLIKTI

Bronchoskopiją rekomenduojama atlikti, kai tikėtina jos nauda viršija galimą riziką, o ji yra tuo metu tiksliausias ir informatyviausias diagnostikos metodas [1, 3]. Spręsti, ar atlikti bronchoskopiją vaikui, reikia individualiai, apsvarsčius anamnezę, klinikinius požymius ir ankstesnių tyrimų rezultatus. Bronchoskopija gali būti atliekama diagnozuojant, gydant ligą arba norint paimti tyrimams kvėpavimo takų sekreto, bronchoalveolinio lavažo (BAL) skysčio ar biopsinės medžiagos (1 lentelė).

Vaikų bronchoskopinio tyrimo indikacijos kinta priklausomai nuo vaiko amžiaus. Bronchoskopijos metu vaiko kvėpavimo takuose nerasti pataloginių pokyčių kartais irgi labai svarbu, pavyzdžiui, atmetant kvėpavimo takų svetimkūnį. Diagnostinę bronchoskopijos vertę padidina informacija, gauta ištyrus kvėpavimo takų sekretą, BAL ar biopsinę medžiagą.

Dažniausia indikacija atlikti fibrobronchoskopiją (FBS) – viršutinių ar apatinių kvėpavimo takų obstrukcija [1]. Stridoras, paprastai rodantis viršutinių kvėpavimo takų obstrukciją, – dažna indikacija kūdikiams. Dažniausiai fibrobronchoskopas įkišamas pro nosį, todėl galima įvertinti adenoidus, gerklas, gerklinę ryklės dalį, taip pat gerklų struktūrą ir funkciją įkvėpimo ir iškvėpimo metu. Laringomaliacija yra dažniausia įgimta gerklų anomalija ir dažniausia persistuojančio vaikų stridoro priežastis. Kitos gerklų anomalijos, sukeliančios stridorą yra šios: laringocelė, cista, gerklų

1 lentelė. VAIKŲ BRONCHOSKOPINIO TYRIMO INDIKACIJOS [1]

I. Diagnostinės:

- *Kvėpavimo takų obstrukcija:*
 - stridoras/triukšmingas kvėpavimas
 - užsitęsęs/kartotinis švokštimas
- *Rentgeniniai pokyčiai:*
 - atelektazė
 - užsitęsusi/kartotinė plaučių infiltracija
 - atipiniai infiltratai
 - lokalizuotas plaučių oringumo padidėjimas
- *Lėtinis kosulys*
- *Įtariamas kvėpavimo takų svetimkūnis*
- *Hemoptysis*
- *Dirbtinių kvėpavimo takų (tracheostomos, intubacinio vamzdelio) ištyrimas*

II. Terapinės

Fibrobronchoskopija:

- *Kvėpavimo takų obstrukciją sukeliančių gleivių kamščių pašalinimas*
 - *Nudegusių veidų pacientų kvėpavimo takų sekreto aspiracija ir lavažas*
 - *Didelio tūrio plaučių lavažas (alveolių proteinozė, riebalų aspiracija)*
 - *Sudėtinga intubacija*
- Bronchoskopija standžiuoju bronchoskopu:
- *Kvėpavimo takų svetimkūnių pašalinimas*
 - *Intervencinė bronchoskopija (stentavimas, granuliacijų rezekcija)*
 - *Susiaurėjusių kvėpavimo takų išplėtimas*

atrezija, laringotrachinė stenozė, gerklų ir trachėjos plyšys, hemangioma [4]. Kiekvienos FBS metu, jei įmanoma, reikia stengtis įvertinti tiek viršutinius, tiek ir apatinius kvėpavimo takus. Nors apatinių kvėpavimo takų endoskopija nėra būtina kiekvienam stridorą patiriančiam vaikui, bet ją reikėtų atlikti tais atvejais, kai užkimes balsas, SpO₂ svyruoja ar kartojasi apnėjos. Vyresniems vaikams stridoras būna daug rečiau, jam atsiradus, FBS yra būtina (išskyrus tuos atvejus, kai stridoras sąlygotas neseniai darytos intubacijos) [1].

Užsitęsęs/kartotinis švokštimas, kai neefektyvus gydymas bronchus plečiančiais ir uždegimą slopinančiais vaistais, yra viena pagrindinių klinikinių indikacijų atlikti FBS, dažniau kūdikiams ir mažiems vaikams. Švokštimas gali būti sąlygojamas įgimtų anomalijų: pirminės tracheomaliacijos ir bronchomaliacijos, trachėjos stenozės, antrinės tracheomaliacijos ir bronchomaliacijos, tracheoezofaginės fistulės ar stemplės atrezijos, padidėjusio kairiojo skilvelio ar įgimtų cistų [4]. D. E. Schellhase duomenimis, įgimtų anomalijų rasta 57 proc. pacientų, esant pasikartojančiam užsitęsusiam švokštimui, be to, jos buvo dažnesnės kūdikiams iki 6 mėn. amžiaus [5]. Lokalizuotas monofoninis švokštimas gali būti esant svetimkūniui.

Įvairūs rentgeniniai pokyčiai – taip pat svarbi FBS indikacijų grupė. Kartotinė/užsitęsusi atelektazė, kartotinė pneumonija, užsitęsusi plaučių infiltracija gali būti sukliamos laiku nediagnozuotų svetimkūnių, anatominių anomalijų, obstrukciją sukėlusiu gleivių kamščiu. Šiais atvejais taip pat labai svarbu atlikti BAL, siekiant atmesti intersticines plaučių ligas. Lokalizuotas plaučių oringumo padidėjimas galimas dėl dalinės broncho obstrukcijos, sąlygotos svetimkūnio, išorinio broncho spaudimo ar lokaliai bronchomaliacijos.

Lėtinis kosulys, kai įprastiniai tyrimai (krūtinės ląstos rentgenograma, spirograma, kraujo tyrimai) yra normalūs ir gydymas neefektyvus, taip pat yra indikacija atlikti FBS. Tokiu atveju reikia atmesti svetimkūnį ir įgimtas anomalijas. Pastaruoju metu literatūroje pradėtas vartoti terminas „užsitęsęs bakterinis bronchitas“, kuriam būdinga daugiau nei 4 savaites trunkantis produktyvus kosulys, kartais su švokštimu, praeinantis nuo antibakterinio gydymo, ir nėra kitų specifinių kosulio priežasčių [6, 7]. Tiriant vaikų lėtinį kosulį, bakterinė kvėpavimo takų infekcija nustatyta 40 proc. atvejų [6]. Mažiems vaikams paimti kvėpavimo takų sekreto tyrimui dažnai pavyksta tik darant bronchoskopiją.

Įtariamas kvėpavimo takų svetimkūnis gali būti nustatomas FBS, tačiau jis šalinimas standžiuoju bronchoskopu [8]. *Hemoptysis* – nedažna indikacija atlikti bronchoskopiją vaikams. Tačiau tais atvejais, kai *hemoptysis* yra sergant pneumonija, FBS indikuotina svetimkūniui, augliui ar kraujagyslių anomalijai atmesti [1]. Fibrobronchoskopu taip pat galima iširti dirbtinių kvėpavimo takų (tracheostomos ar endotrachėjinio vamzdelio) padėtį.

Terapinės bronchoskopijos pagrindinis tikslas – kvėpavimo takų praeinamumo atkūrimas. Gleivių kamščiai ir kraujo krešuliai, lemiantys atelektazes, gali būti pašalinti FBS, nors kartais gali prireikti standžiojo bronchoskopo.

Galiausiai, FBS gali būti atliekama norint paimti endobronchinio bioptato, bronchų gleivinės nuobružų, transbronchinio bioptato, BAL ar pacientą intubuoti. Taip pat atliekant FBS galima instiliuoti vaistų, pvz., surfaktanto ar DNazės [9].

BRONCHOSKOPIJA VAIKŲ INTENSYVIOSIOS TERAPIJOS SKYRIUJE (VITS)

Kvėpavimo sutrikimas gali būti pirminė priežastis, dėl kurios pacientas patenka į VITS, arba antrinė problema, kitų ligų, dėl kurių pacientas yra gydomas VITS, komplikacija. Vaikus, gydomus VITS, gali būti sudėtinga bronchoskopuoti, nes jie dažniausiai esti ventiliuojami, hemodinamika nestabili ar sutrikęs kraujo krešėjimas. Vis dėlto FBS VITS yra saugi ir efektyvi procedūra, kai atliekama kvalifikuotai, ligonį tinkamai paruošus, nuslopinus ir reikiamai stebint.

FBS VITS dažniausiai atliekama, norint patikslinti su DPV susijusios pneumonijos sukėlėją, dėl kvėpavimo takų nudegimo, sudėtingos intubacijos, kvėpavimo takų svetimkūnio ar kaip endobronchinis tualetas [10].

BRONCHOSKOPIJA NAUJAGIMIŲ INTENSYVIOSIOS TERAPIJOS SKYRIUJE (NITS)

Šiuolaikiniais 2,2 mm skersmens fibrobronchoskopais galima tirti net ir neišnešiotus naujagimius. Dažniausios indikacijos naujagimiams atlikti FBS yra strido-

2 lentelė. BRONCHOSKOPIJOS INDIKACIJOS PARYŽIAUS NECKER ENFANTS MALADES LIGONINĖJE

Indikacijos	Vaikų skaičius ir procentinė dalis
Kartotinė pneumonija	294 (22,1)
Kartotinis obstrukcinis bronchitas	204 (15,4)
Lėtinis produktyvus kosulys	120 (9,0)
Intersticinis pneumonitas	93 (7,0)
Užsitęsusi atelektazė	74 (5,6)
Bronhektazės	68 (5,1)
Kontrolinė bronchoskopija po gydymo	65 (4,9)
Adenopatija	51 (3,8)
Ūminė pneumonija	48 (3,6)
Lokaluotas plaučio daliesoringumo padidėjimas	46 (3,5)
Nekontroliuojama astma	41 (3,1)
Lėtinis kosulys	35 (2,6)
Stridoras	33 (2,5)
<i>Hemoptysis</i>	27 (2,0)
Užsitęsęs švokštimas	26 (2,0)
Įtariamasis kvėpavimo takų svetimkūnis	11 (0,8)
Kitos	92 (7,0)

ras, nesėkminga ekstubacija, persistuojanti atelektazė, nepaaiškinami cianozės priepuoliai, nepaaiškinamas kvėpavimo sutrikimo sindromas, stridoras.

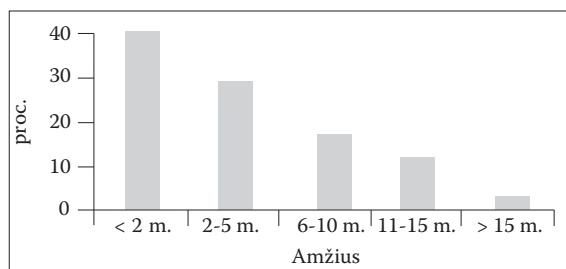
KONTRAINDIKACIJOS BRONCHOSKOPIJAI ATLIKTI

Robert Wood 1984 m. teigė: „Jei bronchoskopijos tikėtina informacija ar gydomoji nauda esminė, kontraindikacijų bronchoskopijai atlikti nėra“.

Santykinės kontraindikacijos gali būti plautinė hipertenzija, hipoksija, nekoreguoti kraujo krešėjimo sutrikimai [1].

VAIKAMS ATLIKTŲ BRONCHOSKOPIJŲ Palyginimas

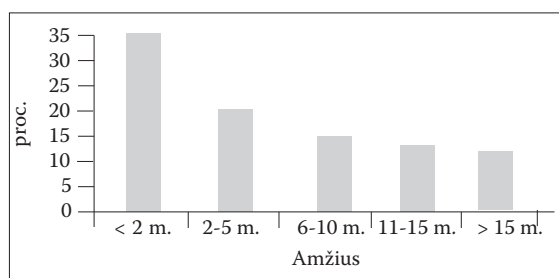
Paryžiaus Necker Enfants Malades ligoninėje 1997–2001 m. atliktos 1 328 fibrobronchoskopijos [11]. Jų indikacijos nurodytos 2 lentelėje. Vaikų pasiskirstymas pagal amžių matomas 1 paveiksle.

**1 pav.** VAIKŲ, KURIEMS ATLIKTA BRONCHOSKOPIJA, PASISKIRSTYMAS PAGAL AMŽIŲ PARYŽIAUS NECKER ENFANTS MALADES LIGONINĖJE**3 lentelė.** BRONCHOSKOPIJOS INDIKACIJOS KMU VAIKŲ LIGŲ KLINIKOJE

Indikacijos	Vaikų skaičius ir procentinė dalis
Įtariamasis kvėpavimo takų svetimkūnis	109 (15,6)
Užsitęsęs švokštimas	98 (14)
Pneumonija	90 (12,9)
Įtariama bronhektazinė liga, cistinė fibrozė	83 (11,9)
Stridoras	61 (8,7)
Nekontroliuojama astma	59 (8,5)
Lėtinis kosulys	53 (7,6)
Intubacija FBS	27 (3,9)
Rentgeninės „anomalijos“	27 (3,9)
Tracheostoma	24 (3,4)
Užsitęsusi atelektazė	23 (3,3)
<i>Hemoptysis</i>	7 (1)
Kitos	37 (5,3)

KMU Vaikų ligų klinikoje 2003–2008 m. atliktos 698 bronchoskopijos. Dažniausios indikacijos nurodytos 3 lentelėje. Vaikų pasiskirstymas pagal amžių matomas 2 paveiksle.

KMU Vaikų ligų klinikoje vaikų bronchoskopinio tyrimo vyraujanti indikacija buvo įtariamasis kvėpavimo takų svetimkūnis (15,6 proc.), o Paryžiaus Necker Enfants Malades ligoninėje svetimkūniai tebuvo indikacija daryti FBS tik 0,8 proc. atvejų. Užsitęsęs švokštimas, kartotinis obstrukcinis bronchitas – viena pagrindinių literatūroje nurodomų bronchoskopijos indikacijų, mūsų duomenimis, buvo antroje pagal dažnumą vietoje (14 proc.) po svetimkūnių, Paryžiuje taip pat antroje vietoje (17,4 proc.) po kartotinės pneumonijos. Kartotinė pneumonija buvo dažniausia bronchoskopijos indikacija (22,1 proc.) Paryžiaus Necker Enfants Malades ligoninėje, o mūsų klinikoje ji lėmė 12,9 proc. FBS ir buvo trečioje vietoje. Bronchoskopijų, atliekamų dėl lėtinio kosulio, užsitęsusių atelektazės ir kraujo atkosėjimo buvo atliekama panašiai tiek Paryžiuje, tiek Kaune, atitinkamai dėl lėtinio kosulio – 9,0 ir 7,6 proc., užsitęsusių atelektazės – 5,6 ir 3,3 proc., kraujo atkosėjimo – 2 ir 1 proc.

**2 pav.** VAIKŲ, KURIEMS ATLIKTA BRONCHOSKOPIJA, PASISKIRSTYMAS PAGAL AMŽIŲ KMU VAIKŲ LIGŲ KLINIKOJE

Daugiausia bronchoskopuota jaunesnio amžiaus vaikų: iki 2 metų amžiaus – 40 proc. Paryžiaus Necker Enfants Malades ligoninėje ir 35 proc. KMUK, iki 5 metų amžiaus atitinkamai 70 ir 56,2 proc. Didėjant vaikų amžiui, atliekamų bronchoskopijų skaičius mažėjo panašiai tiek Paryžiaus, tiek ir Kauno ligoninėje.

Daugumai vaikų, sergančių kvėpavimo sistemos ligomis, nereikia sudėtingų tyrimų, o kai kada FBS yra labai vertinga diagnostinė ir gydomoji priemonė. Ji yra saugi ir efektyvi, jei atliekama kvalifikuotų ir patyrusių specialistų, vaiką tinkamai paruošus ir nuslopinus. Tobulėjanti technika atveria naujas FBS galimybes, o vaizdo aparatūra leidžia tyrimą dokumentuoti bei palengvina procedūros mokymąsi.

INDICATIONS FOR PEDIATRIC BRONCHOSCOPY

NERINGA VALATKAITĖ, JOLANTA KUDZYTĖ
CLINIC OF CHILDREN DISEASES KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Keywords: bronchoscopy, children.

Summary. Bronchoscopy is common used to diagnose pediatric respiratory diseases. In this article we analyse indications for pediatric bronchoscopy. Comparative analysis of indications for bronchoscopy in Necker Enfants Malades Hospital, Paris and Clinic of Children Diseases, Kaunas University Clinic is given in the article, as well.

LITERATŪRA

1. F. Midulla, J. de Blic, A. Barbato, A. Bush et al. Flexible endoscopy of pediatric airways. ERS Task Force. Eur Respir J 2003; 22: 698-708.
2. T. Nikolai. Pediatric bronchoscopy. Pediatr pulmonol 2001; 31: 150-164.
3. Ian M. Balfour-Lynn, H. Spencer. Bronchoscopy – how and when? Paediatric respiratory reviews 2002; 3: 255-264.
4. L. D. Holinger. Congenital laryngeal anomalies. Pediatric Laryngology & Bronchoesophagology. Philadelphia, Lippincott-Raven 1997; pp. 137-164.
5. D. E. Schellhase, D. D. Fawcett, G. E. Schutze et al. Clinical utility of flexible bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in young children with recurrent wheezing. J Pediatr. 1998 Feb; 132(2): 312-8.
6. J. M. Marchant, I. B. Masters, S. M. Taylor et al. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. Chest 2006; 129: 1132-1141.
7. J. M. Marchant, I. B. Masters, S. M. Taylor et al. Utility of signs and symptoms of chronic cough in predicting specific cause in children. Thorax 2006; 61: 694-698
8. A. Martinot, M. Closset, C. H. Marquette et al. Indications for flexible versus rigid bronchoscopy in children with suspected foreign body aspiration. A J Respir Crit Care Med 1997; 156: 1017-1019.
9. D. M. Slattery, D. A. Waltz, B. Denham et al. Bronchoscopically administered recombinant human Dnase for lobar atelectasis in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2001; 31: 383-388.
10. A. Labbe, F. Meyer, M. Albertini. Bronchoscopy in intensive care units. Paediatric respiratory reviews 2004; 5 (Suppl A): S15-S19.
11. J. de Blic, V. Marchac, P. Scheinmann. Complications of flexible bronchoscopy in children: prospective study of 1,328 procedures. Eur Respir J 2002; 20: 1271-1276.

Būsimų renginių kalendorius

Data	Renginys	Vieta
2009-06-06–10	28-asis EAACI (angl. <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>) kongresas	Varšuva, Lenkija
2009-06-11–15	FOCIS (angl. <i>Federation of Clinical Immunology Societies</i>) metinė konferencija	San Franciskas, JAV
2009-06-17-20	10-asis tarptautinis plaučių vėžio kongresas	Kohala pakrantė, Havajai, JAV
2009-07-22–26	Imunologijos mokslinė tarptautinė FIRN (angl. <i>Frontiers in Immunology Research Network</i>) konferencija	Havajai, JAV
2009-07-31–08-04	Pasaulinė plaučių vėžio konferencija	San Franciskas, JAV
2009-09-12–16	ERS (angl. <i>European Respiratory Society</i>) metinis kongresas	Viena, Austrija
2009-09-25	Kasmetinė LPAD rudens konferencija	Palanga, Lietuva
2009-09-22–25	INTERASTHMA (angl. <i>International Association of Asthmology</i>) konferencija	Kanarų salos, Ispanija
2009-10-31–11-05	CHEST (angl. <i>American College of Chest Physicians</i>) metinė konferencija	San Diegas, JAV
2009-12-03–07	40-oji jungtinė pasaulio plaučių ligų konferencija	Kankunas, Meksika
2009-12-06–10	21-asis WAO (angl. <i>World Allergy Organisation</i>) kongresas	Buenos Aires, Argentina

Atopinis dermatitas

Doc. dr. Regina Ėmužytė

VU Medicinos fakulteto Vaikų ligų klinika

Reikšminiai žodžiai: atopinis dermatitas, atopinė egzema, diagnostika, gydymas.

Santrauka. Atopinis dermatitas (egzema) yra lėtinė odos uždegimo liga, sukianti stiprų niežulį ir dažniausiai prasidedanti kūdikystėje ar ankstyvoje vaikystėje. Ja serga 10–20 proc. pasaulio vaikų. Nuo jos nukentia tiek vaikai, tiek jų tėvų gyvenimo kokybė. Atopinio dermatito patogenezės ir naujų gydymo alternatyvų sampratos evoliucija yra naudinga siekiant pagerinti šios ligos ilgalaikę kontrolę. Straipsnyje apžvelgiama nauja atopinio dermatito (egzemos) terminija ir diagnostikos duomenys. Pateikiamos naudingos gydymo rekomendacijos, paremtos ligos sunkumo laipsniu, pabrėžiant profilaktikos, emolientų vartojimo ir gydymo naujais vietinio poveikio vaistais nuo alerginio uždegimo – kalcineurino inhibitoriais – reikšmę.

Atopinis dermatitas (egzema) yra lėtinė odos uždegimo liga, sukianti stiprų niežulį. Oficialios statistikos duomenimis, Lietuvoje atopinis dermatitas 2003 metais buvo diagnozuotas per 25 tūkstančiams gyventojų [1], o 2008 metais – per 22 tūkstančiams. Vaikai serga apie tris kartus dažniau nei suaugusieji. Pasaulyje atopiniu dermatitu serga 10–20 proc. vaikų pagal tarptautinio ISAAC tyrimo rezultatus [2]. Jis yra ankstyvas mažų vaikų atopijos žymuo ir vaikų astmos profilaktikos taikynys. Su alergine astma, alerginiu rinitu ir kitomis alerginėmis ligomis atopinis dermatitas susijęs iki 30 proc. atvejų. Nuo jo nukentia tiek vaikų, tiek jų tėvų gyvenimo kokybė, padaroma didelė ekonominė žala visuomenei [3, 4, 5]. Šios ligos etiologija yra daugialypė. Maisto, buitiniai, epiderminiai ir kontaktiniai alergenai sukelia nuo IgE priklausomas ir nepriklausomas nuo IgE, bet su T limfocitų aktyvumu susijusias reakcijas [4, 5]. Odos uždegimą skatina dirgikliai, superantigenai (*Staphylococcus aureus*), autoalergenai, pažeista odos barjerinė funkcija [6]. Kasymasis (trauma) sukelia citokinių, dar labiau skatinančių niežėjimą, gamybą („ydingasis ratas“). Ligos patogenezėje labai reikšminga imuninių, genetinių, metabolinių, infekcinių, neuroendokrininių ir aplinkos veiksnių tarpusavio sąveika [1].

DARBO TIKSLAS

1. Išnagrinėti naujausius literatūros duomenis apie atopinio dermatito terminiją ir diagnostiką.
2. Pateikti naujausiais tarptautiniais sutarimais pagrįstą šiuolaikinį požiūrį į atopinio dermatito gydymą.

ATOPINIO DERMATITO TERMINIJA IR DIAGNOSTIKA

Europos alergologijos ir klinikinės imunologijos akademijos siūlymu (EAACI, 2001) [7] atopiniu dermatitu vadinama ne viena atskira liga, bet grupė ligų, pasireiškiančių tam tikrais bendrais klinikiniais simptomais.

Buvo nutarta atopinio dermatito pavadinimą pakeisti nauju laikinuoju terminu – atopinės egzemos/dermatito sindromu (angl. *atopic eczema/dermatitis syndrome, AEDS*). Kadangi atopinis dermatitas nebūtinai siejasi su atopija, po paskutinės Pasaulinės alergijos organizacijos (PAO, 2004) [8] alergijos terminų peržiūros minėtą AEDS terminą nutarta pakeisti į atopinės ir neatopinės egzemos terminus. Terminas atopinė egzema turėtų būti vartojamas, tik tada, kai pacientas yra atopinės konstitucijos, tuo pabrėžiant genetinį polinkį sirgti šia liga.

Apie 20 proc. sergančiųjų atopiniu dermatitu, kuriems būdinga klasikinė klinika, nenustatoma [1, 7, 9,10]:

- padidėjusio IgE kiekio serume;
 - įsijautrinimo maisto ar aplinkos alergenams.
- Jis buvo vadinamas įvairiai: nealerginiu, neatopiniu, nesusijusiu su IgE, endogeniniu, kriptogeniniu, konstituciniu [7, 9, 10, 11, 12, 13]. Jam būdinga:
- atopinio dermatito klinika pagal diagnostikos kriterijus;
 - nepadidėjęs bendrojo IgE kiekis, nėra įsijautrinimo (IgE sukulto) maisto ir įkvepiamiesiems alergenams *in vivo ir in vitro*;
 - nėra kitų lydinčiųjų alerginių ligų, kaip antai alerginio rinito ar astmos.

Kadangi naujausiais tyrimais įrodyti imuniniai šio atopinio dermatito fenotipo mechanizmai, manoma, kad jo vadinti nealerginiu negalima [11, 14]. Dažniausiai atopinis dermatitas prasideda dėl alergijos maistui. Vėliau „atopijos maršas“ arba „atopinis gyvenimo ciklas“ esti susijęs su įsijautrinimu įkvepiamiesiems ir kitiems alergenams [15, 16].

Odos infekcija palaiko ydingąjį atopinio dermatito (egzemos) patogenezės ratą [6].

Atopinio dermatito diagnostikos metodai [1, 14]:

- Anamnezė.
- Ligonio apžiūra.
- Diagnostiniai tyrimai:
 - alerginiai odos mėginiai;
 - bendrasis IgE kiekis kraujo serume;

- alergeniui specifinių IgE antikūnų kiekis kraujo serume;
- provokaciniai maisto mėginiai;
- odos biopsija (prireikus diferencinei diagnostikai).

Kadangi atopinis dermatitas (egzema) yra alerginė liga, pacientui turi būti atliekama alergijos diagnostika. Dažniausiai atliekami odos dūrio arba dūrio dūrio alerginiai odos mėginiai, kurie padeda nustatyti nuo IgE priklausomas alergines reakcijas. Literatūroje nurodoma, kad net pusei tirtų atopiniu dermatitu sergančių vaikų alergija maistui pasireiškia lėtojo tipo alerginėmis reakcijomis [17]. Joms nustatyti naudojami odos lopo mėginiai su maisto alergenais. Provokaciniai maisto mėginiai tebėra „auksinis standartas“ maisto alergijai patvirtinti [18]. Kiti nepatvirtinti tyrimai, kaip antai limfocitų citotoksiškumo, bazofilų degranuliacijos, serumo IgG (ar poklasių), diagnozuojant neturi būti atliekami [14].

Iki šiol atopiniam dermatitui diagnozuoti dažniausiai buvo naudojami klasikiniai didieji ir mažieji diagnostikos kriterijai pagal J. M. Hanifin ir G. Rajka (1980) arba Williams kriterijai. Pagal naujai peržiūrėtus kriterijus, kuriuos atrenkant darbo grupėje dalyvavo ir J. M. Hanifin, skiriamos 3 pagrindinės grupės (1 lentelė) [3].

Atopinį dermatitą galima diagnozuoti ir pagal Williams kriterijus [1]: niežėjimas (ir/arba jo objektyvi išraiška – nukasymo žymės) bei kartu 3 iš šių simptomų:

1. Lėtinė dermatito eiga anamnezėje: lenkiamųjų paviršių pažeidimas, vaikams iki 4 metų amžiaus – veido ir tiesiamųjų paviršių pažeidimas;
2. Astma arba polinozė ligonio arba pirmos eilės giminių anamnezėje (vaikams iki 4 metų amžiaus);
3. Generalizuotas odos sausumas paskutiniiais metais;
4. Objektyviai: lenkiamųjų sąnarių paviršių bei kaklo odos egzema, o vaikams iki 4 metų – veido odos ir tiesiamųjų paviršių egzema.
5. Ankstyva pradžia (iki 2 metų amžiaus). Simptomas netaikomas vaikams iki 4 metų;

Atopinis dermatitas (egzema) pagal eigą skiriamas į 3 sunkumo laipsnius: lengvos, vidutinio sunkumo eigos, sunkios eigos. Sunkumo laipsnio objektyviam vertinimui taikomi įvairūs indeksai [1, 3, 19, 20]:

- SCORAD (angl. *Severity scoring of atopic dermatitis*) indeksas;
- EASI (angl. *Eczema Area and Severity Index*) indeksas;
- OSAAD (angl. *Objective Severity Assessment of Atopic Dermatitis*) indeksas.

Lietuvoje dažniausiai naudojamas SCORAD indeksas (modifikuotas pagal R. Kuzminskienę, 2004) [21], pagal kurį atopinio dermatito sunkumo laipsnis priklauso nuo balų skaičiaus:

- 1–24 balai – lengvas
- 25–50 balų – vidutinis
- > 50 balų – sunkus

ATOPINIO DERMATITO (EGZEMOS) GYDYMAS

Gydymo tikslai [1, 15, 22, 23]:

1. Palaikyti normalų ligonio aktyvumą, miegą ir psichologinę būklę bei gyvenimo kokybę, išvengti varginančių ligos simptomų.
2. Kontroliuoti ligos eigą, ligonio aplinką ir mitybą.
3. Vengti nepageidaujamo vartojamų vaistų poveikio.
4. Išvengti astmos ir alerginės slogos.
5. Apmokyti ligonius ir jų artimuosius.

1 lentelė. NAUJAI PERŽIŪRĖTI ATOPINIO DERMATITO DIAGNOSTIKOS KRITERIJAI (MODIFIKUOTA PAGAL AMERIKOS DERMATOLOGŲ AKADEMIJOS INICIJUOTĄ TARPTAUTINĮ SUTARIMĄ, 2003, 2004 M.) [3, 19]

A. BŪTINI DIAGNOSTINIAI KRITERIJAI (privalomi):

1. Niežėjimas
2. Egzema (ūminė, poūmė, lėtinė)
 - a) tipinė priklausoma nuo amžiaus morfologija:
 - kūdikiams ir vaikams: veidas, kaklas, *tiesiamieji* rankų ir kojų paviršiai;
 - bet kuriame amžiuje: *lenkiamieji* paviršiai
 - nebūdinga: kirkšnių ir pažastų odos pažeidimai
 - b) lėtinė ar banguojanti ligos eiga

B. SVARBŪS DIAGNOSTINIAI KRITERIJAI (papildomi, būdingi daugumai ligonių)

1. Pradžią ankstyvame amžiuje
2. Atopija (pagal šiuolaikinę alergijos terminologiją privalomas atopinei egzamai) [8]:
 - a) asmeninė (gretutinės alerginės ligos) ir (arba) šeiminė (alerginės ligos šeimoje) anamnezė
 - b) IgE reaktyvumas
3. Kserozė

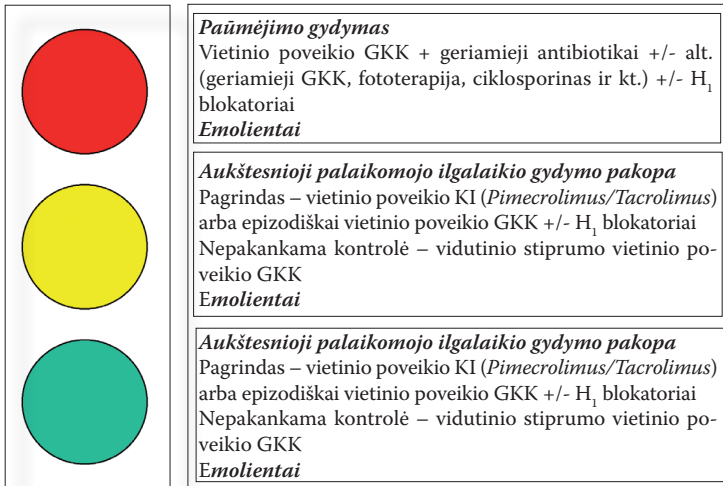
C. SUSIJĘ DIAGNOSTINIAI KRITERIJAI (pagalbiniai, nespecifiniai, padeda nustatyti diagnozę)

1. Atipiška kraujagyslių reakcija (pvz.: baltasis dermografizmas, veido blyškumas)
2. Folikulinė keratozė, padų ir delnų paryškėjusios raukšlės, ichtiozė
3. Akių (keratokonusas, priekinė subkapsulinė katarakta ir kt.), periorbitiniai pokyčiai (Dennie-Morgan raukšlės ir kt.)
4. Kitų sričių pokyčiai (pvz.: cheilitas, perioraliniai, periaurikuliariniai pažeidimai)
5. Lichenifikacija, niežulio pobūdžio pažeidimai

Gydymo principai [1, 5]:

1. Alergenų ir kitų provokuojančių veiksnių pašalinimas: dieta, aplinkos kontrolė.
2. Odos priežiūra ir barjerinės epidermio funkcijos atkūrimas emolientais.
3. Uždegimo slopinimas:
 - geriamieji (prireikus) ar vietinio poveikio gliukokortikoidai;
 - vietinio poveikio imunomodulatoriai (kalcineurino inhibitoriai);
 - geriamieji imunosupresantai (prireikus).
4. Niežulio slopinimas – geriamieji antihistamininiai (H₁ blokatoriai) vaistai.
5. Antrinės infekcijos profilaktika ar gydymas (vietinio poveikio ar geriamieji antibakteriniai vaistai, antivirusiniai vaistai).
6. Psichologo ar psichoterapeuto pagalba (prireikus).

Pagal naujausius tarptautinius atopinio dermatito diagnostikos ir gydymo susitarimus [3, 14] rekomenduojamas pakopinis (kaip ir astmos) gydymas pagal ligos sunkumą ir ligos kontrolę. Dermatologai pritaikė „šviesoforo“ principą: išskyrė tris pakopas (1 pav.) [3]. Alergologų PRACTALL susitarime [14] skiriamos 4 pakopos: vien tik sausos odos bazinis gydymas emolientais (1 pakopa); lengvo/vidutinio sunkumo atopinio dermatito gydymas silpnais/vidutinio stiprumo vietinio poveikio gliukokortikoidais ir (arba) vietinio poveikio kalcineurino inhibitoriais (2 pakopa); vidutinio/sunkaus atopinio dermatito gydymas vidutinio stiprumo/stipriais vietinio poveikio gliukokortikoidais ir (arba) vietinio poveikio kalcineurino inhibitoriais (3 pakopa); sunkaus atopinio dermatito gydymas sisteminio poveikio vaistais (pvz.: ciklosporinu A, antimikrobiniais vaistais,



1 pav. ATOPINIO DERMATITO GYDYMAS: PAKOPINIS VEIKSMŲ PLANAS (MODIFIKUOTA PAGAL TARPTAUTINĮ DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO SUTARIMĄ, 2004 [3])
 GKK – gliukokortikoidai, KI – kalcineurino inhibitoriai.

gliukokortikoidais ir kt.) (4 pakopa). Išskirtinis dėmesys skiriamas ligos paūmėjimų profilaktikai vartojant imunomodulatorius – naujuosius vietinio poveikio kalcineurino inhibitorius (1 pav.). Šie nesteroidiniai preparatai veikia odos aktyvias T ląsteles, kurios gamina uždegimo procese dalyvaujančius citokinus, sukeliančius paraudimą, patinimą bei niežėjimą. Kalcineurino inhibitoriai (*pimecrolimus, tacrolimus*) blokuoja šių citokinių gamybą ir išsiskyrimą, todėl mažėja minėti uždegimo simptomai. Juos pradėjus vartoti, kai atsiranda pirmieji ligos simptomai, užkertamas kelias paūmėjimui [3, 24, 25, 26, 27]. Europos vaistų agentūros (EVA) Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas, įvertinęs saugumo duomenis, nustatė, kad vartojant šiuos preparatus, nauda didesnė nei rizika. Jie vartojami tik pagal patvirtintas indikacijas, vengiant ilgalaikio nepertraukiamo gydymo. Jei ligonio būklė nepagerėja per 2 savaites arba liga pasunkėja, reikia iš naujo peržiūrėti atopinio dermatito diagnozę ir spręsti dėl tolesnio gydymo. Preparatų negalima vartoti, kai yra odos piktybinių navikų ar ikivėžinių būklių tikimybė bei imunodeficitu būklės pacientams.

APIBENDRINIMAS

Prieš skiriant atopinio dermatito (egzemos) gydymą, įvertinamas ne tik ligos sunkumo laipsnis, pažeistos odos apimtis, anamnezės duomenys, bet ir ligos įtaka šeimos gyvenimo kokybei bei psichologinė būklė. Emolientų skiriama nuolatiniame nepertraukiamam vartojimui. Vietinio poveikio gliukokortikoidai ir kalcineurino inhibitoriai palaikomajam gydymui skiriami pertraukiamu (intermituojančiu) režimu. Esant sunkiai ligos eigai ir neefektyviam gydymui, sprendžiamas klausimas dėl stiprių vietinio poveikio gliukokortikoidų, geriamųjų gliukokortikoidų, imunosupresantų vartojimo ar fototerapijos. Gali prireikti psichologo ar psichoterapeuto pagalbos [1, 3]. Slopinamojo poveikio antihistamininiai vaistai (H₁ blokatoriai) gali būti naudingi trumpalaikiam gydymui kartu su vietinio poveikio vaistais esant stipriam niežuliui. Neslopinančių antihistamininių vaistų poveikis esti vidutinis. Klinikinių tyrimų duomenų apie naujausių neslopinančių antihistamininių vaistų veiksmingumą gydant atopinį dermatitą nėra [14].

Laiku pradėdamo atopinio dermatito (egzemos) gydymo ir geros ligos kontrolės reikšmė:

- gera ligos prognozė;
- antrinės infekcijos profilaktika;
- astmos profilaktika;
- geresnė paciento ir jo šeimos narių gyvenimo kokybė.

ATOPIC DERMATITIS

REGINA ĖMUŽYTĖ
 CLINIC OF CHILDREN DISEASES
 VILNIUS UNIVERSITY

Key words: atopic dermatitis, atopic eczema, diagnosis, treatment.

Summary. Atopic dermatitis (eczema) is a highly pruritic, chronic inflammatory skin disease, that commonly presents during early infancy and childhood, and currently affects 10-20 % of children worldwide. There is a significant burden of disease and its impact on the quality of life of the child and his family. The evolution of understanding of the pathogenesis and therapeutic alternatives of atopic dermatitis (eczema) is useful in improving the control of disease over a longterm basis. This paper reviews new data on diagnosing and terminology of atopic dermatitis. The clinically useful recommendations for the treatment based upon disease severity are presented, pointing out the importance of prevention, application of emollients and new anti-inflammatory topical treatment with calcineurin inhibitors.

LITERATŪRA

1. Ėmužytė R, Dubakienė R, Kuzminskienė R, Šuliokienė N, Čeburkovas O, Leišytė P. ir kt. Atopinio dermatito diagnostika ir gydymas. Metodinė mokomoji medžiaga – sutarimas. Alergologija ir klinikinė imunologija 2003, 2(1): 41-59.
2. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733-743.
3. Eichenfield LF. Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Allergy* 2004; 59(78): 86-92.
4. Ėmužytė R. Atopinis dermatitas. Vaiko priežiūros ir ligų žinynas, I dalis (A-L) / Vyriausiasis redaktorius LMA narys korespondentas, prof., habil.dr. Vytautas Basys. – Vilnius: Mokslo ir enciklopedijų leidybos institutas, 2005. – 296 p.
5. Ėmužytė R, Šuliokienė N. Atopinis dermatitas. Vaikų ligos, 4 tomas / Parengta vadovaujant prof., habil. dr. Algimantui Raugalei. – Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla, 2005, 62 p.
6. Cork MJ. The importance of skin barrier function. *Journal of Dermatological treatment* 1997; 8(1).
7. EAACI Position paper. A revised nomenclature for allergy. *Allergy* 2001; 56:813-824.
8. Revised Nomenclature for Allergy for Global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization / S.G.O Johansson and others. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(5): 832-6.
9. Ėmužytė R. "Neatopinis" atopinis vaikų dermatitas – ar gali būti? Alerginės odos ligos: dabartis ir perspektyvos. Resp. mokslinės praktinės konferencijos medžiaga (straipsniai, sutarimai), Vilnius, 2004:28-32.
10. Ėmužytė R. Neatopinis vaikų atopinis dermatitas versus atopinis dermatitas. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2004; 7(1) : 2461-2467.
11. Akdis CA, Akdis M. Immunological differences between intrinsic and extrinsic types of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1618-21.
12. Ėmužytė R. Skirtingi atopinio vaikų dermatito fenotipai. *Alergologija ir klinikinė imunologija* 2003; 2(1) : 25-32.
13. Wollenber A, Bieber T. Atopic dermatitis: from the genes to skin lesions. *Allergy* 2005; 55: 205-213.
14. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology/ American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/ PRACTALL Consensus Report. Review article. *Allergy* 2006; 61: 969-987.
15. Wahn U. Atopic dermatitis: a review. In: Guidelines for treatment of allergic skin disorders. Cheshire; Adelpni Communications Ltd. 1995: 13-8.

Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje (iš viso 27).

Naujausios žinios apie alerginį rinitą ir jo įtaką astmai

Doc. dr. Jūratė Staikūnienė

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: alerginis rinitas, astma, ARIA.

Santrauka. Alerginis rinitas (AR) – dažna lėtinė kvėpavimo takų liga, bloginanti gyvenimo kokybę, darbingumą ir ekonomiškai nuostolinga. AR dažnai susijęs su konjunktyvitu, sinusitu ir yra astmos rizikos veiksnys. 1999 metais Pasaulinė sveikatos organizacija įkūrė alerginio rinito ir jo įtakos astmai darbo grupę (ARIA), kuri 2008 metais paskelbė naujausias žinias apie šios ligos gydymą bei įtaką astmai. Dokumente pateikiama alerginio rinito klasifikacija, pagal kurią ši liga gali būti epizodinė ir nuolatinė. Pagal simptomų pobūdį ir intensyvumą AR gali būti lengvos ir vidutinio sunkumo/sunkios eigos. Alerginio rinito gydymas yra pakopinis, jis priklauso nuo ligos sunkumo ir susideda iš pagrindinių etapų: ligą sukeliančio alergeno vengimo, medikamentinio gydymo, imunoterapijos, pacientų mokymo. Sergantieji nuolatinio AR turi būti ištirti dėl astmos, o sergantieji astma turi būti ištirti dėl alerginio rinito, esant viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų pažeidimo požymių, turi būti taikomas sudėtinis alerginio rinito ir astmos gydymas.

Rinitas yra nosies gleivinės uždegimas, kuriam būdinga gausesnė išskyros iš nosies, nosies užgulimas, čiaudulys ir (arba) nosies niežėjimas. Šie simptomai trunka daugiau negu 1 val. dvi dienas iš eilės ar ilgiau. **Alerginis rinitas** yra dažniausias neinfekcinis rinitas, kurį lemia alergeno ir E klasės imunoglobulino (IgE) sukeltas nosies gleivinės uždegimas. 1999 metais Pasaulinė sveikatos organizacija įkūrė alerginio rinito ir jo įtakos astmai darbo grupę (ARIA), kurios ekspertai apibendrino, įvertino ir dokumente paskelbė įrodymais pagrįstas žinias apie alerginį rinitą, akcentavo jo sąsajas su astma ir kitomis ligomis, įtaką gyvenimo kokybei ir darbingumui, pateikė naują šios ligos klasifikaciją, racionalias alerginio rinito gydymo gaires. 2008 metais atnaujintos ir paskelbtas naujausios žinios apie alerginio rinito gydymą bei įtaką astmai.

ALERGINIS RINITAS – DAŽNIAUSIA ALERGINĖ LIGA

Alerginis rinitas, kaip ir astma, yra daugialypės kilmės liga, kurios formavimuisi reikšminga genų ir aplinkos sąveika, sąsaja su atopija. Akivaizdu, kad šios ligos dažnėjimą labiau nulemia pakitusi aplinka, vakarietiška gyvensena, šiuolaikiškas būstas, o ne genų pokyčiai. Šiuo metu alerginiu rinitu serga apie 25 proc. Euro-

pos suaugusių gyventojų, patvirtintu AR serga 17 proc. Italijos ir 28,5 proc. Belgijos gyventojų. Tarptautinio vaikų astmos ir alergijos tyrimo, vykdyto penkiasdešimt šešiose šalyse (angl. *The International Study on Asthma and Allergy in Childhood, ISAAC*), duomenimis, rinokonjunktyvito dažnumas yra nuo 0,8 iki 14,9 proc. tarp 6–7 metų vaikų ir nuo 1,4 iki 39,7 tarp 13–14 metų vaikų. Australijoje, Naujojoje Zelandijoje ir Jungtinėje Karalystėje rinokonjunktyvitu, kaip ir astma, sergančių asmenų yra daugiausia, tuo tarpu Indonezijoje, Albanijoje, Rumunijoje, Gruzijoje ir Graikijoje šiomis ligomis serga mažiau negu 5 proc. vaikų. Pakartojus tyrimą po šešerių metų nustatyta, kad Lietuvoje rinokonjunktyvitu sergančių 6–7 metų vaikų padaugėjo nuo 3,2 iki 3,8 proc., o 13–14 metų vaikų sergamumas šia liga šiek tiek sumažėjo – nuo 5,6 iki 4, 6 proc.

ALERGINIO RINITO KLASIFIKACIJA

Alerginis rinitas klasifikuojamas į epizodinį, kai simptomai trunka ne ilgiau nei 4 dienas per savaitę arba ne ilgiau kaip 4 savaites. Nuolatinio AR simptomai tęsiasi ilgiau kaip 4 dienas per savaitę ir ilgiau kaip 4 savaites.

Pagal eigą AR skiriamas į lengvos ir vidutinio sunkumo/sunkios eigos.

Lengvos eigos AR, jei:

- normalus miegas;
- normalūs veikla dieną, sportas, laisvalaikis;
- normalūs darbas, mokymasis, nėra varginančių simptomų.

Vidutinės/sunkios eigos, jei yra vienas ar daugiau padarinių:

- nenormalus miegas;
- sutrikę veikla dieną, sportas, laisvalaikis;
- problemos darbe, moksle;
- varginantys simptomai.

Klinikinėje praktikoje AR eigos sunkumas nustatomas remiantis vaizdo atitikmens skale (VAS) 0–10 cm (kur 0 – nėra simptomų, 10 – labai sunkūs, varginantys simptomai), nosies obstrukcijos dydžiu (atliekant rinomanometrija, didžiausios nosies įkvėpimo srovės matavimus), uoslės mėginiais. Nosies nuoplovų skysčio, gleivinės biopsinės medžiagos uždegimo rodmenys (azoto oksidas, ląstelių sudėtis ir jų mediatoriai), nosies provokaciniai mėginiai tiriami moksliniais tikslais.

ALERGINĮ RINITĄ SUKELIANTYS IR PROVOKUOJANTYS VEIKSNIAI

Įkvepiamieji alergenai sukelia IgE gamybą ir nosies gleivinės uždegimą. Alergenai grupuojami į patalpų (namų dulkių erkių, gyvūnų, tarakonų, augalų, pelėsių), aplinkos (žiedadulkių, pelėsių) ir darbo aplinkos. Alergenas nenulemia alerginio rinito eigos, daugiau negu pusė įsijautrinusiųjų žiedadulkių alergenams serga nuolatiniu AR, o didelei daliai pacientų namų dulkių erkių sukeltas alerginis rinitas būna epizodinis. AR retai esti vienintelė maisto alergijos išraiška, ir atvirkščiai – rinitas yra dažnas simptomas esant maisto alergenų sukeltam daugelio organų pažeidimui. Apie pusę alergiškų karvės pienui kūdikių serga ir atopiniu dermatitu, ir alerginiu rinitu. Suaugusiesiems alerginį rinitą kartu su sisteminėmis alerginėmis reakcijomis sukelia žemės ir medžių riešutai, žuvis, vėžiagyviai, kiaušiniai, soja, pienas, sezamas, salieras, obuolys, persikas dažniausiai dėl žiedadulkių ir maisto produktų alergenų kryžminio reaktyvumo. Kryžminė maisto alergija pasireiškia 47–70 proc. sergančiųjų polinoze. 1948 metais Juhlin-Dannfeldt aprašė burnos alergijos sindromą, sukeltą erškėtinių šeimos vaisių (obuolį, persiką) ir riešutų, sergant beržo žiedadulkių polinoze. Lietuvoje dažniausi „kaltininkai“ yra lazdyno riešutai (86,7 proc. atvejų) ir obuoliai (56,7 proc.). Burnos alergijos sindromui būdinga lūpų, burnos gleivinės niežulys, patinimas, pūslelės, tačiau reakcija gali išplisti, prasidėti odos dilgėlinė ir angioedema, rinokonjunktyvitas, astma, anafilaksija, sutrikti virškinamojo trakto funkcija. Kiečio ir saliero, beržo ir obuolio deriniai aprašyti pirmieji. Šiuo metu žinomi beržo-vaisių-daržovių-riešutų, saliero-kiečio-prieskonių, kiečio-garstyčių, ambrozijos-meliono-banano, žolių-meliono, gysločio-meliono, sienžolės-pistacijų sindromai. Molekulinės biologijos tyrimais nustatyta, kad klinikinius alergijos požymius nulemia tai, kokiems alergenams yra IgE kryžminis reaktyvumas. Pavyzdžiui, reaktyvumas didžiajam beržo *Bet v 1* alergenui nulemia burnos alergijos sindromą,

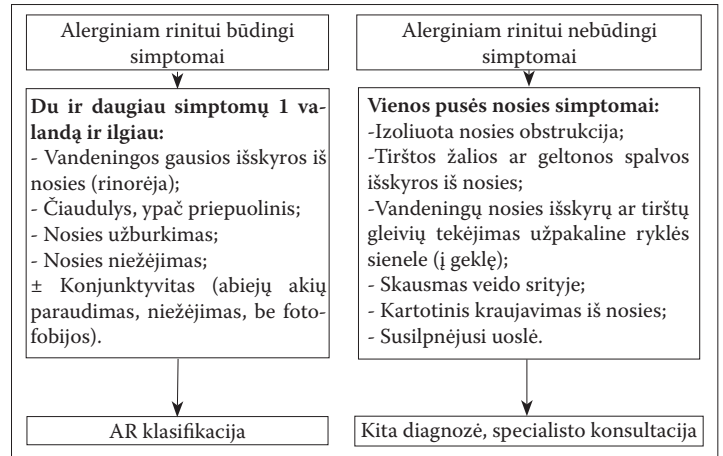
o įsijautrinimas mažiesiems alergenams *Bet v 2* susijęs su dilgėline, angioedema, anafilaksija.

Rinitas, susijęs su darbo aplinka, dažniausiai prasideda anksčiau negu astma arba būna be jos. Darbo aplinkoje profesinį rinitą sukelia alergenai, dirgikliai ar abu veiksniai, jie gali pabloginti kitų alergenų sukeltą rinito eigą. Daugelyje šalių profesiniai alergenai, sukeltantys rinitą ir astmą, nesiskiria. Tai izocianatai, grūdų, miltų, medžio dulkių alergenai, gliutaraldehydas, anhidridai, kanifolija, laboratoriniai gyvūnai, vabzdžiai, gumos, klijų alergenai, lateksas, metalų druskos, persulfatai. Didelio molekulinio svorio profesiniai alergenai sukelia IgE sąlygotą kvėpavimo takų uždegimą. Pusei sergančiųjų profesiniu rinitu uždegimą sukelia mažo molekulinio svorio veiksniai, kurių žinoma daugiau negu du su pusė šimto, tačiau uždegimo mechanizmas nėra žinomas, galimas neimuninis atsakas arba abu kartu. Pavyzdžiui, formaldehydas gali sužadinti IgE gamybą, tačiau dažniau yra ne alergenai, o dirgiklis. Chloras sukelia iritacinį rinitą 30–50 proc. atvejų. Epidemiologiniai tyrimai įrodė, kad alerginiu rinitu dažniau serga miestiečiai, gyvenantys intensyvaus automobilių judėjimo vietose. Oro teršalai skatina IgE gamybą ir alergeno sukeliama uždegimą, veikia kaip žiedadulkių alergenų adjuvantai. Didžiąją laiko dalį žmonės praleidžia patalpose, o patalpų oro užterštumą nulemia didėjantis alergenų kiekis, tabako rūkymas. Įrodyta, kad rūkymas padidina bendrojo ir specifinio IgE kiekį, skatina įsijautrinimą profesiniams alergenams. Tabako dūmai nėra alergenai, tačiau pažeidžia mukociliarinį klirensą, sukelia kvėpavimo takų uždegimą ir lėtinio rinito požymius: rinorėją, nosies užgulimą, čiaudulį, išskyras nosiaryklėje. Sergantiems alerginiu rinitu ir aktyvus, ir pasyvus rūkymas sukelia rinito požymius. Būklė, kai aspirinas ir nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) sukelia rinitą ir astmą, vadinama nuo aspirino pablogėjusia kvėpavimo organų liga (angl. *Aspirin-exacerbated respiratory disease*). Dešimtdaliui suaugusiųjų, sergančių astma, aspirinas ir kiti neselektyvieji NVNU sukelia intensyvią eozinofilinį nosies ir bronchų gleivinės uždegimą, o išgėrus šių vaistų po trijų valandų prasideda astmos priepuolis, nosies ir akių simptomai. Rinitą provokuoja ir kiti vaistai: AKF inhibitoriai, α adrenoreceptorių blokatoriai, β blokatorių lašai, geriamieji kontraceptikai, rezerpinas, fentolaminas, metildopa, chlorpromazinas, guanetidinas. *Rhinitis medicamentosa* vadinamas medikamentinis rinitas, kurį sukelia lėtinis piktnaudžiavimas kraujagysles sutraukiančiais nosies lašais. Vyraujantis simptomas yra nosies užburkimas dėl priešingos kraujagyslių reakcijos – išsiplėtimo ir edemos (*rebound* fenomenas). Šnirpštimą, rinorėją, uoslės pablogėjimą, net nosies pertvaros perforaciją sukelia kokaino uostymas. Aštrus, prieskoningas maistas (pavyzdžiui, kapsaicino turintys raudonieji pipirai), lytinių ir skydliaukės hormonų pokyčiai, emocinė ir fizinė įtampa, chemikalai, virusai pasunkina alerginio rinito simptomus arba yra **nealerginio rinito** priežastys. Nuolatinis nealerginis rinitas su eozinofilija (NARES) yra idiopatinio rinito tipas, kuriam būdinga nosies išskyrų eozinofilija, nuolatiniai rinito simptomai (čia-

dulys, niežėjimas, rinorėja, kartais uoslės pablogėjimas ar netekimas) ir nenustatoma alergija. NARES serga ir vaikai, ir suaugusieji, astma susiformuoja retai. Vazomotoriniai nosies hiperreaktyvumo simptomai (priepuolinė sloga su čiauduliu pasikeitus oro temperatūrai, drėgmei, įkvėpus tabako dūmų, aštrių kvapų) būdingi alerginiam, ir nealerginiam rinitui. Dėl to, nenustačius alergijos, diagnozuojamas ne vazomotorinis, o idiopatinis rinitas.

ALERGINIO RINITO DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

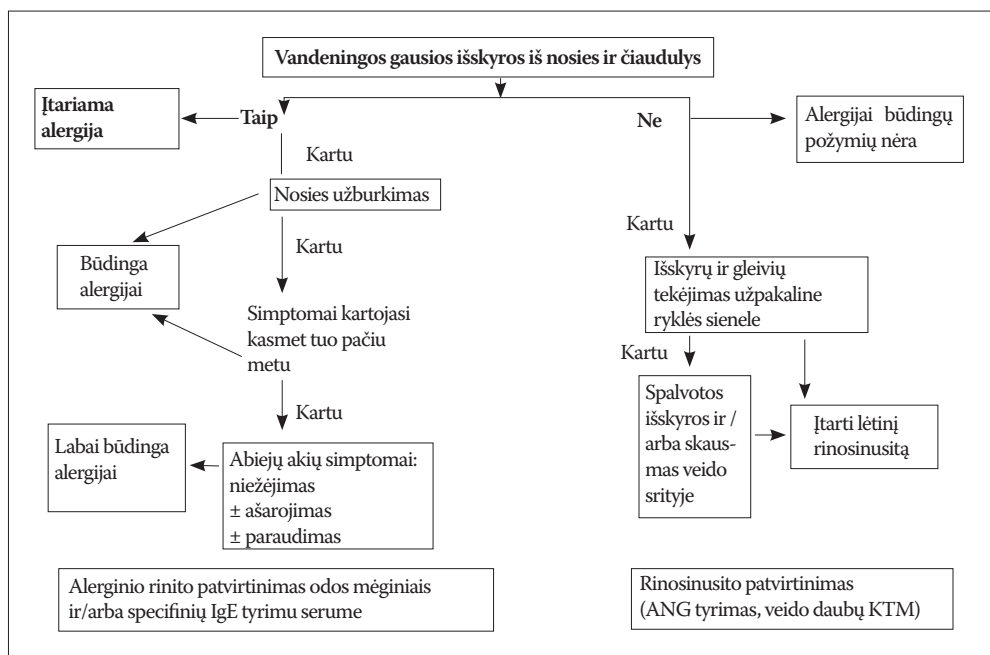
Alerginis rinitas diagnozuojamas remiantis būdingais simptomais, sutampančiais su diagnostinių tyrimų rezultatais. Dažniausiai asmenys, sergantys alerginiu rinitu, skundžiasi čiauduliu, vandeningomis išskyromis iš nosies ir nosies užgulimu, simptomai yra abipusiai, besikeičiantys (1 pav.). Žiedadulkių sukeltas rinitas dažniausiai derinasi su alerginiu konjunktyvitu, dėl to abi akys ašaroja, niežti, „degina“, parausta ir paburksta akių junginė, fotofobija nėra būdinga. Tyrimai, įrodantys IgE sukeltą alergiją, yra atliekami *in vivo* arba *in vitro*. Taisyklingai atlikti ir įvertinti odos dūrio mėginiai su standartizuotais įkvepiamųjų alergenų, reikšmingų paciento geografinėje zonoje, rinkiniais yra pirmaeilis ir ekspertų rekomenduojamas IgE sukeltos alergijos diagnostikos metodas. Šių mėginių negalima atlikti esant išplitusiam odos pažeidimui, reikia nutraukti odos reakciją mažinančių vaistų vartojimą (lentelė). Odos dūrio mėginius galima atlikti ir kūdikiams, vyresniame amžiuje odos reakcija susilpnėja. Nustatyta, kad odos jautrumas padidėja po augalų žydėjimo ir sumažėja iki kito sezono, tačiau šie svyravimai reikšmingi pacientams, kurių odos jautrumas mažas. Pažymėtina, kad vien teigiamas odos mėginys nepatvirtintina alergeno klinikinės reikšmės, bet, jei yra sąsaja su klinikiniais alergijos požymiais, *in vitro* tyrimas nereikalingas. Alergenui specifinių IgE nustatymas



1 pav. ALERGINIO RINITO SIMPTOMAI

serume gali būti atliktas bendrojoje praktikoje neatšizvelgiant į paciento odos būklę, vartojamus vaistus, tačiau yra mažesnio jautrumo negu odos mėginiai. Teigiamas rezultatas, kai antikūnų kiekis yra didesnis negu 0,35 KU/l, rodo išjautrinimą tiriamam alergenui, kai dauguma pacientų patiria alergijos simptomų. Vis dėlto nėra išsiaiškinta galutinė maisto ir įkvepiamųjų alergenų specifinių IgE kiekio riba (angl. *cut-off*). Padidėjusio bendrojo IgE kiekio (daugiau kaip 100–150 KU/l) serume nustatymas suaugusiesiems nėra alergijos patikros ar alerginio rinito diagnostikos metodas. Nosies ir akių provokaciniai mėginiai su įtariamu alergenais atliekami mokslo tikslais arba profesiniam rinitui patvirtinti. Kasdienėje klinikinėje praktikoje rekomenduojamas alerginio rinito diagnostikos algoritmas suaugusiesiems ir mokyklinio amžiaus vaikams pateikiamas 2 paveiksle.

Išsiaiškinus viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų uždegimo mechanizmus, pasikeitė alerginio rinito gy-



2 pav. ALERGINIO RINITO DIAGNOSTIKOS ALGORITMAS

Lentelė. DAŽNIAUSIAI VARTOJAMŲ VAISTŲ ĮTAKA ODOS MĒGINIŲ REZULTATAMS

Vaistas	Odos reakcijos slopinimas		
	Laipsnis	Trukmė (dienos)	Klinikinė reikšmė
Antihistamininiai (H₁ blokatoriai)			
Cetirizinas	+++		Taip
Chlorfeniraminas	++		Taip
Desloratadinas	++++	3–10	Taip
Ebastinas	++++	3–10	Taip
Hidroksizinas	+++	1–10	Taip
Levokabastinas (vietinio poveikio)	galimas		Taip
Levocetirizinas	++++	3–10	Taip
Loratadinas	++++	3–10	Taip
Ketotifenas	++++	> 5	Taip
Antihistamininiai (H₂ blokatoriai)			
Cimetidinas, ranitidinas	Nuo 0 iki +		Ne
Imipraminai	++++	> 10	Taip
Fenotiazinai	++	?	Taip
Gliukokortikosteroidai			
Sisteminio poveikio, trumpas kursas	0		
Sisteminio poveikio, ilgą laiką	galimas		Taip
Inhaliuojamieji	0		
Vietinio poveikio, ant odos	Nuo 0 iki ++		Taip
Teofilinas	Nuo 0 iki +		Ne
Kromolinas	0		
β₂ agonistai			
Inhaliuojamieji	Nuo 0 iki +		Ne
Geriamieji, leidžiamieji	Nuo 0 iki ++		Ne
Formoterolis, salmeterolis	Nežinoma		
Dopaminas	+		
Klonidinas	++		
Montelukastas	0		
Specifinė imunoterapija	Nuo 0 iki ++		Ne

dymo strategija. Šiuo metu rekomenduojama gydyti pagal AR trukmę ir simptomų intensyvumą, taikomas sudėtinis rinito ir astmos gydymas, kuris susideda iš paciento mokymo, medikamentinio gydymo, specifinės imunoterapijos (3 pav.). Literatūros duomenys apie patalpų aplinkos kontrolės priemonių efektyvumą sergant rinitu ir astma prieštaringi. Nėra įrodyta, kad suaugusiesiems namų dulkių erkių alergenų nepraleidžiantys patalynės užvalkalai, patalynės skalbimas aukštoje temperatūroje, akaricidinės priemonės būtų naudingos (A rekomendacijų lygmuo). Tačiau kailiniams gyvūnams alergiški pacientai turėtų jų atsisakyti, rekomenduojama vengti darbo aplinkos veiksnių, jei nustatytas įsijautrinimas jiems. 2000 metais PSO

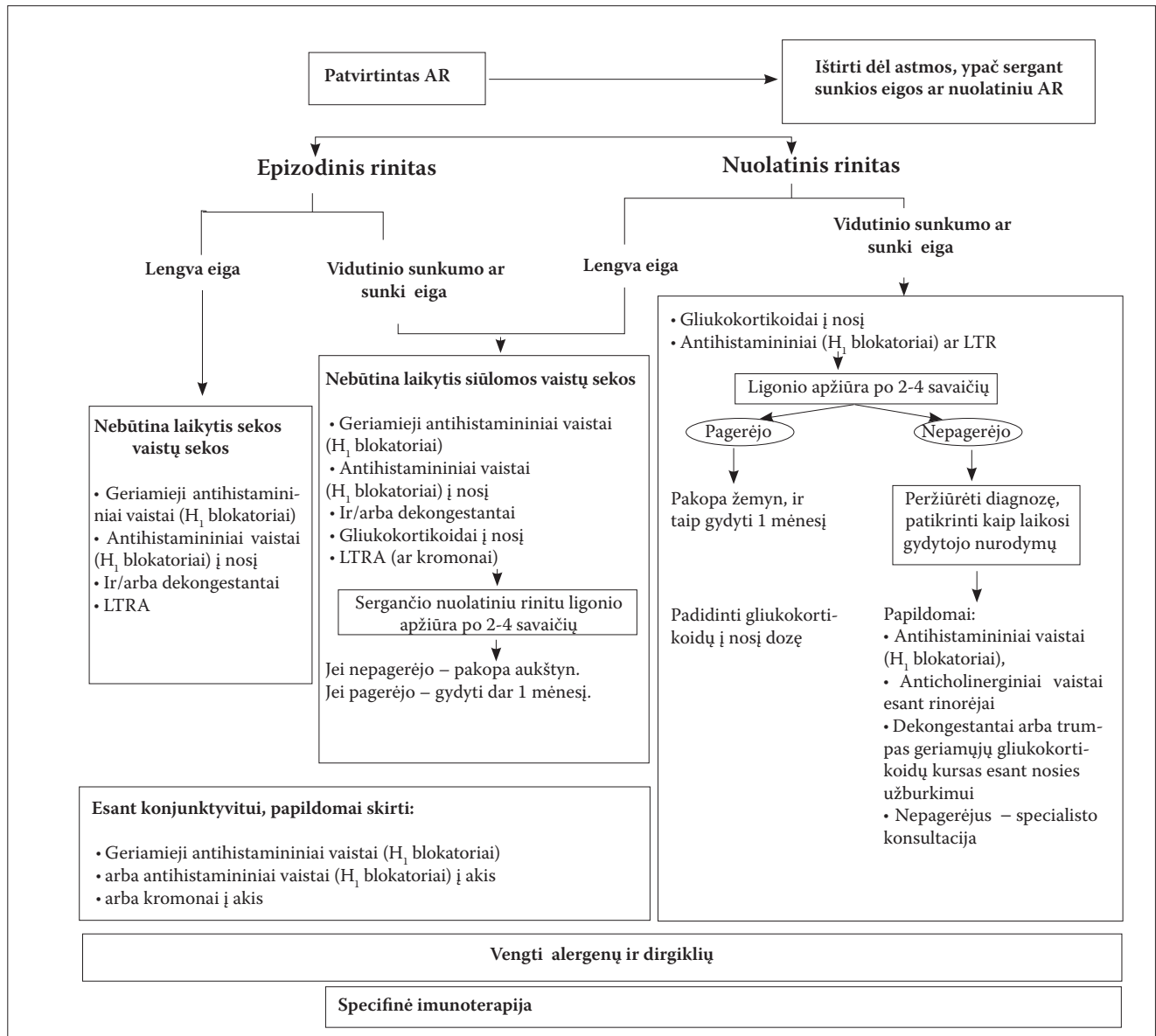
paskelbus, kad esminė žmogaus teisė – kvėpuoti sveiku būsto oru, Europos Komisija pasiūlė oro kokybės gerinimo veiksmų planą:

- pagerinti ventiliaciją;
- pagerinti valymo metodus ir namų higieną;
- vengti sienų apmušalų;
- kontroliuoti drėgmę ir pelėsių kaupimąsi;
- kontroliuoti oro teršalų šaltinius (tabako dūmų, išsiskiriančių iš pastatų, vartojimo produktų).

Alerginio rinito gydymas priklauso nuo trukmės ir eigos sunkumo (3 pav.). Pagrindiniai vaistai yra geriamieji ir vietinio poveikio antrosios kartos H₁ antihistamininiai vaistai ir gliukokortikosteroidų purškalai į nosį. Kadangi vaistų poveikis išnyksta juos nutraukus vartoti, nuolatinio AR gydymas yra ilgalaikis. Antrosios kartos geriamieji antihistamininiai vaistai (ebastinas, loratadinas, desloratadinas, cetirizinas, levocetirizinas, feksofenadinas) yra ne tik histamino H₁ tipo receptorių blokatoriai, bet ir slopina uždegimą, mažina visus alerginio rinito ir konjunktyvito požymius. Jie yra saugesni, nekardiotoksiški, neslopinantys ir efektyvesni negu pirmosios kartos vaistai (difenhidraminas, hidroksizinas, klemastinas, ketotifenas), vartojamų ilgą laiką poveikis nesusilpnėja (nėra tachifilksijos). Kol nėra sukurtų trečiosios kartos antihistamininių vaistų, rekomenduojama gydyti antrosios kartos vaistais.

Vietinio poveikio antihistamininiai vaistai (azelastinas, levokabastinas, olopatadinas) lašais į akis yra veiksmingi gydant alerginį konjunktyvitą, purškalas į nosį slopina visus alerginio rinito požymius, tačiau silpniau negu nosies gliukokortikosteroidai. Gydant gliukokortikosteroidų (mometazono, flutikazono, budezonido, beklometazono) nosies purškalais, gleivinės receptorių pasiekia didelė vaisto koncentracija, o sisteminio vaistų poveikio rizika minimali, taigi ilgalaikis jų vartojimas nesukelia geriamiesiems gliukokortikosteroidams būdingų reakcijų. Ši vaistų grupė efektyviausiai sumažina visus alerginio rinito požymius, slopina ir konjunktyvito simptomus. Ilgesni negu kelios savaitės geriamųjų gliukokortikosteroidų kursai nerekomenduojami. Vietinio poveikio kromonai yra vidutinio efektyvumo gydant alerginį rinitą, saugūs ir efektyvūs gydant konjunktyvitą. Leukotrienų antagonistas (LTRA) montelukastas rekomenduojamas vaikų nuo 6 metų sezoniniam alerginiam rinitui gydyti, jis yra efektyvesnis negu placebo, poveikis prilygsta geriamiesiems antihistamininiams vaistams, sumažina ir rinito, ir astmos simptomus. Dekongestantai sumažina tik nosies užgulimą, nerekomenduojami vartoti ilgiau negu 10 dienų dėl tachifilksijos ir gresiančio medikamentinio rinito. Anticholinerginiai vaistai (ipratropiumo bromidas) sumažina tik rinorėją, Lietuvoje nėra registruotų nosies purškalo.

Deja, ne visiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo/sunkios eigos alerginiu rinitu, pavyksta kontroliuoti ligą vaistais, dėl to jiems taikoma imunomoduliacija – specifinė imunoterapija ir anti IgE terapija. Įrodyta, kad poodinė ir paliežuvių imunoterapija žiedadulkių ir namų dulkių erkių alergenų vakcinomis sumažina rinokonjunktyvito ir astmos simptomus, medikamentinio gydymo poreikį, keičia ligos eigą, gali apsaugoti nuo astmos formavimosi, įsijautrinimo naujiems alerge-



3 pav. PAKOPINIS ALERGINIO RINITO GYDYMAS (PAGAL ARIA, 2008)

nams, yra ilgalaikio poveikio. Nėra pakankamai įrodymų, kuris imunoterapijos būdas efektyvesnis, įrodyta, kad paliežuvio imunoterapiją saugu skirti ambulatoriškai gydomiems pacientams. Įrodyta, kad paaugliams ir suaugusiesiems reikombinacinis humanizuotas monokloninis antikūnas prieš IgE (omalizumabas) sumažina alerginio rinito simptomus, pagerina gyvenimo kokybę, tačiau dėl didelės kainos skirtingas sergant rinitu ir sunkios eigos astma.

LITERATŪRA

1. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001; 108(Suppl.5):S147-S334.
2. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 Update. Allergy 2008; 63(Suppl 86): S1-S160.
3. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. Eur Resp J 2004;24:758-764.
4. Bauchau V, Durham SR. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. Allergy 2005;60:350-353.
5. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet 2006;368:733-743.
6. Eriksson NE, Formgren H, Svenonius E. Food hypersensitivity in patients with pollen allergy. Allergy 1982;37:437-43.

Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje (iš viso 12).

AN UPDATE ON ALLERGIC RHINITIS AND ITS IMPACT ON ASTHMA

JŪRATĖ STAIKŪNIENĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: allergic rhinitis, asthma, ARIA.

Summary. Allergic rhinitis is a major chronic respiratory disease due to its prevalence, impact on quality of life, productivity, economic burden. It is often associated with conjunctivitis, sinusitis and is a risk factor for asthma. In 1999 during the Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) World Health Organization workshop, the suggestions were made by a panel of experts and based on evidence using an extensive available review of the literature. The new classification of allergic rhinitis was proposed, which was subdivided into 'intermittent' or 'persistent' disease. The severity of allergic rhinitis has been classified as 'mild' or 'moderate/severe' depending on the severity of symptoms and quality of life outcomes. A stepwise therapeutic approach is proposed and consists of allergen avoidance, pharmacotherapy, immunotherapy and education. Patients with persistent allergic rhinitis should be evaluated for asthma and patients with asthma should be evaluated for rhinitis and a combined strategy should be used to treat the upper and lower airways diseases.

Lėtinė autoimuninė dilgėlinė: mechanizmai ir nustatymo metodai

Anželika Chomičienė, doc. dr. Audra Blažienė

VU Medicinos fakulteto Krūtinės ligų, alergologijos ir radiologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: dilgėlinė, receptoriai, autoantikūnai, imunoglobulinas E, bazofilai.

Santrauka. Didelė dalis lėtinės dilgėlinės atvejų siejami su autoimunitine kilme, nes randama funkcinų antikūnų prieš didelio giminingumo (afiniteto) imunoglobulino E receptorių arba prieš patį imunoglobuliną E. Šie antikūnai sukelia histamino atsipalaidavimą iš bazofilų ir odos putliųjų ląstelių. Autoantikūnai pacientų kraujyje nustatomi įodiniu odos mėginiu su autologiniu serumu ir jų buvimas patvirtinamas *in vitro* laboratoriniu histamino atsipalaidavimo iš donoro bazofilų mėginiu. Pastaruoju metu pradėti taikyti bazofilų aktyvacijos tyrimai.

Pastaraisiais metais 30–50 proc. lėtinės dilgėlinės (LD) atvejų laikomi autoimunitinės kilmės [1], netgi atsirado atskiras terminas – autoimunitinė dilgėlinė [2]. Lėtinė autoimunitinė dilgėlinė (LAD) ir lėtinė idiopatinė dilgėlinė neturi aiškių skiriamųjų klinikinių požymių [3], bet pastebima, kad jai būdinga sunkesnė eiga [4, 5]. LAD gydymas įprastiniais antihistamininiais preparatais dažnai būna neveiksmingas [6].

LĖTINĖS AUTOIMUNITINĖS DILGĖLINĖS PATOGENEZĖ

LAD ligonių kraujyje randama dviejų tipų antikūnų: prieš epitopus, ekspresuojamus didelio giminingumo (afiniteto) IgE receptoriaus (FcεRI) α grandinėje (anti-FcεRIα), ir prieš patį IgE (anti-IgE). LAD sukiantys antikūnai prisijungia prie FcεRI arba paties IgE putliųjų ląstelių ir bazofilų paviršiuje ir sukelia jų degranuliaciją.

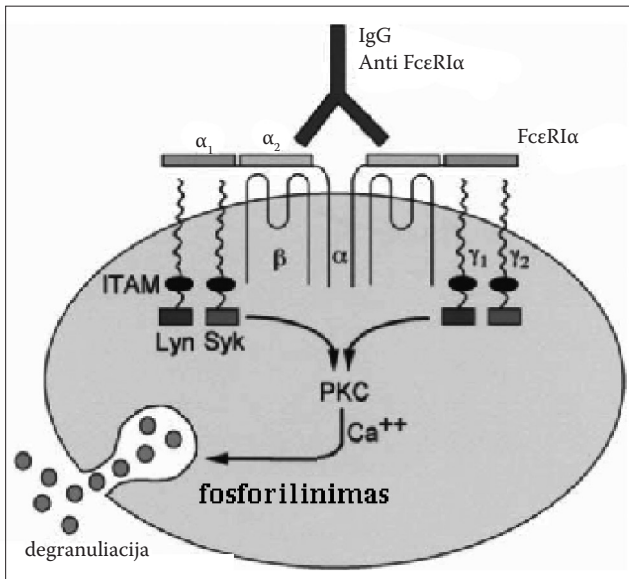
FcεRI – tai molekulinis kompleksas, susidedantis iš keturių subvienetų: α grandinės, β grandinės ir γ grandinių dimero. α grandinė prijungia IgE, o β ir γ grandinės dalyvauja perduodant viduląstelinį signalą. Citoplazminis FcεRI dalis susideda iš tirozino ir leucino liekanų, kurios sudaro imuninio atpažinimo receptorių ITAM (angl. *immunoreceptor tyrosine – based activation motif*). FcεRI susijęs su tirozinkinazėmis (*lyn, syk*), dalyvaujančiomis jo fosforilinimo procese. Suaktyvėjus šiam receptoriui išsiskiria antriniai imuninio signalo

perdavikliai, kurie skatina toliau aktyvėti ląsteles ir jų degranuliaciją [7] (1 pav.). FcεRI tetrameras (αβγ₂) esti žmogaus bazofilų ir putliųjų ląstelių paviršiuje, o trimerinis kompleksas (αγ₂) – ir kitų ląstelių (monocitų, Langerhanso, dentritinių ląstelių) paviršiuje [8].

Dabar žinoma, kad IgG klasės antikūnų prieš FcεRI α grandinės epitopus randama 35–40 proc. LD sergančių asmenų [9–12], o prieš patį IgE – 5–10 proc. [13–15]. Įrodyta, kad yra keletas antikūnų prisijungimo prie receptorių vietų, nes tik apie 30 proc. autoantikūnų susijungia su epitopais, esančiais IgE prisijungimo vietoje. Likusieji autoantikūnai reaguoja su kitais α grandinės epitopais ir skatina bazofilų aktyvėjimą nepriklausomai nuo IgE [10, 16]. Autoantikūnai, kurie susijungia su IgE prisijungimo vietoje esančiais epitopais, vadinami konkuruojančiais su IgE antikūnais.

Funkciškai aktyvūs antikūnai dažniausiai priklauso IgG 1 ir IgG 3, rečiau – IgG 4 klasėms, funkciškai neaktyvūs – IgG 2 klasei [17, 15, 1, 18].

Kai autoantikūnai prisijungia prie ląstelių receptorių, komplemento sistema aktyvinama klasikiniu būdu. Jos produktas C5a komponentas prisijungia prie putliųjų ląstelių receptorių ir padidina histamino sekreciją [15]. Įvairių organizmo organų putliosios ląstelės skiriasi komplemento sistemos receptorių raiška, pvz., odos putliosios ląstelės turi C5a receptorių, o plaučių putliosios ląstelės – ne. Šie duomenys paaiškina, kodėl komplemento sistemos dalyvavimas skatina būtent



1 pav. IgG KLASĖS AUTOANTIKŪNO PRISIJUNGIMAS PRIE FcεRIα (pagal [3])
PKC – proteinkinazė C

odos putliųjų ląstelių aktyvėjimą [19]. Komplemento sistemos suaktyvėjimas klasikiniu būdu ir C5a komponento susidarymas yra svarbūs ne tik odos putliųjų ląstelių aktyvacijos, bet ir pritraukiant bei kaupiant kitas ląsteles pažeistoje odos srityje, kadangi C5a yra neutrofilų ir eozinofilų chemoatraktantas [20].

Anti FcεRIα ir anti IgE antikūnai yra patogeniniai sergant LD. Tai patvirtina šie duomenys:

- autoantikūnai skatina atsipalaiduoti histaminą iš odos putliųjų ląstelių ir bazofilų;
- šių histaminą atpalaiduojančių antikūnų nerandama sveikų žmonių serume;
- sergant LD bazofilų kiekis ir histamino atsipalaidavimas per IgE mechanizmą esti sumažėjęs;
- LAD ligoniams taikant imuninį gydymą (plazmaferezę ir IVIG) pasiekiamas geras klinikinis efektas bei sumažėja autoantikūnų [3].

LĒTINĖS AUTOIMUNINĖS DILGĒLINĖS DIAGNOSTIKA

LAD diagnozuoti taikomas odos mėginys su autologiniu serumu (angl. *autologous skin serum test*, ASST) ir laboratoriniai autoantikūnų nustatymo metodai [3].

Odos mėginys su autologiniu serumu

ASST padeda įtarti LAD, bet diagnozės nepatvirtina. Jis yra nespecifinis ir rodo, kad kraujo serume yra tam tikrų histaminą atpalaiduojančių veiksnių, bet nebūtinai autoantikūnų prieš IgE ar jo receptorius [21]. Teigiamas ASST rezultatas susijęs su ligos sunkumu, jos trukme ir priepuolių intensyvumu [22–25]. ASST šiuo metu yra vienintelis atrankinei pacientų patikrai siūlomas naudoti mėginys [26]. Teigiamas testo rezultatas pavaizduotas 2 paveiksle.

Laboratoriniai autoantikūnų nustatymo būdai

Laboratoriniai *Western blot* analizės [27, 16, 11] ir imunofermentinis (angl. *enzyme linked immunosorbent assay*, ELISA) [17, 28] metodai padeda aptikti antikūnus prieš IgE receptorius ar patį IgE, bet neatskiriami funkciškai aktyvūs antikūnai nuo funkciškai neaktyvių (nesukeliančių bazofilų degranuliacijos). Šiais metodais negalima nustatyti, ar antikūnai dalyvauja LD patogenezėje. Jie gali būti naudingi autoantikūnų specifiškumui nustatyti.

LD sergančio paciento kraujo serume funkciškai aktyvių antikūnų buvimą galima patvirtinti histamino atsipalaidavimo mėginiu [29–31] ar bazofilų aktyvacijos žymenų tyrimu tėkmės citometrijos būdu [32–37]. Šiuo metu histamino atsipalaidavimo iš donoro bazofilų mėginys tebėra auksinis standartas diagnozuojant LAD, tačiau jis sudėtingas ir užtrunka daug laiko. Įvairūs praktiniai ir techniniai mėginio trūkumai riboja jo taikymą klinikinėje praktikoje [6].

Bazofilų aktyvacijos tyrimai

Pastaruoju metu LAD diagnozei patvirtinti bandoma atrasti alternatyvių mėginių, kurie galėtų būti taikomi LD sergančių pacientų atrankinei patikrai. Daug vilčių teikia bazofilų aktyvacijos taikant tėkmės citometriją tyrimai. Tėkmės citometrijos metodas, padedantis įvertinti periferinio kraujo bazofilų aktyvacijos *in vitro*, pagrįstas bazofilų aktyvacijos žymenų raiškos pokyčiais paveikus juos specifiniu alergenu. 3 paveiksle pavaizduota CD63 ir CD203c žymenų raiška bazofilų paviršiuje jiems esant ramybės būklės ir po stimuliacijos alergenu.

Apie bazofilų aktyvacijos tyrimų nustatant CD63 ir CD203c (angl. *cluster of differentiation*, CD, t. y. *leukocitų diferenciacijos antigenai*) žymenų raišką donoro bazofilų paviršiuje pritaikymą LAD diagnozuoti pirmą kartą paskelbta 2000 metais. Šiuo metu publikuoti 6 moksliniai darbai, kuriuose nagrinėjamas bazofilų žymenų raiškos tyrimų taikymas diagnozuojant lėtinę autoimuninę dilgėlinę. Dauguma tyrėjų rėmėsi CD63 žymens raiška ir tik viena tyrėjų grupė – CD203c žymens raiška donoro bazofilų paviršiuje [32–37].

Ląstelių paviršiaus žymuo CD63 (glikoproteinas 53 arba su lizosomomis susijęs membranos baltymas (LAMP)-3) priklauso tetraspanų superšeimai. Jo funkcija nėra visiškai aiški. Kai šis žymuo yra ramybės būklės, jo raiška bazofilų membranos paviršiuje silpna (didesnė jo dalis prisitvirtinusi prie citoplazmoje esančių granulių). Po stimuliacijos per IgE mechanizmą CD63 bazofilų paviršiuje atsiranda per 10 min., susiliejus granulėms su išorine membrana. Jo raiška būna ryškiausia po 20–40 min. CD63 raiška nustatoma ne tik bazofilų, bet ir kitų ląstelių (audinių putliųjų ląstelių, makrofağų ir trombocitų) paviršiuje [38, 33–37].

CD203c (neuralinių ląstelių paviršiaus diferenciacijos antigenas E-NPP3 arba PD-1β, B10, gp130RB13-6) priklauso II transmembraninių baltymų, daugiafunkčių ektoenzimų, vadinamųjų ektonukleotidų, pirofosfatazės/fosfodiesterazės (E-NPP) multigenų, kurie katalizuoja kai kurių molekulių skilimą, šeimai. CD203c randamas išskirtinai tik bazofilų/putliųjų ląstelių paviršiuje. Jis nu-

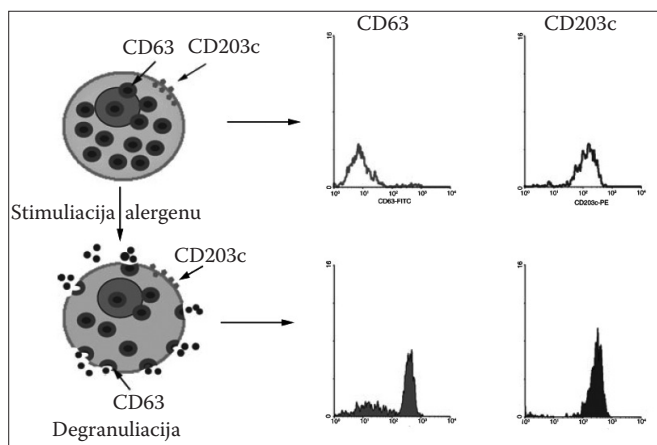


2 pav. TEIGIAMAS ASST (serumo suleidimo vietoje pūksklė didesne nei neigiamos kontrolės vietoje)

statomas ne tik tada, kai ląstelės suaktyvėjusios, bet ir joms esant ramybės būklės. Šis žymuo labai greitai (per 5 min.) atsiranda kaip atsakas į alergeno – anti IgE ir anti FcεRI – stimuliaciją. Aktyviausias jis būna po 5–15 min. CD203c tankis bazofilų paviršiuje esti gerokai mažesnis, palyginti su CD63 [38, 39, 37].

Taikant bazofilų aktyvacijos mėginius LAD diagnozuoti, naudojami ne paties paciento, bet donoro (atopinio arba neatopinio) bazofilai, kurie yra stimuliuojami paciento, sergančio LD, serumu. Dauguma tyrėjų, taikusių bazofilų aktyvacijos mėginius LAD diagnozuoti, nustatė, kad atopinio donoro bazofilai lemia geresnę CD63 ar CD203c žymens raišką [33–35]. Visi tyrėjai nustatė reikšmingą sąsają tarp teigiamo ASST mėginio ir padidėjusios bazofilų aktyvacijos žymenų (CD63 ir CD203c) raiškos.

Bazofilų aktyvacijos ir histamino atsipalaidavimo mėginius sunku standartizuoti, jų rezultatai labai priklauso nuo individualaus donoro bazofilų savybių. Ateityje LAD diagnostikai taikant tėkmės citometrijos metodą numatoma panaudoti chimerinių ląstelių linijas, ekspresuojančias FcεRIα [2, 40].



3 pav. CD63 IR CD203c RAIŠKA, KAI BAZOFILAI YRA RAMYBĖS BŪKLĖS IR JUOS SUAKTYVINUS ALERGENU (pagal [38])

REKOMENDACIJOS

Pacientams, sergantiems lėtine dilgėline, rekomenduojama tirti autoreaktyvacijos rodiklius, nes lėtine dilgėlinė dažnai esti susijusi su autoimuniniu ligos išsivystymo mechanizmu. Tai svarbu ligos prognozei įvertinti ir gydymui parinkti.

CHRONIC AUTOIMMUNE URTICARIA: MECHANISMS AND DIAGNOSTIC TESTS

ANŽELIKA CHOMIČIENĖ, AUDRA BLAŽIENĖ
CLINIC OF CHEST DISEASES, ALLERGOLOGY AND RADIOLOGY
VILNIUS UNIVERSITY

Keywords: urticaria, receptors, autoantibodies, immunoglobulin E, basophils.
Summary. A lot of patients with chronic urticaria have functional autoantibodies against high-affinity immunoglobulin E receptor or against immunoglobulin E, which induce histamine release from basophils and cutaneous mast cells. At present, intracutaneous autologous serum skin test, followed by in vitro basophil histamine-release assay, remains the „gold standart“ for diagnosis. More recently basophil activation tests have been proposed as a new diagnostic tool for chronic autoimmune urticaria.

LITERATŪRA

1. Sheikh J. Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in chronic urticaria: how important are they? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005 Oct;5(5):403-7.
2. Grattan CE. Autoimmune urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004 May;24(2):163-81.
3. Greaves M. Autoimmune urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2002 Oct;23(2):171-83.
4. Irinyi B, Szeles G, Gyimesi E, Tumpek J, Heredi E, Dimitrios G, et al. Clinical and laboratory examinations in the subgroups of chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;144(3):217-25.
5. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcεRI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Mar;40(3):443-50.
6. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Apr;105(4):664-72.
7. Hennino A, Berard F, Guillot I, Saad N, Rozieres A, Nicolas JF. Pathophysiology of urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2006 Feb;30(1):3-11.
8. Marone G, Spadaro G, Palumbo C, Condorelli G. The anti-IgE/anti-FcεRIα autoantibody network in allergic and autoimmune diseases. *Clin Exp Allergy.* 1999 Jan;29(1):17-27.
9. Fiebiger E, Maurer D, Holub H, Reininger B, Hartmann G, Woitschlager M, et al. Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of FcεRI: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? *J Clin Invest.* 1995 Dec;96(6):2606-12.
10. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med.* 1993 Jun 3;328(22):1599-604.
11. Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan JP, Kinet JP, Kaplan AP. Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1997 Apr;99(4):461-5.
12. Zweiman B, Valenzano M, Atkins PC, Tanus T, Getsy JA. Characteristics of histamine-releasing activity in the sera of patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1996 Jul;98(1):89-98.
13. Grattan CE, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy.* 1991 Nov;21(6):695-704.
14. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Agnello V, Kaplan AP. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol.* 1988 Feb;90(2):213-7.
15. Kaplan AP. Chronic urticaria: Pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:465-74.
16. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, Maurer D, Seed PT, Grattan CE, et al. Classification of anti-FcεRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2002 Sep;110(3):492-9.
17. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-FcεRIα autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest.* 1998 Jan 1;101(1):243-51.

Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje (iš viso 40).

Alternatyvūs dilgėlinės gydymo metodai

Tomas Slomskis, prof. habil. dr. Brigita Šitkauskienė

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: dilgėlinė, gydymas, alternatyvus metodas.

Santrauka. Straipsnyje apžvelgiami naujaisi mokslo literatūroje aprašomi atsparios tradiciniam gydymui dilgėlinės alternatyvūs sėkmingo gydymo metodai.

Dilgėlinė – liga, kuriai būdinga greitai susiformuojančios pūkslės ir kartu pasireiškianti (arba ne) angioedema. Dilgėlinė tebėra viena dažnesnių odos ligų, bent kartą pasireiškianti kas ketvirtam pasaulio gyventojui. Nuo 23,5 proc. iki 80 proc. gyventojų bent kartą per gyvenimą dilgėlinė yra užklupusi netikėtai. Vieniems ji ir būna tik vienkartinė, kitiems tęsiasi ilgai ir vis kartojasi. Dilgėlinė retai kelia pavojų gyvybei, tačiau kartodamasi dažnai, ypač jei kartu pasireiškia ir angioedema, ši liga smarkiai blogina ligonio gyvenimo kokybę.

Įvertinus pasaulyje atliktus tyrimus bei paskelbtus mokslinius straipsnius apie dilgėlinės patogenezės, diagnostikos, gydymo aspektus, dilgėlinė imta suvokti kaip nevienalytę grupę ligų, kurioms būdingas vienas požymis – išbėrimas pūkslėmis.

Dilgėlinės gydymas vis dar tebėra sudėtingas uždavinys, ypač kai liga atspari įprastiniam gydymui. Viena svarbiausių priemonių gydant dilgėlinę yra provokujamųjų veiksmų identifikavimas ir jų vengimas ar pašalinimas, tačiau ji sunkiai pritaikoma, nes priežastinis veiksnys dažnai būna nežinomas. Medikamentiniu gydymu siekiama koreguoti dilgėlinės mechanizmus ir panaikinti ligos simptomus. Nepaisant šiuolaikinių dilgėlinės gydymo būdų, vis dažniau tenka susidurti su įprastiniam gydymui atsparia šios ligos forma.

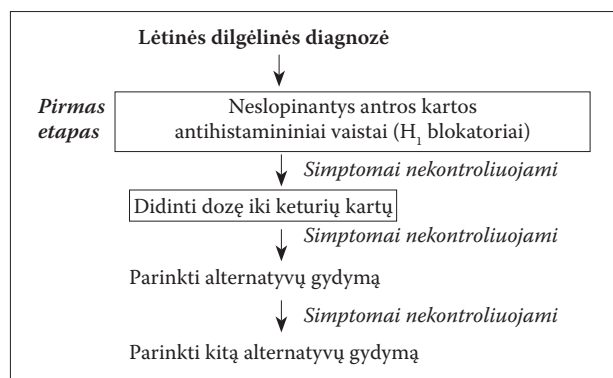
Šio straipsnio tikslas – apžvelgti mokslo literatūroje aprašytus naujausius dilgėlinės gydymo metodus, kai tradicinis dilgėlinės gydymas yra neveiksmingas.

DILGĖLINĖS GYDYMAS DIDESNĖMIS NEI ĮPRASTA ANTIHISTAMININIŲ VAISTŲ DOZĖMIS

Lėtinės dilgėlinės gydymas H₁ receptorių blokatoriais plačiai taikomas ir Lietuvoje. Tai pirmaeiliai vaistai dilgėlinei gydyti (pav.). Jų efektyvumas priklauso nuo dozės ir gydymo trukmės. Lietuvoje dažnai vartojami

naujaisi antros kartos antihistamininiai vaistai desloratadinas ir levocetirizinas (neslopinantys), paprastai po 5 mg per parą.

Mokslo literatūroje aptinkama duomenų, jog lėtinę atsparią įprastiniam gydymui dilgėlinę rekomenduojama gydyti keturis kartus didesnėmis nei nurodoma gamintojų rekomendacijose antihistamininių vaistų dozėmis. M. K. Church su bendradarbiais aprašo tyrimą, kuriame liginiai, sergantys lėtinės formos dilgėline, buvo gydomi didesnėmis levocetirizino ir desloratidino dozėmis. Į šį tyrimą buvo įtraukta 80 pacientų, kuriems niežėjimas ir išbėrimas pūkslėmis laikėsi ne trumpiau kaip 6 savaites. Gydyti buvo skiriama po 5 mg levocetirizino arba desloratidino per parą, o nesant atsako į gydymą, vaistų paros dozė didinta iki 20 mg. Po 3 sav. gydymo 62 pacientai, vartoję levocetiriziną, ir 46 pacientai, vartoję desloratidiną, nurodė, jog jų gyvenimo kokybė pagerėjo 50 proc. Vertinant galimą nepageidaujamą vaistų poveikį, 63 proc. pacientų, gydytų levocetirizinu, nurodė, kad padidėjo mieguistumas, o iš gydytų desloratidinu tokių požymių nurodė tik 20 proc. Tyrėjai daro išvadą, kad gydymas



1 pav. LĒTINĖS DILGĒLINĖS GYDYMO SCHEMA

H₁ blokatorių keturiskart didesnėmis dozėmis nei rekomenduojama gamintojų yra veiksmingas ir tikslingas sergant atsparia dilgėline, nes ženkliai pagerina pacientų gyvenimo kokybę, bet, didinant antihistamininio vaisto dozę, derėtų atsižvelgti ir į galimą nepageidaujamą vaisto poveikio didėjimo riziką.

DILGĖLINĖS GYDYMAS MONOKLONINIAIS ANTIKŪNAIS

Omalizumabas yra monokloninis antikūnas. Monokloniniais vadinami antikūnai (baltymų rūšis), kurie atpažįsta tam tikras organizmo struktūras, vadinamas antigenais, ir su jomis susijungia. Omalizumabas jungiasi su žmogaus IgE, kurio dideliais kiekiais išsiskiria alergiškų asmenų organizme ir kuris, esant alergenui, sukelia alergines reakcijas. Susijungęs su IgE, omalizumabas „nukenksmina“ kraujyje esantį laisvąjį IgE. Tai reiškia, kad, organizmui aptikus alergeną, bus mažiau laisvojo IgE, galinčio sukelti alerginę reakciją. Taip palengvėja alergijos simptomai, pvz., astmos priepuoliai.

Literatūroje yra duomenų apie sėkmingą šilumos dilgėlinės gydymą omalizumabu. U. Schmidt su bendradarbiais aprašo klinikinį atvejį, kai keturiasdešimt dvejų metų vyras, sergantis sunkios formos šilumos dilgėline, pasireiškiančia kelis kartus per dieną su angioedema bei oro stygiaus simptomais, buvo gydytas omalizumabu. Pacientui atliekant provokacinį mėginį karštu oru (iki 38°C) būdavo išprovokuojama dilgėlinė. Jam atliktas ir autologinio serumo mėginys leidžiant į poodį iki 40°C sušildytą serumą, bet jis buvo neigiamas. Prieš skiriant gydymą omalizumabu, išmėginti kiti metodai, tačiau įprastinė terapija antihistaminiais vaistais buvo neveiksminga, gliukokortikoidai, cefalosporinas taip pat buvo neefektyvūs. Skirto omalizumabo (3–4 mg kas dvi sav.) poveikis buvo palankus. Tyrimo autoriai aprašo, kad šis vaistas iškart sumažino dilgėlinės simptomus, pacientas gydymą toleravo gerai ir nepageidaujamų reakcijų į vaistą nepasireiškė.

D. Wiczorek su bendradarbiais aprašo 4 pacientų, kurie sirgo lėtine dilgėline, atsparia gydymui įprastiniais metodais, gydymo omalizumabu atvejus. Omalizumabas šiems pacientams buvo skiriamas pagal astmos gydymo schemą (apskaičiuojant pagal paciento svorį ir IgE kiekį serume). Jau po pirmos gydymo savaitės trims iš keturių pacientų dilgėlinės simptomai visiškai išnyko (jų IgE prieš gydymą buvo nuo 80 iki 400 TV/ml). Pacientai gydymą toleravo gerai. Tačiau kol kas neaišku, kiek laiko reikėtų tęsti dilgėlinės gydymą omalizumabu, kaip dažnai šį gydymo metodą galima taikyti; reikia atlikti placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų.

DILGĖLINĖS GYDYMAS ANTIBIOTIKAIS

Literatūroje aprašomi sėkmingi dilgėlinės gydymo antibiotikais atvejai, net ir tada, kai nėra akivaizdžių infekcijos požymių. F. Siebenhaar su kolegomis aprašo nustatę palankų poveikį gydant atsparią dilgėlinę dide-

lėmis geriamojo fenoksimetilpenicilino paros dozėmis (1 MU) 2–4 savaites arba į raumenis leidžiamu benzilpenicilinu (1 MU) 20 dienų ir baigiant gydymą tetraciklinu 2–4 sav. (pavyzdžiui, doksiciklino 20 mg per parą 3 savaites). Autoriai neatsako į svarbų klausimą, ar taikant tokį gydymą pacientų, sergančių dilgėline, būklės pagerėjimas susijęs su vaistų poveikiu infekcijos sukeliams patogeneziniams mechanizms ar dilgėlinę provokuojantiems veiksniais. Daugėja duomenų, kurie rodo, kad esant įprastiniam gydymui atsparios dilgėlinės atvejams tikslinga ligonį tirti dėl *H. pylori* infekcijos, o jos sėkminga eradikacija duoda gerų rezultatų.

DILGĖLINĖS GYDYMAS IMUNOGLOBULINU

Imunoglobulinas yra antikūno sinonimas. Intraveniniai imunoglobulinai (IVIG) paruošiami iš donorų didelio kiekio plazmos. Paprastai IVIG gydomi pacientai, kurie stokoja antikūnų esant imuninės sistemos defektui. IVIG veikimo mechanizmas kol kas dar nėra iki galo išsiaiškintas. Literatūroje aprašoma, kad IVIG gali būti naudingi kai kurių autoimuninių ligų atvejais.

H. Mittel-Kaoukhov su bendradarbiais aprašo autoimuninės kilmės lėtinės dilgėlinės sėkmingo gydymo didelėmis IVIG dozėmis atvejį.

Kito tyrimo metu IVIG buvo gydyti penki pacientai, sergantys lėtine idiopatine dilgėline, kurios gydymas iki keturis kartus didesnėmis nei įprasta H₁ blokatorių dozėmis, gliukokortikoidais, ciklosporinu, leukotrienų antagonistais, buvo neveiksmingas. Siekta įvertinti gydymo IVIG saugumą ir efektyvumą skiriant dideles šio vaisto dozes.

Pacientams buvo skiriama 2 g/kg IVIG kas 4–6 sav. Vertinant gydymo IVIG efektyvumą, nustatyta, kad ženkliai sumažėjo dilgėlinės simptomų ir simptomus slopinančių vaistų poreikis jau po pirmo arba antro gydymo kurso. Keturiems iš penkių IVIG gydytų pacientų liga visiškai regresavo (po dviejų–keturių gydymo kursų). Vienam pacientui po septinto gydymo kurso dilgėlinė atsinaujino. Pacientai buvo stebimi iki 6 mėn. po gydymo, siekiant įvertinti galimas nepageidaujamas reakcijas. Tokie simptomai kaip galvos skausmas, arterinio kraujo spaudimo padidėjimas buvo pastebėti tik gydymo pradžioje ir vėliau išnyko. Apibendrinami autoriai nurodo, kad gydymas IVIG yra svarbi alternatyva gydant atsparią įprastiniams gydymo metodams dilgėlinę.

DILGĖLINĖS GYDYMAS VITAMINO K ANTAGONISTAIS

Užsienio literatūroje aprašomas nicoumalonas, Lietuvoje žinomas kaip acenokumarolis, yra geriamasis vitamino K antagonistų grupės antikoaguliantas, kumarino junginys. Vitaminas K yra būtinas krešėjimo faktorių, t. y. II (protrombino), VII, IX ir X, sintezei. Acenokumarolis sutrikdo vitamino K organinės apykaitos ciklą, todėl atsiranda vitamino K stygiaus sukeltų pokyčių: plazmoje sumažėja aktyvių kraujo krešėjimo

faktorių kiekis. Nuolat vartojant šio preparato, pageidaujamas gydomasis poveikis pasireiškia tik po 3–5 dienų. Gydomo acenokumaroliu tikslas – sumažinti kraujo krešėjimą tiek, kad sustotų trombo augimas ir neatsirastų naujų trombų bei embolų, tačiau būtina nustatyti tokią palaikomąją vaisto dozę, kuri kraujo gebėjimo krešėti nenuslopintų per stipriai, antraip gali prasidėti savaiminis kraujavimas. Ligoniams, segantiems tromboze, iš pradžių acenokumarolio siūloma vartoti kartu su heparinu.

A. M. Marsland su bendradarbiais aprašo atvejį, kai 22 metų mergina, penkis metus serganti spontanine lėtine dilgėline, pasireiškiančia kartu su angioedema, buvo sėkmingai gydyta nicoumalonu. Dilgėlinė smarkiai blogino šios pacientės gyvenimo kokybę, mergina buvo nedarbinga, dažnai tekdavo lankytis pas gydytojus. Atlikus kraujo, šlapimo tyrimus pokyčių nerasta. Autologinis odos serumo mėginys buvo neigiamas. Išmėginti įvairūs dilgėlinės gydymo metodai. Histamino blokatorių efektas buvo minimalus ir nepakankamas. Tuo tarpu ciklosporinas (4,5 mg/kg per parą) panaikindavo simptomus 1 mėnesiui, o po to terapinis efektas išnykdavo. Be to, gydymą ciklosporinu teko nutraukti ir dėl šalutinių vaisto sukeltų reiškinių. Dilgėlinei gydyti buvo skirta takrolimo tepalo ir traneksamo rūgšties (žinoma kaip antifibrinolitikas, *ac. tranexamicum*), bet norimo efekto nesulaukta. Tada mėginta gydyti varfarinu, kadangi mokslo šaltiniuose buvo rasta duomenų apie šio vaisto veiksmingumą gydant dilgėlinę. Kai gydant šiuo vaistu pasiekta, kad krešėjimo rodiklis INR laikytųsi apie 2,0, spontaninės dilgėlinės požymiai nepasireiškėdavo, dilgėlinė nesikartojo. Deja, gydymą teko nutraukti dėl netoleruojamo šalutinio poveikio.

Kaip alternatyvus gydymo metodas buvo išmėgintas gydymas nicoumalonu – jis buvo toks pat efektyvus kaip ir varfarinas, palaikant INR apie 2,0, ir nesukėlė šalutinių reakcijų. Tai pirmasis toks dilgėlinės gydymo atvejis, kuris parodė kumarinų klasės vaistų veiksmingumą gydant šią ligą. Aprašyto dilgėlinės gydymo atvejo autoriai pabrėžia, kad būtini tolesni tyrimai siekiant išsiaiškinti patogenezinį šio vaisto veikimo mechanizmą.

APIBENDRINIMAS

Apibendrinant literatūroje aprašytus dilgėlinės gydymo metodus, galima daryti išvadą, kad antrosios kartos antihistamininiai vaistai yra pirmiausia pasirinktini vaistai gydant dilgėlinę. Jie pasižymi simptomus ma-

žinančiu ir kontroliuojančiu poveikiu, kuris priklauso nuo vaisto dozės ir gydymo trukmės. Atsižvelgiant į dilgėlinės sunkumą, klinikinę ligos eigą, šių vaistų gali būti skiriama ilgą laiką, o jų tikėtinas nepageidaujamas poveikis minimalus. Gydymo taktiką tikslinga peržiūrėti kas 3–6 mėn. Jei įprastinis gydymas neveiksmingas, galimos alternatyvos – gydymas didesnėmis (iki keturių kartų) nei įprasta antihistamininių vaistų dozėmis, monokloniniais antikūnais, antibiotikais, intraveniniu imunoglobulinu, vitamino K antagonistais ir kt., tačiau prieš pasirenkant gydymo būdą būtina specialisto (alergologo ir klinikinio imunologo) konsultacija.

Literatūroje daugiausia aprašomi pavieniai atsparios dilgėlinės gydymo atvejai. Šiuo metu kol kas dar trūksta didelių imčių dilgėlinės klinikinių tyrimų, kurie neabejotinai įrodytų alternatyvių gydymo metodų privalumus, jų patogenezinį poveikį.

ALTERNATIVE TREATMENT OF URTICARIA

TOMAS SLOMSKIS, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: urticaria, treatment, alternative method.

Summary. This review gives an overview of novel therapeutic options for patients with chronic resistant urticaria based on the current literature.

LITERATŪRA

1. Šitkauskienė B, Dubakienė R, Staikūnienė J, Ėmužytė R, Marčiukaitienė I, Valiukevičienė S. Dilgėlinės diagnostika ir gydymas. Metodinės rekomendacijos. Kaunas 2006.
2. Siebenhar F, Weller K, Mlynek A, et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32:241-5.
3. Marsland AM, Grittiiths CEM. Case report: severe urticaria responding to oral nicoumalone. 3rd International Consensus Meeting on Urticaria. Abstract Book 2008; P26.
4. Staevska M, Popov TA, Kralinarkova T, et al. Higher-than-conventional doses of levocetirizine and desloratadine in chronic urticaria. 3rd International Consensus Meeting on Urticaria. Abstract Book 2008; P27.
5. Mitzel-Kaoukhov H, Müller-Brenne T, Staubach P. Effects of high-dose intravenous immunoglobulin in chronic autoreactive urticaria. 3rd International Consensus Meeting on Urticaria. Abstract Book 2008; P25.
6. Schmidt U, Kaap A, Wedi B. Effective of severe treatment - refractory heat urticaria with omalizumab. 3rd International Consensus Meeting on Urticaria. Abstract Book 2008; P20.
7. Wiecezorek D, Kapp A, Wedi B. Omalizumab in severe treatment – resistant urticaria subtypes. 3rd International Consensus Meeting on Urticaria. Abstract Book 2008; P21.
8. Kuzminskienė R. Dilgėlinė. Gydymo menas 2007; nr.5.

Šiandienos žvilgsnis į tuberkuliozę

Dr. Vida Butkuvienė

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika,
KMUK filialas Romainių tuberkuliozės ligoninė

Reikšminiai žodžiai: Tarptautinė tuberkuliozės diena, sergamumo pokyčiai, atspari tuberkuliozė.

Santrauka. 1882 m. didysis vokiečių gydytojas R. Kochas atrado tuberkuliozės sukėlėją. Diagnozuojant ir gydant tuberkuliozę žmonija nuėjo ilgą ir sudėtingą kelią. 1944 m. atrastas pirmas vaistas nuo tuberkuliozės – streptomocinas. 1993 m. PSO tuberkuliozę paskelbė pasauline problema, tuberkuliozės kontrolę – prioritetine veikla, tiesiogiai kontroliuojamo gydymo strategiją – viena efektyviausių tuberkuliozės kontrolės priemonių. Neregularus vaistų vartojimas, gydymo nutraukimas sudarė prielaidas atsirasti vaistams nuo tuberkuliozės atsparioms tuberkuliozės mikobakterijoms (TM). Siekiant sumažinti atsparios tuberkuliozės plitimą, itin aktualėja atsparios tuberkuliozės strategija ir tinkamas gydymas.

Kasmet kovo 24-ąją pasaulis mini tuberkuliozės dieną. Ši diena siejama su vokiečių gydytojo Roberto Kocho vardu. 1882 metais, būtent kovo 24 dieną, didysis vokiečių gydytojas R. Kochas Berlyno fiziologų draugijos posėdyje padarė istorinį pranešimą – jis įrodė, kad atrado tuberkuliozės sukėlėją. Praėjus daugiau kaip 20 metų, R. Kochas už tuberkuliozės mikobakterijos atradimą buvo apdovanotas Nobelio premija. Diagnozuojant ir gydant tuberkuliozę, nueitas ilgas ir gana sudėtingas kelias. 1895 m. vokiečių gydytojui V. C. Rentgeniui atradus rentgeno spindulius, atsirado galimybė nustatyti pakitimus plaučiuose: židinius, infiltratus, irimo ertmes ir t. t.

1944 m. amerikietis S. Vaksmanas atranda pirmąjį vaistą nuo tuberkuliozės – streptomociną. Už šį atradimą S. Vaksmanui taip pat skirta Nobelio premija. Praėjus 10 metų po streptomocino atsiradimo, jau 1954 m. klinikinėje praktikoje pradėti vartoti kiti vaistai nuo tuberkuliozės: paraaminosalicilo rūgštis (PASR), tibonas, hidrazido nikotino rūgšties preparatai (izoniazidas, ftivazidas, saliuzidas, metazidas), o 1960 m. Italijoje atrastas efektyviausias vaistas tuberkuliozei gydyti – rifampicinas.

Nuo R. Kocho laikų praėjo daugiau kaip 120 metų. Kas pasikeitė? Tuberkuliozę gydomė pirmos eilės standartiniais ir antrios eilės rezerviniais vaistais. Tačiau PSO jau 1993 m. tuberkuliozę paskelbė pasauline problema, tuberkuliozės kontrolę – prioritetine veikla, o tiesiogiai kontroliuojamo

gydymo strategiją – viena efektyviausių tuberkuliozės kontrolės priemonių, padėsiančių įveikti ligą.

1985–1992 metais ekonomiškai stiprioje šalyse sergamumas tuberkulioze didėjo dėl emigrantų bei narkomanijos ir ŽIV infekcijos plitimo. Nuo 1993 metų sergamumas Vakarų Europos, Skandinavijos šalyse, Australijoje, JAV mažėja ir yra mažesnis nei 25 atvejai 100 tūkst. gyventojų.

Nuo 1990 metų sergamumas sparčiai didėjo Rytų ir Vidurio Europos bei buvusios Sovietų Sąjungos šalyse dėl pablogėjusios socialinės ir ekonominės padėties. Sergamumas Vidurio Europoje – 25–49 atvejai 100 tūkst. gyv., Rusijoje – 100–299 atvejai 100 tūkst. gyv., panašus sergamumas Lotynų Amerikos šalyse, visame Azijos kontinente. Minėtuose kraštuose tuberkuliozės paplitimas didelis dėl skurdo ir bado. Sergamumas Afrikoje viršija 300 atvejų 100 tūkst. gyv. (išskyrus jos siaurinę teritoriją). Priežastys – skurdas, badas, staigus ŽIV ir AIDS plitimas.

PSO duomenimis, kasmet tuberkulioze suserga daugiau nei 8 mln. žmonių, apie 3 mln. miršta. Trečdalis pasaulio gyventojų yra užsikrėtę tuberkuliozės mikobakterijomis. Spartus ŽIV plitimas skatina sergamumo tuberkulioze didėjimą. Pasaulyje yra apie 40 mln. ŽIV užsikrėtusių asmenų. Įvertinus tai, kaip pastaraisiais metais plinta ŽIV, ir tai, kad Rytų Europos šalyse tuberkuliozė gana dažna liga, spėjama, kad per kelerius ateinančius me-

tus tuberkuliozės ir ŽIV infekcijos derinio atvejų padaugės. ŽIV užsikrėtusių asmenų, infekuotų tuberkuliozės mikobakterijomis, aktyvios tuberkuliozės raidos tikimybė siekia 5–10 proc. per metus, o ŽIV neužsikrėtusių asmenų – 5–10 proc. per visą gyvenimą.

Tuberkuliozės epidemiologinę būklę sunkina vis labiau plintanti atsparioji tuberkuliozė, kai tuberkuliozės mikobakterijos atsparios vienam ar keletui vaistų nuo tuberkuliozės. PSO duomenimis, įvairiose šalyse atsparios tuberkuliozės paplitimas svyruoja nuo 1 iki 14 proc. PSO Europos regione yra didžiausias pasaulyje tuberkuliozės dauginio atsparumo vaistams (DAV-TB) paplitimas: dešimtyje iš vienuolikos pasaulio valstybių, kuriose DAV-TB dažnumas viršija 6 proc. naujų TB atvejų, priklauso šiam regionui (Azerbaidžanas, Moldavija, Ukraina, Rusija, Uzbekija, Estija, Latvija, Lietuva, Armėnija, Gruzija).

EPIDEMIOLOGINĖ TUBERKULIOZĖS SITUACIJA LIETUVOJE

Tuberkuliozės epidemiologinė situacija Lietuvoje kito: nuo 1990 m. iki 1998 m. blogėjo – sergamumo rodikliai artėjo prie 1970 m., vėliau pradėjo gerėti (stabilizavosi) ir po truputį mažėja. Sergamumas, kuris atspindi infekcijos plitimo spartą, didėjo nuo 39,4 atvejų 100 tūkst. gyv. 1990 m. iki 81,7 atvejų 100 tūkst. gyv. 1998 m. Vėlesniais metais sergamumo rodikliai pradėjo mažėti: 2000 m.

siekė 64,7 100 tūkst. gyv., o 2008 m. – 56,2 100 tūkst. gyv. (pav.).

Igyvendinus tiesiogiai kontroliuojamo gydymo strategiją, sergamumas tuberkulioze Lietuvoje stabilizavosi ir palaipsniui mažėja. Nuo 1999 m. gydymo rezultatai gerėjo, tačiau daug ligonių nutraukia gydymą, būtent ši ligonių grupė sudarė prielaidas atsirasti atsparioms vaistams tuberkuliozės mikobakterijoms. Epidemiologijos požiūriu ypatingą reikšmę įgauna DAV pasižymintios tuberkuliozės mikobakterijos. Padažnėjo atvejų, kai tuberkuliozės mikobakterijos atsparios aštuoniems ar devyniems vaistams nuo tuberkuliozės. Lietuvoje DAV-TB anksčiau negydytų ligonių grupėje yra 9,28 proc., gydytų ligonių – 48 proc. (2006 metų duomenimis). Šalyse, kuriose naujai diagnozuotos ir negydytos tuberkuliozės DAV-TB didesnis nei 3 proc., PSO rekomenduoja organizuoti savitą atsparios tuberkuliozės valdymą. Todėl, norint sumažinti atsparios tuberkuliozės paplitimą, itin aktualu atsparios tuberkuliozės strategija ir tinkamas gydymas.

TUBERKULIOZĖS MIKOBAKTERIJŲ ATSPARUMO VAISTAMS CHARAKTERISTIKA

Tuberkuliozės mikobakterijų atsparumas – tai tuberkuliozės mikobakterijų savybė nereaguoti į vaistus nuo tuberkuliozės. Klinikinėje praktikoje skiriamos dvi tuberkuliozės mikobakterijų atsparumo kategorijos:

- pirminis atsparumas vaistams – niekada nuo tuberkuliozės negydyti asmenys užsikrečia jau atsparios vaistams padermės tuberkuliozės mikobakterija;
- įgytas atsparumas vaistams – jau gydymuisi nuo tuberkuliozės ligoniams susiformuoja atsparumas vienam ar keliems vaistams;

TM atsparumas medikamentams:

- **monorezistentiškumas** – atsparumas vienam preparatui;
- **polirezistentiškumas** – atsparumas dviem ir daugiau vaistų, bet nėra atsparumo izoniazidui ir rifampicinui;
- **multirezistentiškumas** – atsparumas izoniazidui ir rifampicinui, galimas atsparumas ir kitiems preparatams;
- **XDR-TB** – atspari tuberkuliozė, tuberkuliozės mikobakterijos atsparios ne tik rifampicinui ir izoniazidui, bet ir fluorochinolonų grupės preparatams ir mažiausiai vienam iš II eilės leidžiamųjų preparatų (K, amikacinui ir kapreomicinui);
- **XXDR-TB** – ypatingas atsparumas visiems I ir II eilės vaistams nuo tuberkuliozės.

ATSPARIOS TUBERKULIOZĖS ETIOLOGIJA IR PRIEŽASTYS

Tuberkuliozės mikobakterijų atsparumas vaistams – tai įgytas ligos sukėlėjo gebėjimas išlaikyti gyvybingumą veikiant vaistiniams preparatams. Atsparių padermių mikobakterijos geba daugintis veikiamos ir mažų, ir didelių vaistinio preparato koncentracijų. Susiformuojantis mikroorganizmų atsparumas vaistams, skirtiems juos sunaikinti, yra fundamentali biologinė savybė – prisitaikymas prie kintančios išorinės aplinkos sąlygų. Šis reiškinys buvo aprašytas atsiradus pirmiems antibakteriniams vaistiniams preparatams.

Pastaruoju metu TM atsparumas vaistams – vienas svarbiausių tarptautinių tuberkuliozės tyrimų klausimų. Tuberkuliozės atsparumo vaistams rezultatas – pakitusi TM, kuriai būdinga įvykusi mutacija atskirose chromosomų vietose, ne chromosomose esančių elementų įtaka atsparumui, specifinis branduolių pažeidimas, susijęs su atsparumu I eilės vaistui. Genetinės inžinerijos tyrimais yra nustatytos TM mutacijos, susijusios su atsparumu vaistams.

Klinikiniais tyrimais nustatytas savaiminis TM atsparumas vaistams, išreikštas laipsniu. Savaiminė TM mutacija, lemianti atsparumą daugiau kaip vienam vaistui, retai pasitaiko. Pirmiausia, gydant TB, buvo pastebėtas atsparumas streptomycinui. Gydymas vienu preparatu skatina formuotis atsparias TM padermes. Šį reiškinį galima paaiškinti savaiminių mutacijų dažnumu (TM atsparios streptomycinui) monoterapijos atveju.

Savaiminis TM atsparumas vaistams:

- izoniazidui – 1 iš 10^6 ;
- rifampicinui – 1 iš 10^8 ;
- streptomycinui – 1 iš 10^5 .

Dauginio atsparumo vaistams profilaktika – standartizuotas kontroliuojamas gydymas (DOTS).

Pagrindinės MDR (multirezistentinės tuberkuliozės) atsiradimo priežastys:

- nereguliarus vaistų vartojimas;
- gydymas vienu vaistui;
- nepakankamos vaistų dozės;

- per trumpas gydymo kursas (mažiau kaip 6 mėn.);
- savavališkas gydymo nutraukimas;
- blogas gydytojo ir ligonio tarpusavio ryšys, lemiantis ligonio nenorą pasveikti (alkoholikai, narkomanai, benamiai).

Daug reikšmės turi šalutinis vaistų poveikis. Radiometrinis mikobakterijų kultūrų auginimas BACTEC aparate sutrumpina TM augimo laiką. Nežinant TM atsparumo vaistams mėginio rezultatų, ligonis gydomas akiai. Jei TM atsparios keliems preparatams, gydoma tik vienu vaistu, o monoterapija toliau skatina TM atsparumą dar efektyviems vaistams.

DAV-TB REGISTRAVIMO KATEGORIJOS

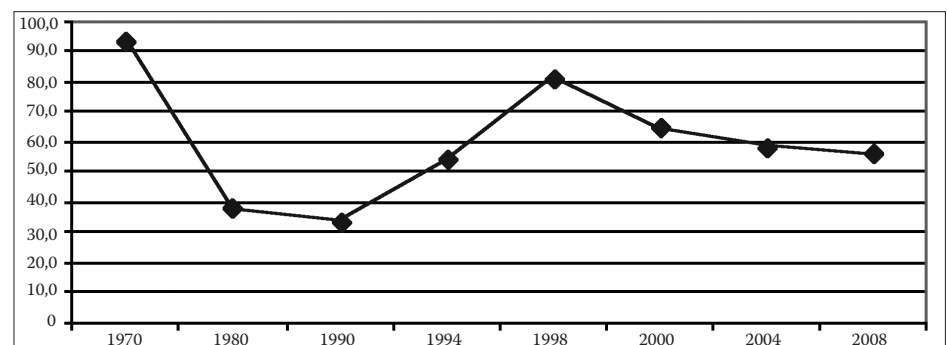
Visi pacientai, sergantys DAV-TB, yra griežtai registruojami.

Skiriamos šios registravimo kategorijos:

1. **Naujas DAV-TB ligonis** – anksčiau negydytas vaistais nuo tuberkuliozės arba gydytas trumpiau nei 1 mėnesį.
2. **DAV-TB ligonis, anksčiau gydytas tik I eilės vaistais nuo tuberkuliozės** – gydytas vieną mėnesį ar ilgiau tik I eilės vaistais nuo tuberkuliozės. Į šią registracijos kategoriją įtraukiami ligoniai, anksčiau priklausę šioms gydymo kategorijoms: nesėkmingas gydymas, atkrytis, nutrauktas gydymas.
3. **DAV-TB ligonis, anksčiau gydytas II eilės vaistais nuo tuberkuliozės** – gydytas vieną mėnesį ar ilgiau vienu II eilės vaistu nuo tuberkuliozės ar daugiau (kartu su I eilės vaistais arba be jų). Į šią registracijos kategoriją įtraukiami ligoniai, anksčiau priklausę šioms gydymo kategorijoms: nesėkmingas gydymas, atkrytis, nutrauktas gydymas.

DAV-TB registravimo kategorijos baigus gydymą

Tuberkuliozės mikobakterijų dauginio atsparumo vaistams nuo tuberkuliozės gydymo rezultatų registravimo kortelė, forma Nr. 081-4a, pildoma visais atvejais, pradėjus nustatyto DAV-TB ligonio gydymą bet kurioje, Lietuvos sveikatos prie-



Pav. SERGAMUMAS TUBERKULIOZE LIETUVOJE 1970–2008 METAIS (100 TŪKST. GYVENTOJŲ)

žiūros įstaigoje, baigus gydyti stacionare/ baigus gydymą ambulatoriškai arba esant bet kokiam gydymo rezultatui (pvz., nutrauktam gydymui, nesėkmingam gydymui). Kortelę pildo gydantysis gydytojas ftiziatras ar gydytojas pulmonologas ir siunčia į Tuberkuliozės duomenų bazę (Vilnius, Antakalnio g. 77).

- Išgydytas** – DAV-TB ligonis, baigęs gydymo kursą pagal šalyje priimtą DAV-TB gydymo protokolą, šiai gydymo kategorijai bus priskirtas, jei:
 - mažiausiai 5 kartotiniai pasėlio tyrimai, atlikti paeiliui kas mėnesį, per paskutinius 12 mėnesių buvo neigiami;
 - paskutinį gydymo mėnesį pasėlio tyrimas buvo neigiamas ir nebuvo nei klinikinių, nei radiologinių ligos progresavimo požymių;
 - per paskutinius 11 gydymo mėnesių pasėliai buvo neigiami;
 - per paskutinius 12 mėnesių viename pasėlyje išaugo mažiau nei 10 TM kolonijų.

PASTABA. Po teigiamo pasėlio turi eiti mažiausiai 3 neigiami pasėliai (atlikti kas mėnesį).

- Gydymas baigtas** – ligonis, sergantis DAV-TB, gydymą baigė pagal šalyje priimtą DAV-TB gydymo protokolą, bet nepriskiriamas išgydyto ir nesėkmingo gydyto kategorijoms dėl bakteriologinių skreplių tyrimų trūkumo.
- Gydymas nutrauktas:**
 - DAV-TB ligonio, nutraukusio gydymą daugiau kaip po 2 arba daugiau paeiliui mėnesių, pasėlio tyrimo rezultatas teigiamas;
 - atsižvelgiama į dažnus trumpalaikius gydymo nutraukimus, trunkančius mažiau nei 2 mėnesius.
- Nesėkmingas gydymas:**
 - per paskutinius 12 mėnesių iš DAV-TB ligoniui atliktų daugiau nei 4 pasėlių tyrimų daugiau nei vienas teigiamas;
 - vienas iš paskutinių trijų DAV-TB ligoniui atliktų pasėlio tyrimų teigiamas;
 - DAV-TB ligonio pasėlio tyrimai nuolat išlieka teigiami ir gydytojai nusprendžia netęsti gydymo, atsižvelgdami į gydymo trukmę;
 - DAV-TB ligonį atsisakoma gydyti dėl vaistų netoleravimo.
- Mirė** – mirtis DAV-TB gydymo metu, nesvarbu priežastis.
- Ligonis išvyko iš** – DAV-TB sergantis ligonis išvyko iš Lietuvos į kitą šalį ir gydymo rezultatai nežinomi.
- Ligonis išvyko į** – DAV-TB sergantis ligonis išvyko tęsti gydymo į kitą Lietuvos rajoną, miestą. Čia reikėtų nurodyti konkretų Lietuvos miestą, rajoną, į kurį pacientas išvyko.

ATSPARIOS TUBERKULIOZĖS DIAGNOZAVIMAS

Svarbiausias atsparios tuberkuliozės diagnostikos kriterijus – atsparios vaistams tuberkuliozės mikobakterijų nustatymas. Dauginį atsparumą vaistams reikia įtarti, kai pagal standartinę schemą gydomam pacientui kartotinai randama TM, yra klinikinių ir radiologinių tuberkuliozės progresavimo požymių, nepaisant skiriamo standartinio gydymo, bendra paciento savijauta negerėja, išlieka karščiavimas, didėja rentgeniniai pokyčiai plaučiuose.

Laboratorinė atsparios TB diagnostika yra viena svarbiausių nustatant atsparios tuberkuliozės formas ir nulemianti tolesnę šios kategorijos ligonių gydymo stebėseną ir prognozę. Dauginis atsparumas vaistams nuo tuberkuliozės patvirtinamas atlikus TM jautrumo vaistams mėginį ir nustatius TM atsparumą izoniazidui ir rifampicinui. TM jautrumo vaistams mėginys atliekamas prieš pradėdant gydyti pacientus, kuriems diagnozuojama tuberkuliozė.

ATSPARIOS TUBERKULIOZĖS GYDYMAS

Atsparia tuberkulioze sergantys pacientai gydomi specializuotuose atsparios tuberkuliozės skyriuose. Pagrindinis tikslas – izoliuoti ligonį, kuris skiria atsparias tuberkuliozės mikobakterijas, neleisti plisti šiai infekcijai. Atsparia tuberkulioze sergantys ligoniai Lietuvoje gydomi Vilniaus tuberkuliozės ir infekcinių ligų universitetinės ligoninės, KMUK filialo Romainių tuberkuliozės ligoninės, Šiaulių tuberkuliozės ir plaučių ligų ligoninės bei Klaipėdos tuberkuliozės ligoninės atsparios tuberkuliozės skyriuose ir laisvės atėmimo vietų ligoninėje.

2007-09-17 d. LR SAM įsakymu Nr. 730 pratęsta valstybės apmokamo vaistams atsparios tuberkuliozės gydymo stacionare trukmė.

Sergant DAV tuberkulioze, intensyvi gydymo fazė prailginta iki 180 dienų. Jei bakteriologiniais tyrimais TM nustatomos po 180 dienų ir nėra galimybių užtikrinti ambulatorinio kontroliuojamo gydymo, gydymas stacionare gali būti pratęsiamas iki 24 mėn. gydytojų konsultacinės komisijos sprendimu, suderinus su Teritorine ligonių kasa (TLK).

Sergant atsparia vaistams tuberkulioze, intensyvi gydymo fazė – iki 90 dienų, jei bakteriologiniais tyrimais TM nustatoma po 90 d., intensyvi fazė gali būti pratęsiama dar 30 d. gydytojų konsultacinės komisijos sprendimu, suderinus su Teritorine ligonių kasa. Tuo siekiama apsaugoti šalies gyventojus nuo atsparios DAV tuberkuliozės plitimo ir užtikrinti nepertraukiamą šia liga

sergančių ligonių sveikatos priežiūrą.

Gydant sergančiuosius atspariomis tuberkuliozės formomis, ypač DAV tuberkulioze, specializuotuose atsparios tuberkuliozės skyriuose būtina įvertinti ir užtikrinti tris pagrindines sąlygas:

- tinkamai apsaugoti personalą;
- izoliuoti ligonius;
- taikyti reikiamą gydymo režimą, kontroliuojamą gydymą.

Sergančiam atsparia tuberkulioze ligoniui taikomas individualus gydymo režimas, priklausomai nuo tuberkuliozės mikobakterijų jautrumo, skiriami rezerviniai antros eilės preparatai. Šie preparatai neįeina į pagrindinę standartinių preparatų nuo tuberkuliozės grupę, kuriai priklauso rifampicinas (R), streptomocinas (S), etambutolis (E), pirazinamidas (Z) ir izoniazidas (H). Rezerviniai preparatai yra daug brangesni, mažiau efektyvūs, sukelia daugiau šalutinių toksinių reakcijų nei standartiniai pirmos eilės preparatai. Gydymas rezerviniais antros eilės vaistais nuo tuberkuliozės turi būti itin atsakingas, kad tuberkuliozė nepereitų į nepagydomą formą.

Nustačius atsparią tuberkuliozė, svarbu ligonį stebėti visą gydymo laikotarpį, todėl būtinas:

- klinikinis ligonio ištyrimas prieš pradėdant gydymą;
- gydymo režimo nustatymas;
- gydymo veiksmingumo stebėjimas;
- kontroliuojamo gydymo užtikrinimas;
- šalutinių reakcijų, sukeltų vaistų nuo tuberkuliozės gydymas;
- simptominis gydymas.

Pradedant gydyti atsparią tuberkuliozė, būtina skirti tris, keturis ar penkis preparatus, kuriems TM yra jautrios, tai yra parenkami tie preparatai, kurių ligonis anksčiau nevertėjo. Rekomenduojama skirti injekcinės formos preparatus aminoglikozidą ir pirazinamidą (kad ir vartotus anksčiau), kadangi atsparumas jiems mažai tikėtinas. Šis vaistų derinys pasižymi stipriu bakteriocidiniu aktyvumu. Kai bakterioskopiniai skreplių tyrimų rezultatai tampa neigiami, galima atsisakyti vieno ar kelių silpniau veikiančių preparatų, provokuojančių šalutines reakcijas. Nesvarbu, kokia gydymo antituberkulioziniais preparatais schema taikoma, ligonis vaistus turi gerti kasdien kontroliuojamas medicinos personalo.

Atspariai tuberkuliozei gydyti taikomi 2 pagrindiniai režimai: empirinis ir individualus.

Gydymo režimo parinkimą lemia turimi antros eilės vaistai nuo tuberkuliozės, TM jautrumo I ir II eilės preparatams tyrimo rezultatai, atsparumo vaistams laipsnis vietovėje ir patirtis gydant II eilės preparatais. Privalomos gydymo režimų taikymo taisyklės:

- gydymo schemoje turi būti ne mažiau

1 lentelė. VAISTAI, VARTOJAMI ATSPARIAI TUBERKULIOZEI GYDYTI

Vaistai	Kūno svoris			
	< 33 kg	33-50 kg	51-70 kg	> 70 kg
I GRUPĖ. I EILĖS GERIAMIEJI VAISTAI				
Izoniazidas (H) (100, 300 mg)	4-6 mg/kg per d. arba 8-12 mg 3 x sav.	200-300 mg 450-600 mg 3 x sav.	300 mg 600 mg 3 x sav.	300 mg 600 mg 3 x sav.
Rifampicinas (R) (150, 300 mg)	10-20 mg/kg per d.	450-600 mg	600 mg	600 mg
Etambutolis (E) (100, 400 mg)	25 mg/kg per d.	800-1200 mg	1200-1600 mg	1600-2000 mg
Pirazinamidai (500 mg)	30-40 mg/kg per d.	1000-1750 mg	1750-2000 mg	2000-2500 mg
2 GRUPĖ. INJEKCIJINIAI VAISTAI				
Streptomocinas (S) (1 g)	15-20 mg/kg per d.	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Kanamocinas (Km) (1 g)	15-20 mg/kg per d.	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Amikacinas (Am) (1 g)	15-20 mg/kg per d.	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Kapreomicinas (Cm) (1 g)	15-20 mg/kg per d.	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
3 GRUPĖ. FLUORCHINOLONAI				
Ciprofloksacinas (Cfx) (250, 500, 750 mg) dienai	20-30 mg/kg	1500 mg	1500 mg	1500 mg
Ofloksacinas (Ofx) 200, 300, 400 mg)	gydant MDR-TB įprastinė dozė 800 mg	800 mg	800 mg	800-1000 mg
Levofloksacinas (Lfx) (250, 500 mg)	gydant MDR-TB įprastinė dozė 750 mg	750 mg	750 mg	750-1000 mg
Moksifloksacinas (Mfx) 400 mg	gydant MDR-TB 400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
Gatifloksacinas (Gfx)	gydant MDR-TB įprastinė dozė 400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
4 GRUPĖ: GERIAMIEJI BAKTERIOSTATINIAI II EILĖS VAISTAI				
Etionamidai (Eto) 250 mg/kg	15-20 mg/kg per d.	500 mg	750 mg	750-1000 mg
Protionamidai (Pto) 250 mg)	15-20 mg/kg per d.	500 mg	750 mg	750-1000 mg
Cikloserinas (Cs) (250 mg)	15-20 mg/kg per d.	500 mg	750 mg	750-1000 mg
Terizidonai (Trd) (300 mg)	15-20 mg/kg per d.	600 mg	600 mg	900 mg
Paraaminosalicilinė rūgštis (PAS)	150 mg/kg per d.	8 g	8 g	8 g
5 GRUPĖ. Gali būti vartojami tuberkuliozei gydyti, bet nėra rekomenduojami PSO įprastiniam DR TB gydymui				
Makrolidai – klaritromicinas, azitromicinas				
Oksazolidonas – linezolidas				
Penicilinas su β laktamazės inhibitoriais – amoksicilinas/klavulano rūgštis				
Riminofenazina – klofaziminas				

kaip keturi preparatai, kurių efektyvumas patvirtintas arba spėjamas;

- preparatai turi būti vartojami ne mažiau kaip 6 dienas per savaitę;
- dozės skiriamos atsižvelgiant į ligonio svorį;
- vienas preparatas turi būti injekcinis (aminoglikozidas ar kapreomicinas) ne mažiau kaip 6 savaites;
- gydymo kursas – 18–24 mėn.;
- visą laiką gydymas turi būti griežtai kontroliuojamas.

Empirinis gydymo režimas

Empirinis gydymo režimas skiriamas tiems pacientams, kurių jautrumo vaistams tyrimo rezultatų dar nėra gauta. Daugumos tyrimų rezultatų tenka laukti keletą mėnesių, todėl empirinį gydymo režimą rekomenduojama skirti iki tiriant jautrumą, kad būtų išvengta ligos progresavimo ir tuberkuliozės mikobakterijų padermių, atsparių keletui vaistų, plitimo. Gavus jautrumo vaistams rezultatus, empirinis gydymo režimas gali

būti pakeistas individualiu.

Empirinio gydymo režimą rekomenduojama skirti ligoniams, kuriems yra didelė DAV-TB rizika. 2 lentelėje pateikti empirinio gydymo režimo pavyzdžiai.

Individualus gydymo režimas

Individualus gydymo režimas skiriamas įvertinus TM jautrumą vaistams. Numatant individualų gydymo režimą būtina:

- gydymo planą aptarti konsiliume;
- skirti pačių stipriausių vaistų, kuriems išlikęs TM jautrumas;
- skirti vaistus maksimaliomis dozėmis;
- gydymą pradėti šešių ar septynių vaistų deriniu;
- niekada nepridėti vaistų po vieną.

DAV-TB gydymo protokolas

1. Gydymo kursas – 24 mėn.
2. Jei procesas plaučiuose ribotas, gautas ankstyvas abaciliariškumas – 18 mėn.
3. Intensyvi fazė – 6 mėn. arba iki pasėlio konversijos.
4. Tęsimas fazė – 18 mėn. po pasėlio

konversijos, gydant 4 geriamaisiais vaistus nuo tuberkuliozės.

Gydant atsparią tuberkuliozę, labai svarbu gydymo efektyvumo stebėseną.

Ligoniai, sergantys atsparių formų tuberkulioze, dažnai pažeidžia gydymo režimą ir nutraukia gydymą. 4 lentelėje patariama, kaip elgtis, jei ligonis nutraukia gydymą.

Pabaigus gydymą, pacientas mažiau siai 2 metus turi būti gydytojų aktyviai stebimas. Reguliariai tiriama, ar skrepliuose nėra TM: kas 3 mėn. pirmaisiais metais nuo gydymo pabaigos ir kas 6 mėn. antraisiais. Rekomenduojama, kad 6-ą, 12-ą ir 24-ą mėn. pacientą apžiūrėtų gydytojas.

Chirurginio gydymo galimybės – operuojama tais atvejais, kai yra ribotas destruktijos procesas, TM yra dar jautrios dviem ar trimis preparatams, kompensuota kvėpavimo funkcija. Operuojama po 2 intensyvaus gydymo mėnesių, po to tęsiamas palaikomasis gydymas 18 mėn.

2 lentelė. EMPIRINIO GYDYMO REŽIMO SCHEMA

Registracijos kategorija	Gydymo režimas
1. Gydymo nesėkmė (buvo gydyta pagal I GK) DAV-TB tikimybė nėra didelė	H, R, E, Z, S (Km), PQ, Pt arba Cs
2. Gydymo nesėkmė (buvo gydyta pagal I GK) DAV- TB tikimybė didelė	E, Z, S (Km), PQ, Pt, Cs (jei atsparumas vietovėje didelis, PQ, Pt, galima pridėti PAS)
3. Lėtinė tuberkuliozė (daug kartų buvo gydyta pagal I ir II GK)	Z, S, PQ, Pt, Cs, PAS, jei atsparumas vietovėje PQ ir Pt didelis, pridedama amox/clav
4. Susirgę asmenys, kontaktavę su žinomu DAV-TB ligoniu	Jei kontaktinio asmens DAV-TB jautrumo vaistams duomenys žinomi, empirinis režimas skiriamas atsižvelgiant į juos

3 lentelė. GYDYMO REŽIMAI, KAI TM ATSPARIOS VIENAM AR KELIEMS VAISTAMS

TM atsparios	Numatomas gydymo režimas	Minimali gydymo trukmė (mėn.)	Pastabos
H (± S)	R, Z ir E	6–9	Pridėti fluorochinolonų kliniškai labai sunkios TB atveju
H ir Z	R, E ir fluorochinolonai	9–12	Rekomenduojama ilgesnė gydymo trukmė esant sunkiai TB
H ir E	R, Z ir fluorochinolonai	9–12	Rekomenduojama ilgesnė gydymo trukmė esant sunkiai TB
R	H, E, fluorochinolonai + Z mažiausiai 2 mėn.	12–18	Esant sunkiai TB rekomenduojami injekciniai vaistai
R ir E (± S)	H, Z, fluorochinolonai+ injekciniai vaistai mažiausiai 2–3 pirmuosius mėn.	18	Sunkios TB atveju injekcinius vaistus skirti 6 mėn.
R ir Z (± S)	R, fluorochinolonai+ injekciniai vaistai mažiausiai 2–3 pirmuosius mėn.	18	Sunkios TB atveju injekcinius vaistus skirti 6 mėn.
H, E, Z (± S)	R, vaistai + injekciniai fluorochinolonai + geriamieji II eilės vaistai pirmuosius 2–3 mėn.	18	Sunkios TB atveju injekcinius vaistus skirti 6 mėn.

TB GYDYMO SVARBA

Kuo daugiau yra ligonių, skiriančių atsparias vaistams TM, tuo didesnė rizika jomis užsikrėsti sveikiems žmonėms ir atsirasti naujiems pirminio atsparumo atvejams.

Lietuvoje situacija itin sudėtinga, kadangi dauginis atsparumas vaistams anksčiau negydytų ligonių grupėje sudaro 9,28 proc. (2006 m. duomenimis). Vienintelis kelias apsaugoti visuomenę nuo grėsmingo DAV-TB užkrato – tinkamas, kontroliuojamas tuberkuliozės gydymas. Jei užtikrinti kontroliuojamo gydymo neįmanoma (alkoholizmas, nuolatinis gydymo nutraukėjimas), būtina ligonį izoliuoti ir gydyti priverstinai Alytaus tuberkuliozės ligoninėje. Su DAV-TB ligoniais kontaktavę asmenys turi būti profilaktiškai tikrinami, tinkamai ir išsamiai informuojami apie tuberkuliozė, bet nėra sutarta, ar reikia chemoprofilaktinio gydymo. Prioritetinis uždavinys – užkirsti kelią DAV-TB atvejams, o ne gydyti ligonį, sergantį polirezistentinės formos tuberkulioze.

4 lentelė. GYDYMO REŽIMAI, KAI TM ATSPARIOS VIENAM AR KELIEMS VAISTAMS

Gydymo trukmė iki jo nutraukimo	Paskutinio iki gydymo nutraukimo atlikto pasėlio, skirto nustatyti, ar nėra TM, ar tepinėlio, atlikto prieš pradedant vėl gydyti, rezultatas	Gydymas
Trumpiau kaip 3 mėn.	Teigiamas ar neigiamas	Visus pacientus gydyti iš naujo, atsižvelgiant į ankstesnio JVT rezultatus
Tarp 3 mėn. ir 12 mėn.	Teigiamas	Gydymą tęsti. Jei manoma, kad TM yra atsparios vaistams, skirti naują gydymo schemą. Visais atvejais atlikti naują JVT. Gavus jo rezultatus, jei būtina, keisti gydymo schemą
	Neigiamas	Tęsti gydymą tol, kol bus gauti neigiami dviejų pasėlių tiriant, ar nėra TM, rezultatai. Visus pacientus gydyti mažiausiai 24 mėn., skaičiuojant nuo pirmojo neigiamo tyrimo rezultato datos
Ilgiau kaip 12 mėn.	Teigiamas	Atlikti JVT ir pradėti visiškai naują gydymo kursą
	Neigiamas	Tęsti gydymą

GYDYMO EFEKTYVUMO STEBĖSENA

Priemonė	Laikas
Klinikinis stebėjimas: nusiskundimai, simptomai	Kasdien
Ligonio kūno svorio nustatymas	Kas mėnesį
Klinikiniai tyrimai, kol stabilizuosis procesas (kraujo tyrimai, kepenų, inkstų veikla)	Kas mėnesį
Mikrobiologiniai skreplių tyrimai (mikroskopija, pasėliai)	Intensyvi fazė – kas mėnesį; tęsimo fazė – kartą per 3 mėn.
Krūtinės ląstos rentgeninis tyrimas	3 mėn. vieną kartą per mėnesį iki abaciliariškumo, po to – kas 6 mėn.
Vaistų šalutinio poveikio įvertinimas	Kasdien
Gydymo vykdymo kontrolė	Kasdien

TUBERCULOSIS TODAY

VIDA BUTKUVIENĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMUNOLOGY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: World TB day, changes of morbidity, MDR-TB.

Summary. German doctor R.Koch had founded mycobacterium tuberculosis in 1882. There was a long way of humankind in the diagnostics and treatment of TB. Streptomycin was the first antituberculous drug founded in 1944. WHO declared tuberculosis as a worldwide problem, TB control as a priority action, DOTS strategy as the most effective measure of TB control. Irregular drug using, treatment interruption were the reasons of developing of MDR – TB. Appropriate strategy of treatment becomes very actual in decreasing of MDR-TB.

LITERATŪRA

- Naudžiūnas A., Sakalauskas R. Kvėpavimo sistemos tuberkuliozė. Mokymo knyga. Kauno medicinos universitetas. Kaunas, 2001.
- WORLD Health organisation, the European Health Report 2002. WHO regional publications. Europens series No 97
- Čaplinskas S., Davidavičienė E. ir bendr. Dvejopos tuberkuliozės ir ŽIV infekcijos priežiūra ir gydymas. Mokomoji metodinė medžiaga. Vilnius, 2008.

Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje (iš viso 10).

Inhaliuojamųjų bronchodilatatorių poveikio ventiliacinei plaučių funkcijai ypatumai sergant lėtine obstrukcine plaučių liga

Doc. dr. Alfredas Bagdonas

VĮ Kauno Raudonojo Kryžiaus klinikinė ligoninė

Reikšminiai žodžiai: lėtine obstrukcinė plaučių liga, ventiliacinė plaučių funkcija, inhaliuojamieji bronchodilatatoriai.

Santrauka. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) patogenezės tyrimai rodo, jog persistuojančio smulkiųjų kvėpavimo takų ir plaučių parenchimos uždegimo sąlygojami struktūriniai pokyčiai lemia specifinių plaučių mechaninių savybių ir savito bronchų obstrukcijos mechanizmo atsiradimą. Dėl smulkiųjų kvėpavimo takų fibrozės ir jų stabilumą palaikančių plaučių parenchimos jungčių destrukcijos, kvėpavimo takai praranda gebėjimą atsispirti didėjančiam intratorakaliniam slėgiui ir iškvėpimo metu subliūkšta. Dėl šio reiškinio, kitaip vadinamo ekspiraciniu smulkiųjų bronchų kolapsu, labai sumažėja iškvėpimo oro srovė. Šis obstrukcijos mechanizmas itin būdingas sergant sunkia ir labai sunkia LOPL. Dėl šių pokyčių ramaus kvėpavimo ir ypač fizinio krūvio metu pasireiškia vadinamieji oro spąstai, kai dėl ribotos iškvėpimo oro srovės nepakanka laiko iškvėpti viso oro iš plaučių, dėl to padidėja oro tūris, liekantis plaučiuose iškvėpimo pabaigoje, t. y. atsiranda plaučių hiperinfliacija. Inhaliuojamųjų bronchodilatatorių (IB) poveikis ventiliacinei plaučių funkcijai pasireiškia šiais ypatumais: nors iškvėpimo oro srovė lieka ribota, dėl poveikio kvėpavimo takų lygiųjų raumenų tonusui, pasipriešinimui, neuromechaniniam plaučių išsiplėtimui bei kvėpuojamiesiems raumenims ženkliai padidėja galinis iškvėpimo oro tūris savaiminio kvėpavimo bei fizinio krūvio metu, todėl sumažėja plaučių hiperinfliacija. Ši farmakologinė plaučių tūrių redukcija po bronchodilatatoriaus inhaliacijos nesant FEV₁ pokyčių labai būdinga sergantiems sunkesne LOPL. Kadangi FEV₁ nustatomas forsuoto iškvėpimo mėginiumi, padidėjęs ekspiracinis smulkiųjų bronchų kolapsas maskuoja bronchų lygiųjų raumenų tonuso ir laidumo pokytį po bronchodilatatoriaus inhaliacijos. Plaučių tūrio rodikliai, ypač IC, kadangi jai išmatuoti nebūtina kūno pletizmografija, parodo tikrą IB poveikį oro spąstams ir plaučių tūrio struktūrai, tuo tarpu FEV₁ nėra informatyvus rodiklis vertinti IB poveikio efektyvumą sergantiems LOPL. Ilgalaike ir efektyvi LOPL simptomų ir plaučių hiperinfliacijos kontrolė pasiekama vartojant ilgai veikiančius IB, ypač tiotropį, bei ilgai veikiančių IB ir inhaliuojamųjų gliukokortikoidų sudėtinius preparatus.

Nustatyta, jog neurohumoraliniam bronchų lygiųjų raumenų tonuso reguliavimui didžiausią įtaką daro parasimpatinė (*n. vagus*) sistema, kurios cholinerginių nervų skaidulos baigiasi intramuraliniais ganglijais, besidriekiančiais nuo plaučių šaknų iki smulkiųjų bronchų. Šie nervai inervuoja ir epitelio taurines ląsteles bei pogleivio liaukas. Jų stimuliavimas sukelia acetilcholino atsipalaidavimą, kuris aktyvina kvėpavimo takų lygiųjų raumenų ląstelių ir pogleivio liaukų muskarininius receptorius. Dėl to padidėja lygiųjų raumenų tonusas bei sekreto iš pogleivio liaukų išsiskyrimas į bronchų spin-

dį. Be neurogeninio reguliacijos būdo svarbų vaidmenį atlieka ir kiti receptoriai, kurių gausu lygiųjų raumenų ir epitelio ląstelėse, pogleivio liaukose, mastocituose, neutrofiluose ir kitose ląstelėse. Iš jų svarbiausi beta 2 adrenoreceptoriai. Nustatyta, jog sergant lėtine obstrukcine plaučių liga bei astma padidėja ne tik cholinerginis tonusas, bet ir padaugėja įvairių uždegimo mediatorių. Šiuo metu identifikuota per 20 mediatorių, kurie, tiesiogiai veikdami lygiųjų raumenų ląsteles, sukelia bronchų spazmą, pogleivio liaukas ir taurines ląsteles – hipersekreciją, virpamojo epitelio ląsteles –

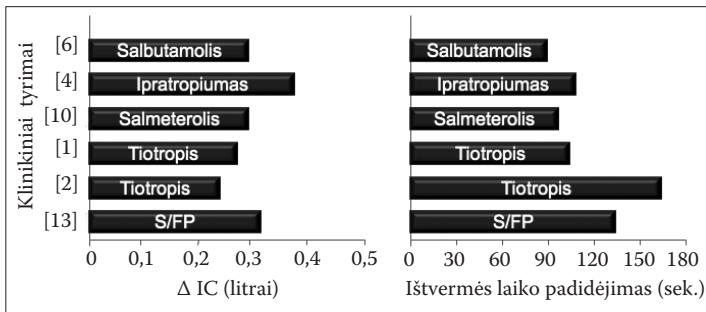
blakstienėlių pažeidimą ir funkcijos sutrikimą bei gali sužadinti kvėpavimo takų ir plaučių parenchimos remodeliavimosi procesus. Sergant astma, bronchų laidumo sutrikimą dažniausiai sąlygoja bronchų spazmas ir kvėpavimo takų gleivinės edema, o sergant LOPL, šie obstrukcijos sindromo mechanizmai nėra pagrindiniai ir vieninteliai. Be to, vertėtų prisiminti, jog stambiųjų kvėpavimo takų sienelėje imtinai iki skiltelinių bronchų yra hialininės kremzlės žiedai, kurie palaiko jų spindžio stabilumą. Kadangi lygiųjų raumenų skaidulų sluoksnis čia menkas, jų susitraukimas negali reikšmingiau susiaurinti spindžio, taigi vyraujantis obstrukcijos mechanizmas yra sekreto sankaupos spindyje, trachėjos ir stambesniųjų bronchų diskinezija dėl membraninės dalies prolapsa arba spaudimas iš išorės. Smulkesniųjų kvėpavimo takų sienelėje (žemiau 7 bronchų generacijos) hialininės kremzlės žiedai išnyksta, ir jų spindžio funkcinį stabilumą palaiko gausus sienelėje esančių elastinių skaidulų, storesnis lygiųjų raumenų sluoksnis bei prie išorinės kvėpavimo takų sienelės prisitvirtinūsios „atitempiančios“ plaučių parenchimos struktūros, kurių dėka net forsuito iškvėpimo metu ženkliai padidėjus intrapleuriniam slėgiui smulkieji kvėpavimo takai nesuspaudžiami. Šiose bronchų generacijose sergant lėtinėmis obstrukcinėmis plaučių ligomis bronchų laidumo sutrikimą ir ypač iškvėpimo srovės sumažėjimą lemia ne tik bronchų spazmas, gleivinės edema ar hipersekrecija, bet ir negrįžtami struktūriniai kvėpavimo takų bei plaučių parenchimos pokyčiai.

Pastarųjų metų LOPL patogenezės tyrimai rodo, jog persistuojančio smulkiųjų kvėpavimo takų ir plaučių parenchimos uždegimo sąlygojami struktūriniai pokyčiai lemia specifinių plaučių mechaninių savybių ir savito bronchų obstrukcijos mechanizmo atsiradimą. Dėl smulkiųjų kvėpavimo takų fibrozės ir jų stabilumą palaikančių plaučių parenchimos jungčių destrukcijos, kvėpavimo takai praranda gebėjimą atsispirti didėjančiam intratorakaliniam slėgiui ir iškvėpimo metu subliūkšta. Dėl šio reiškinio, kitaip vadinamo ekspiraciniu smulkiųjų bronchų kolapsu, labai sumažėja iškvėpiamo oro srovė. Šis obstrukcijos mechanizmas itin būdingas sergant sunkia ir labai sunkia LOPL. Dėl šių pokyčių ramaus kvėpavimo ir ypač fizinio krūvio metu pasireiškia vadinamieji oro spąstai, kai dėl ribotos iškvėpiamo oro srovės nepakanka laiko visiškai iškvėpti oro iš plaučių, dėl to padidėja oro tūris, liekantis plaučiuose spontaneo iškvėpimo pabaigoje, t. y. atsiranda plaučių hiperinfliacija. Esant bet kokios kilmės ventilacinio poreikio padidėjimui, ryškėja ir oro spąstai, sąlygojantys sparčiai didėjančią dinaminę hiperinfliaciją ir progresuojantį dusulį. Šie patologiniai kvėpavimo takų ir mechaninių plaučių savybių pokyčiai lemia ženklus plaučių tūrio struktūros pokyčius. Nors dažnai vartojamas terminas „statinė plaučių tūrio struktūra“ skatina mus manyti, jog plaučių tūriai yra statiški, t. y. nekintantys, o iškvėpiamo oro srovė turi maksimalią ribą, sergant LOPL taip nėra: pagrindiniai plaučių tūrio struktūros rodikliai – įkvėpimo talpa (IC) bei funkcinė liekamoji plaučių talpa (FRC) per dieną

nuolat kinta pagal paciento fizinį aktyvumą ir bronchus plečiančių vaistų vartojimą. Taigi vienas iš pagrindinių šiuolaikinio LOPL gydymo tikslų – išvengti ar sumažinti paciento kasdienės veiklos sąlygojamus plaučių tūrio struktūros kitimus – dinaminę hiperinfliaciją.

Nepaisant pažangos tyrinėjant LOPL uždegimo mechanizmus, inhaliuojamieji bronchodilatatoriai (IB) išlieka LOPL simptominio gydymo pagrindas. Jų skiriama pagal poreikį siekiant palengvinti epizodinius ar nuolatinius simptomus arba reguliariai – simptomų kontrolei ar prevencijai. LOPL gydymui vartojami greitai ir ilgai veikiančios inhaliuojamieji beta 2 agonistai, trumpai ir ilgai veikiančios anticholinerginiai vaistai bei jų deriniai. Be pagrindinio bronchų spazmą atpalaiduojančio poveikio IB pasižymi ir kitu bronchų laidumą gerinančiu poveikiu. Inhaliuojamieji anticholinerginiai vaistai slopina gleivių sekreciją ir gali sumažinti į bronchų spindį išskiriamo sekreto kiekį. Neseniai įrodyta, jog gydant ilgai veikiančiu anticholinerginiu vaistu tiotropiumu pavyksta ne tik ženkliai atpalaiduoti lygiųjų raumenų spazmą, bet ilgainiui sumažinti ir bazinį lygiųjų raumenų tonusą, kuris, sergant LOPL, būna padidėjęs. Viename iš neseniai atliktų klinikinių tyrimų nustatyta, jog tiotropis patikimai sumažino ir kvėpavimo raumenų pertempimą bei nuovargį. Inhaliuojamieji beta 2 agonistai pagerina mukociliarinį klirensą, sumažina bronchų gleivinės paburkimą, slopina neutrofilų ir eozinofilų kaupimąsi bronchų gleivinėje.

Tradiciskai IB poveikio pobūdis ir efektyvumas vertinamas atliekant kvėpavimo funkcijos tyrimą. Spirometrija, kaip geriausiai standartizuotas, objektyvus ir plačiai prieinamas tyrimo metodas, laikomas „auksiniu standartu“ nustatant LOPL diagnozę bei ligos sunkumą. Iki šiol bronchų obstrukcijos laipsniui, jos grįžtamumui, gydymo efektyvumui bei ligos prognozei įvertinti yra taikomas forsuito iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę (FEV_1) tyrimas. Žinoma, jog šis rodiklis gana tiksliai atspindi iškvėpiamo oro srovės pokyčius po IB sergant astma. Tačiau gydant IB LOPL sergančius ligonius, FEV_1 dažniausiai patikimai nepadidėja, nors simptomai (dusulys, fizinio krūvio toleravimas) reikšmingai pagerėja. Be to, pastebėta, kad esant sunkiai LOPL dėl ryškesnio ekspiracinio smulkiųjų bronchų kolapso pagrindinis bronchų obstrukcijos rodmuo FEV_1/FVC po bronchodilatatoriaus inhaliacijos gali netgi sumažėti. P. Barnes duomenimis, tik apie 10 proc. LOPL ligonių nustatomas didesnis nei 12 proc. obstrukcijos grįžtamumas vertinant FEV_1 pokyčius. Dar prieš 10 metų D. E. O'Donnell nustatė, jog sergant LOPL po ipratropiumo bromido inhaliacijos gerokai padidėjo įkvėpimo talpa, patikimai sumažėjo liekamas plaučių tūris (RV) bei funkcinė liekamoji plaučių talpa, tačiau FEV_1 patikimai nepakito. Ši ventilacinė plaučių funkcijos pagerėjimą po bronchodilatatoriaus inhaliacijos D. E. O'Donnell pavadino „farmakologine plaučių hiperinfliacijos redukcija“. Tolesniais darbais jis nustatė, jog IB ženkliai sumažina dinaminę plaučių hiperinfliaciją bei atitolina oro spąstų pasireiškimą fizinio krūvio metu, dėl to pagerėja fizinio krūvio toleravimas,



Pav. ĮKVĖPIMO TALPOS (IC) RAMYBĖJE IR FIZINIO KRŪVIO IŠTVERMĖS POKYTIS GYDANT LOPL LIGONIUS INHALIUOJAMAJAIS BRONCHODILATORIAIS (KLINIKINIŲ TYRIMŲ DUOMENYS)

sumažėja dusulys. Ryšys tarp fizinio pajėgumo padidėjimo, dusulio sumažėjimo ir FEV₁ kitimo buvo menkas arba jo nenustatyta, o IC padidėjimas po bronchodilatatoriaus tiek ramybės, tiek fizinio krūvio metu, glaudžiai siejosi su fizinio pajėgumo padidėjimu bei dusulio sumažėjimu. Kituose klinikiuose tyrimuose taip pat nustatyta, jog sergant vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL IC padidėjimas po bronchodilatatoriaus inhaliacijos ramybės glaudžiai susijęs su kvėpuojamojo tūrio ir deguonies suvartojimo padidėjimu fizinio krūvio metu, dusulio sumažėjimu ir ištvermės laiko padidėjimu pastovaus veloergometrinio krūvio metu.

Taigi IB poveikis ventilicinei plaučių funkcijai pasireiškia šiais ypatumais: nors iškvėpamo oro srovė lieka ribota, dėl poveikio kvėpavimo takų lygiųjų raumenų tonusui, pasipriešinimui, neuromechaniniam plaučių išsiplėtimui bei kvėpuojamiesiems raumenims ženkliai padidėja galinis iškvėpamo oro tūris savaiminio kvėpavimo bei fizinio krūvio metu, todėl sumažėja plaučių hiperinflacija. Ši plaučių tūrių (TLC, FRC, RV) redukcija po bronchodilatatoriaus inhaliacijos nesant FEV₁ pokyčių, labai būdinga sergant sunkesne LOPL. Kadangi FEV₁ nustatomas forsuoto iškvėpimo mėginio, padidėjęs ekspiracinis smulkiųjų bronchų kolapsas maskuoja bronchų lygiųjų raumenų tonuso ir laidumo pokytį po bronchodilatatoriaus inhaliacijos.

Plaučių tūrio rodikliai, ypač IC, kadangi jai išmatuoti nebūtina kūno pletizmografija, parodo tikrą IB poveikį oro spąstams ir plaučių tūrio struktūrai, tuo tarpu FEV₁ nėra informatyvus rodiklis vertinti IB poveikio efektyvumą LOPL atvejais.

Nors visi IB veikia panašiai, atskirų vaistų klasių efektyvumas skiriasi. Klinikiniais tyrimais nustatyta (pav.), jog po trumpai veikiančių IB inhaliacijos IC smarkiai padidėja, bet šis efektas trumpalaikis. Tuo tarpu ilgai veikiančios IB pasižymi ilgalaikė hiperinflacijos redukcija, geriau kontroliuoja LOPL simptomus. Atliekant pastovaus veloergometrinio krūvio (iki 60–75 proc. maksimalaus) mėginį po gydymo IB, nustatyta, jog patikimai padidėjo ištvermės laikas, sumažėjo dusulys krūvio metu (pav.). Vartojant kartu ilgai veikiančią beta 2 agonistą ir tiotropį pasireiškia papildomas poveikis plaučių tūrių defliacijai. Be to, nustatyta, jog vartojant salmeterolio/flutikazono propionato (S/FP) sudėtinį preparatą labiau padidėja IC ir fizinio krūvio toleravimas nei gydant vien salmeteroliu. Taigi ilgalaikė ir efektyvi LOPL simptomų ir plaučių hiperinflacijos kontrolė pasiekama vartojant ilgai veikiančius IB,

ypač tiotropį, bei ilgai veikiančių IB ir inhaliuojamųjų gliukokortikoidų sudėtinius preparatus.

Ventilacinės plaučių funkcijos ir simptomų pagerėjimą gydant IB lemia jų poveikis kvėpavimo takų pasipriešinimui ir plaučių ventilacinės funkcijos neuromechaninėms savybėms.

INHALED BRONCHODILATOR EFFECT PECULIARITIES ON VENTILATORY LUNG FUNCTION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

ALFREDAS BAGDONAS
KAUNAS RED CROSS CLINICAL HOSPITAL

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease, ventilatory lung function, inhaled bronchodilator therapy.

Summary. Inhaled bronchodilator therapy is the first option in improving lung function, dyspnoea and exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Most of the studies have showed that airway obstruction in COPD is irreversible. Now it is known that despite present slight changes in traditional spirometry, bronchodilator therapy contributes to a significant decrease of lung hyperinflation. Inhaled bronchodilator therapy facilitates lung emptying and reduces air trapping. The successive improvement in inspiratory muscle function and neuromechanical coupling of the respiratory system contribute to dyspnoea relief. This pharmacological lung volume reduction can occur in the absence of change in FEV₁, particularly in advanced COPD. Optimal control of COPD symptoms is achieved by using long-acting inhaled bronchodilators and combination therapy of inhaled corticosteroids and long-acting β₂-agonists.

LITERATŪRA

- 0'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23:832-840.
- Maltais F, Hamilton A, Marciniuk D, et al. Improvements in symptom-limited exercise performance over eight hours with once-daily tiotropium inpatients with COPD. *Chest* 2005; 128:1168-1178.
- 0'Donnell DE, Hamilton AL, Webb KA. Sensory-mechanical relationships during high intensity, constant-work-rate exercise in COPD. *J Appl Physiol* 2006; 101:1025-1035.
- 0'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:524-549.
- Newton M, 0'Donnell DE, Forkert L. Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of patients with severe hyperinflation. *Chest* 2002; 121:1042-1050.
- Tantucci C, Duguet A, Similowski T, Zelter M, Derenne OP, Milic-Emili J. Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1998; 12: 799-804.
- Celli B, ZuWallack R, Wang S, Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest* 2003; 124:1743-1748.
- 0'Donnell DE, Forkert L, Webb KA. Evaluation of bronchodilator responses in patients with "irreversible emphysema". *Eur Respir J* 2001; 18:914-920.
- Peters MM, Webb KA, 0'Donnell DE. Combined physiological effects of bronchodilators and hyperoxia on exertional dyspnoea in normoxic COPD. *Thorax* 2006; 61:559-567.
- 0'Donnell DE, Voduc N, Fitzpatrick M, Webb KA. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 24:86-94.
- Belman MJ, Botnick WC, Shin JW. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:967-975.
- Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1988; 297:1506-1510.
- 0'Donnell DE, Sciruba F, Celli B, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006; 130: 647-656.
- van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006; 129:509-517.

Uždegimo ir gydymo įtaka lėtinės obstrukcinės plaučių ligos progresavimui

Doc. dr. Kęstutis Malakauskas

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga, ligos progresavimas, uždegimas, inhaliuojamieji gliukokortikoidai, ilgai veikiančys β_2 agonistai.

Santrauka. Per pastarąjį dešimtmetį geriau suvokus lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) patogenezę, LOPL imta laikyti daugiakomponente liga, kuriai būdingi struktūriniai ir funkciniai ne tik plaučių, bet ir sisteminiai pokyčiai. Tačiau universalių, visapusiškai paaiškinančių LOPL išsivystymo ir progresavimo mechanizmų kilmė nėra iki galo aiški. Daugybės tyrimų duomenys leidžia teigti, kad kvėpavimo takų ir sisteminis uždegimas – labai svarbus LOPL patogenezės komponentas, mat skatina sparčiau blogėti plaučių funkciją, dažnina ligos paūmėjimus, pablogina sveikatos būklę, sukelia gretutines ligas, kaip antai širdies ir kraujagyslių ligos, osteoporozė, raumenų atrofija. Geresnis LOPL mechanizmų supratimas skatina ieškoti, kurti bei taikyti efektyvų gydymą, kurio vienas iš tikslų – slopinti uždegimą.

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – pagrindinė iš lėtinių neinfekcinių kvėpavimo sistemos ligų, lemianti didelį sergamumą ir mirtingumą, ekonomines išlaidas pasaulyje. LOPL išsivystyti didelės reikšmės turi profilaktikos priemonės, o ankstyva jų diagnostika bei efektyvaus gydymo taikymas naudingas ne tik medicininiu, bet ir ekonominiu požiūriu. Šiuo metu LOPL pasaulyje yra ketvirta pagrindinė mirtingumo priežastis. Deja, numatomas tolesnis LOPL paplitimo ir mirtingumo nuo jos didėjimas. Iki 2020 m. LOPL gali lemti daugiau kaip 6 milijonus mirties atvejų pasaulyje per metus ir būti trečioji pagrindinė priežastis mirčių struktūroje. Prognozuojama, kad sergamumo LOPL ir tuo pačiu mirtingumo didėjimas artimiausiais dešimtmečiais bus susijęs su tolesniu rizikos veiksnių poveikiu, ypač rūkymu, bei gyventojų amžiaus struktūros pokyčiais, t. y. gyvenimo trukmės ilgėjimu.

LOPL – tai patologinė būklė, kurios įmanoma išvengti, ji yra gydytina ir pasireiškia ne visiškai išnykstančia kvėpavimo takų obstrukcija. Kvėpavimo takų obstrukcija progresuoja ir yra susijusi su neįprastu uždegiminiu plaučių atsaku į įkvepiamas kenksmingas daleles arba dujas, pirmiausia, rūkant cigaretes. LOPL ne tik pažeidžia plaučius, bet ir sukelia reikšmingų

sisteminių padarinių. LOPL būdingų patologinių uždegimo pokyčių randama centriniuose ir periferiniuose kvėpavimo takuose, plaučių parenchimoje ir plaučių kraujagyslėse. Įvairiose plaučių audinio vietose padaugėja makrofagų, T limfocitų (labiausiai CD8+) ir neutrofilų. Suaktyvėjusios uždegimo ląstelės išskiria įvairių mediatorių: leukotrieną B_4 (LTB_4), interleukiną 8 (IL-8), tumoro nekrozės faktorių (TNF- α) ir kitų, pažeidžiančių plaučio struktūrą ir (arba) palaikančių neutrofilų sukeltą uždegimą. Manoma, kad be uždegimo LOPL patogenezei svarbūs dar du procesai – plaučių proteazių ir antiproteazių pusiausvyros sutrikimas ir oksidacinis stresas. Šie skirtingi mechanizmai sukelia patologinių pokyčių, kurie savo ruožtu lemia LOPL būdingus fiziologinius nukrypimus: gleivių hipersekreciją, mukociliarinę disfunkciją, kvėpavimo takų obstrukciją ir hiperinfliaciją, dujų apykaitos sutrikimą, plaučių hipertenziją, sisteminį poveikį.

KVĖPAVIMO TAKŲ UŽDEGIMAS IR LOPL PROGRESAVIMAS

Apie tai, kas lemia LOPL progresavimą, daug diskutuojama. Nors metimas rūkyti cigaretes stabdo ser-

gančiųjų LOPL plaučių funkcijos blogėjimą bei ligos progresavimą, manoma, kad ir kiti veiksniai, kaip antai gleivių hipersekrecija, kvėpavimo takų infekcija ir padidėjęs bronchų reaktivumas, gali persistuoti ir skatinti ligos progresavimą [1]. Šiandien LOPL laikoma daugiakomponente liga, kuriai būdingas ir vietinis, kvėpavimo takų, ir sisteminis uždegimas. Kvėpavimo takų uždegimas sąlygoja ne tik bronchų obstrukciją, bet ir kvėpavimo takų struktūrinius pokyčius (pvz., alveolių destrukciją), mukociliarinę disfunkciją, kitus funkciniais pokyčiais. Sisteminis uždegimas sukelia skeleto raumenų atrofiją ir kūno masės mažėjimą [2]. Yra įrodymų, kad kvėpavimo takų ir sisteminis uždegimas yra susijęs su LOPL progresavimu [3]. Todėl tikėtina, kad kontroliuojant, t. y. slopinant, uždegimą galima lėtinti ir ligos progresavimą.

Klinikinis LOPL progresavimas iki šiol vertinamas remiantis blogėjančia plaučių funkcija, t. y. periodiškai matuojant forsuoto iškvėpimo tūrį per pirmąją sekundę (FEV₁). Akivaizdu, kad FEV₁ pokyčiai negali tiksliai atspindėti ligos poveikio pacientų sveikatai. Todėl į LOPL progresavimo sąvoką turi būti įtraukti kiti požymiai ar kriterijai: ligos paūmėjimų dažnumas, sveikatos būklės blogėjimas, komplikacijų išsivystymas.

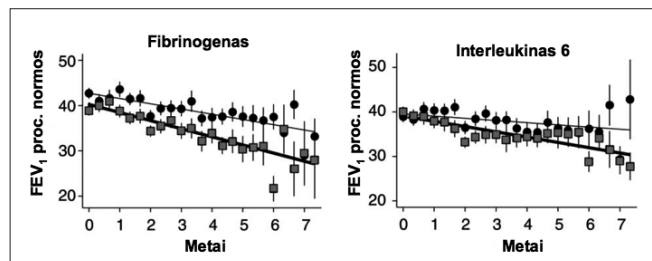
Geriau suvokus uždegimo mechanizmus, skatinančius LOPL progresavimą, gali būti rasta veiksmingesnė ligos gydymo strategija. Kad tai nėra vien hipotetiniai samprotavimai, rodo ne vienas tyrimas, nustatęs, kad uždegimas skatina blogėti plaučių funkciją (lentelė). Daug tyrimų rodo, kad neutrofilų kiekis skrepliuose, IL-6, IL-8, TNF-α, fibrinogenas yra plaučių funkcijos mažėjimo, ligos sunkumo ir dažnų paūmėjimų veiksniai (1 pav.) [4, 5, 6]. Nors bakterijų kolonizacijos vaidmuo ligos progresavimui nėra išsiaiškintas, pūlingi LOPL paūmėjimai yra susiję su sustiprėjusiu neutrofiliniu kvėpavimo takų uždegimu, padidėjusia IL-8 ir LTB4 koncentracija [7]. Eozinofilija bronchų sekrete taip pat gali būti svarbi, ypač virusinės infekcijos sukeltą LOPL paūmėjimo atveju [8]. Nustatyta, kad, sergant LOPL, padidėjusi sisteminio C reaktyviojo baltymo koncentracija yra susijusi plaučių funkcijos ir sveikatos būklės blogėjimu [5], ligos sunkėjimu [9], dažnu hospitalizavimu ir mirtimi [10].

ŠIUOLAIKINIO LOPL GYDYMO PAGRINDAS – UŽDEGIMĄ SLOPINANTIS GYDYMAS

Gydant LOPL, derinamos nemedikamentinės ir medikamentinės priemonės, pritaikytos prie individualių paciento poreikių, remiantis ligos sunkumu. Yra keletas efektyvių nemedikamentinių priemonių: metimas rūkyti, reabilitacija, tinkama mityba, ilgalaikė deguonies terapija, chirurginis gydymas. Metimas rūkyti yra svarbi priemonė, kuri, kaip įrodyta, lėtina LOPL progresavimą (lėtina FEV₁ mažėjimo spartą), mažina sergamumą ir yra viena iš nedaugelio veiksmingų priemonių siekiant sumažinti mirtingumą nuo LOPL [11]. Svarbu, kad metimo rūkyti poveikis nepriklauso nuo poveikio uždegimui [12]. Pastarųjų metų tyrimai rodo, kad net fiziniai pratimai gali sukelti palankių imuninių pokyčių, pasireiškiančių uždegimo mažėjimu, sergant LOPL [13].

Lentelė. UŽDEGIMO ŽYMENYS, SUSIJĘ SU LOPL PROGRESAVIMU

LOPL progresavimo požymiai	Uždegimo žymenys
Plaučių funkcijos pablogėjimas (vertinant FEV ₁)	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ neutrofilų skaičius skrepliuose • ↑ fibrinogeno koncentracija kraujyje • ↑ C reaktyviojo baltymo koncentracija serume • ↑ mieloperoksidazės koncentracija skrepliuose
Ligos sunkėjimas	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ neutrofilų skaičius skrepliuose • ↑ IL-8 kiekis skrepliuose • ↑ TNF-α serume • ↑ C reaktyviojo baltymo koncentracija serume • ↑ neutrofilų, makrofagų, CD8+ ir CD4+ T limfocitų ir B limfocitų kvėpavimo takų audinyje
Dažni LOPL paūmėjimai	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ neutrofilų skaičius skrepliuose • ↑ IL-6 koncentracija skrepliuose • ↑ IL-8 koncentracija skrepliuose ir bronchoalveolinio lavažo skystyje • ↑ fibrinogeno koncentracija kraujyje

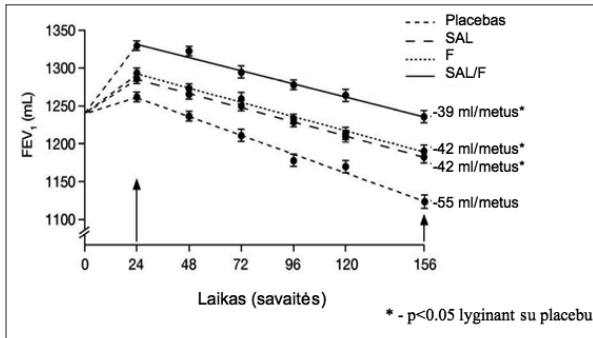


1 pav. PLAUČIŲ FUNKCIJOS, IŠREIKŠTOS FEV₁ PROC. NORMOS, KITIMAS 7 METŲ LAIKOTARPIU LOPL PACIENTAMS, KURIŲ FIBRINOGENO KONCENTRACIJA KRAUJO SERUME IR IL-6 – SKREPLIUOSE, MAŽA (●), PALYGINTI SU PACIENTAIS, KURIŲ FIBRINOGENO IR IL-6 KONCENTRACIJOS BUVO DIDELĖS (■). Pacientams, kurių fibrinogeno ir IL-6 koncentracijos buvo didelės, LOPL progresavo sparčiau (Pagal 4).

LOPL medikamentinio gydymo pagrindas – bronchus plečiantys vaistai ir inhaliuojamieji gliukokortikoidai. Bronchus plečiančių vaistų skiriama pagal poreikį siekiant palengvinti epizodinius ar nuolatinius simptomus arba reguliariai simptomų profilaktikai bei kontrolei. Pavartojus bronchus plečiančių vaistų, FEV₁ rodmuo gali tik šiek tiek pagerėti, tačiau bronchus plečiantys vaistai dažnai lemia didesnius plaučių tūrio pokyčius, mažina liekamąjį tūrį ir (arba) atitolina dinaminės hiperinflacijos pradžią fizinio krūvio metu. Abu minėti pokyčiai mažina dusulio intensyvumą, gerina fizinio krūvio toleravimą. Nustatytas ilgai veikiančių bronchus plečiančių vaistų palankus klinikinis poveikis gydant LOPL. Metaanalizės duomenimis, gydymas ilgai veikiančiais β₂ agonistais salmeteroliu ar formoteroliu [14] bei anticholinerginiu vaistu tiotropiu [15] labai pagerino ligonių plaučių funkciją ir su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, sumažino ligos paūmėjimų riziką, palyginti su placebo. Tačiau nei ilgai veikiančios β₂ agonistai, nei tiotropis neturėjo įtakos (nei didino, nei mažino) rizikai mirti nuo visų priežasčių.

Nuolatinis LOPL gydymas inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais budezonidu ar flutikazono propionatu nesustabdo progresuojančio FEV₁ rodiklio mažėjimo, t. y. nelėtina plaučių funkcijos blogėjimo [16, 17], bet retina LOPL paūmėjimų dažnumą [18] ir mažina mirštamumą [19].

Tyrimai rodo, kad, derinant tarpusavyje įvairių grupių bronchus plečiančius vaistus ar juos derinant su inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais, gydymas esti



2 pav. LOPL LIGONIŲ PLAUČIŲ FUNKCIJOS KITIMAS 3 METŲ LAIKOTARPIU VARTOJANT SALMETEROLĮ SU FLUTIKAZONO PROPIONATU (SAL/FP), TIK FLUTIKAZONO PROPIONATĄ (FP), TIK SALMETEROLĮ (SAL) ARBA PLACEBĄ (TORCH STUDIJA). Nustatyta, kad lėčiausiai plaučių funkcija blogėjo salmeterolį su flutikazono propionatu vartojusiųjų grupėje (Pagal 27).

veiksmingesnis nei vien tik atskirais vaistais [20, 21, 22]. Vienerių metų ir ilgesnės trukmės tyrimai įrodė, kad sudėtinis gydymas inhaliuojamuoju gliukokortikoidu ir ilgai veikiančiu β_2 agonistu viename inhaliatoriuje pagerina ligonių plaučių funkciją ir sveikatos būklę, sumažina simptomus ir paūmėjimus, palyginti su atskirai vartojamais vaistais [23, 24, 25, 26]. Nors ligos progresavimas ir sisteminio uždegimo laipsnis nebuvo specialiai vertinti šiuose tyrimuose, apibendrinti tyrimų rezultatai leidžia manyti, kad inhaliuojamojo gliukokortikoido ir ilgai veikiančio β_2 agonisto derinys gali modifikuoti LOPL progresavimą. TORCH tyrimu [23] nustatyta, kad salmeterolio derinys su flutikazono propionatu sumažina mirties nuo bet kurios priežasties riziką, palyginti su kontroline grupe, 17,5 procentų, nors skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas. TORCH tyrimu įrodyta, kad salmeterolis kartu su flutikazono propionatu ne tik reikšmingai retino ligos paūmėjimus, metinį hospitalizavimo dažnumą, pagerino pacientų sveikatos būklę ir plaučių funkciją, palyginti kontrolinės grupės [23], bet ir gerokai sulėtino plaučių funkcijos blogėjimą trijų metų laikotarpiu (2 pav.) [27]. Tai pirmieji rezultatai, kurie leidžia teigti, jog LOPL medikamentinis gydymas gali turėti įtakos plaučių funkcijos blogėjimui. Anksčiau buvo įrodyta, kad plaučių funkcija lėčiau blogėja, kai sergantieji LOPL meta rūkyti. Netiesioginiam šios prielaidos pagrindimui įtakos turi kitų tyrimų rezultatai,

įrodę salmeterolio ir flutikazono propionato derinio uždegimą slopinantį poveikį sergant LOPL, įskaitant kvėpavimo takų uždegimo, CD8+ ląstelių skaičiaus ar ląstelių, ekspresuojančių TNF- α , IL-8, sumažėjimą [28, 29, 30]. Be to, sergantiesiems LOPL, inhaliuojamieji gliukokortikoidai mažina C reaktyviojo baltymo koncentraciją kraujo serume [31]. Ryškesnį klinikinį salmeterolio ir flutikazono derinio efektą, palyginti su atskirai vartojamais vaistais, gali lemti stipresnis uždegimo slopinimas, sąlygotas sinerginio šių vaistų poveikio. Nustatyta, kad inhaliuojamieji gliukokortikoidai gali sustiprinti β_2 adrenoreceptorių raišką, o ilgai veikiančius β_2 agonistai – uždegimą slopinantį gliukokortikoidų poveikį didindami gliukokortikoidinių receptorių aktyvumą.

LITERATŪRA

1. Altose MD. Approaches to slowing the progression of COPD. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:125-130.
2. Agusti AG. COPD, a multicomponent disease: implications for management. *Respir Med* 2005;99:670-682.
3. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2004; 59:574-580.
4. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest* 2005;128:1995-2004.
5. Man SF, Connett JE, Anthonisen NR, et al. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006;61:849-853.
6. Parr DG, White AJ, Bayley DL, et al. Inflammation in sputum relates to progression of disease in subjects with COPD: a prospective descriptive study. *Respir Res* 2006;7:136.
7. Gompertz S, O'Brien C, Bayley DL, et al. Changes in bronchial inflammation during acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 2001;17:1112-1119.
8. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1114-1121.
9. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, et al. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006;61:17-22.
10. Dahl M, Vestbo J, Lange P, et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:250-255.
11. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233-239.
12. Gamble E, Grootendorst DC, Hattotuwa K, et al. Airway mucosal inflammation in COPD is similar in smokers and ex-smokers: a pooled analysis. *Eur Respir J* 2007;30:467-471.
13. Garrod R, Ansley P, Canavan J, et al. Exercise and the inflammatory response in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) – does training confer anti-inflammatory properties in COPD? *Med Hypotheses* 2007;68:291-298.
14. Appleton S, Poole P, Smith B, et al. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001104.
15. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, et al. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Thorax* 2006;61:854-862.
16. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999;340:1948-1953.
17. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-1303.
18. Alsaeedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med* 2002;113:59-65.
19. Sin DD, Wu L, Anderson JA, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:992-997.
20. Baloiara Villar A, Vilarino Pombo C. Bronchodilator efficacy of combined salmeterol and tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol* 2005;41:130-134.

Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje (iš viso 31).

PROGRESSION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: IMPACT OF INFLAMMATION AND THERAPEUTIC INTERVENTION

KĘŠTUTIS MALAKAUSKAS
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
KAUNAS MEDICAL UNIVERSITY

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease, disease progression, inflammation, inhaled steroids, long-acting beta-agonists.

Summary. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major cause of morbidity and mortality. This multicomponent disease involves both airway and systemic inflammation at all stages and may influence the progression of disease. This article reviews evidence linking inflammation and COPD progression, and the potential role of anti-inflammatory therapies. Better understanding of the specific inflammatory mechanisms underlying COPD disease progression will likely lead to more effective management of the disease.

Bronchų astma: teorija ir praktika

Doc. dr. Diana Barkauskienė

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Gydant astmą siekiama ne tik apsaugoti pacientą nuo astmos paūmėjimų, bet ir sudaryti sąlygas gyventi visavertį gyvenimą kontroliuojant ligą. Vaistus astmai gydyti galima skirti į dvi grupes: simptominius ir kontroliuojamuosius.

Pirmieji yra beta 2 agonistai, šalinantys ar lengvinantys ligos simptomus, o antrieji – gliukokortikosteroidai, vartojami nuolatos, kad nepasireikštų astmos simptomų. Inhaliuojamieji gliukokortikosteroidai dažnai derinami su ilgai veikiančiu beta 2 agonistu (IVBA).

ASTMOS GYDYMAS

GINA rekomenduoja pakopinį astmos gydymą. Įvertinus, kaip astma kontroliuojama ir koks tuo metu gydymas taikomas, pacientas priskiriamas vienai iš penkių gydymo pakopų. Vėliau gydymas parenkamas ir keičiamas atsižvelgiant į paciento ligos kontrolės lygmenį. Jei tris mėnesius gydoma astma išlieka tik iš dalies kontroliuojama, būtina intensyviai paciento gydymą, jei astma lieka visai nekontroliuojama, rekomenduojama pereiti prie aukštesnės pakopos gydymo. Jei astma kontroliuojama ne trumpiau kaip tris mėnesius, pereinama prie viena pakopa žemesnio gydymo ir siekiama parinkti žemiausią, tačiau astmos kontrolę garantuojančią gydymo pakopą bei mažiausią vaistų dozę.

Anksčiau negydyti pacientai pradeda gydyti antros pakopos vaistais. Tai tinka lengva astma sergantiems pacientams, tačiau, jei astma vidutinio sunkumo ar sunki, iš karto skirtini trečios pakopos vaistai.

Gydymas inhaliuojamaisiais gliukokortikosteroidais

Visos tarptautinės rekomendacijos teigia, kad svarbiausias ilgalaikio astmos gydymo tikslas – kvėpavimo takų uždegimo slopinimas, o būtent nepakankamas kvėpavimo takų uždegimo gydymas yra blogos simptomų kontrolės priežastis. IGKS astmos ligoniui yra būtini, turi būti vartojami ilgą laiką ir reguliariai. Net mažos IGKS dozės daugeliui pacientų greitai pagerina klinikinius simptomus ir plaučių funkcijos rodiklius [24].

Astma – lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga. Ja sergant nustatoma bronchų liaukų hipertrofija, padidė-

jęs taurinių ląstelių skaičius, židininė fibrozė, sustorėjęs savasis gleivinės dangalas, lygiųjų raumenų hipertrofija, bronchų sekreto kamštukai kvėpavimo takų spindžiuose. Kvėpavimo takų persitvarkymas – ilgalaikio uždegimo padarinys, o nepakankamas uždegimo slopinimas vaistais skatina formuotis negrįžtamus pokyčius. Dar daugiau – bronchų biopsinės medžiagos tyrimai rodo, kad kvėpavimo takų struktūrinių pokyčių atsiranda jau ankstyvoje ligos stadijoje [24], o asmenų, sergančių lengva intermituojančia astma, bet nevarojančių IGKS, pokyčiai didesni nei lignonų, vartojusių IGKS [4].

Anksti paskyrus uždegimą slopinantį gydymą galima sumažinti bronchų reaktyvumą, stabdyti kvėpavimo takų persitvarkymo procesą ir pagerinti klinikines baigtis. Įrodyta, kad delsimas skirti IGKS lemia struktūrinių pokyčių didėjimą net sergant nesunkia astma. Atliktas tyrimas, kurio metu matuotas kvėpavimo takų biopsinės medžiagos tinklinės pamatinės membranos storis (Rbm, μm) sveikiems ir sergantiems astma asmenims. Gauti rezultatai rodo, kad tinklinės pamatinės membranos storis buvo daug didesnis pacientų, sergančių lengva astma, nei sveikųjų, ji storesnė ir lengva astma sergančių asmenų, kurie nevaroją IGKS, nei tų, kurie gydomi IGKS [4]. Nustatyta, kad didesnės IGKS dozės veiksmingiau stabdo persitvarkymą nei mažos (1 pav.) [5].

START (angl. *The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma*) klinikinio tyrimo duomenimis, lengvos astmos atveju anksti skirtas IGKS (budesonidas) labai pagerino astmos kontrolę ir sumažino papildomų vaistų vartojimą [6].

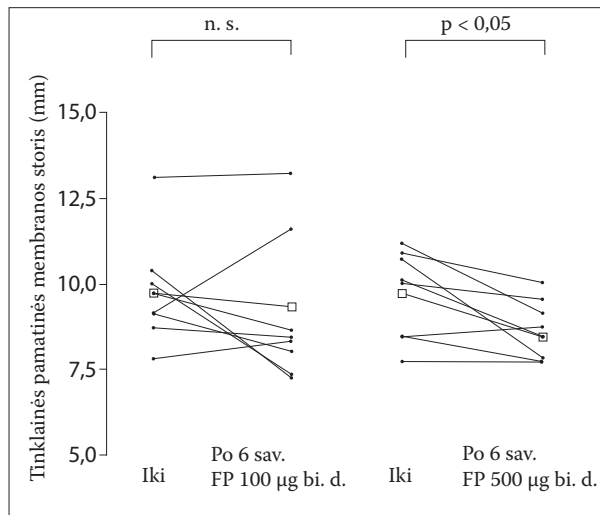
Taigi IGKS yra veiksmingiausi kvėpavimo takų uždegimą slopinantys vaistai ir vilkinimas juos skirti lemia struktūrinių pokyčių didėjimą ir ligos eigos blogėjimą.

Vienas iš GINA iškeltų ilgalaikės astmos kontrolės tikslų – minimalus astmos paūmėjimų skaičius. Astmos paūmėjimų daug geriau išvengti, nei juos gydyti. Daugelis pacientų prieš astmos paūmėjimą jaučia perspėjamuosius simptomus, ir tik po kelių dienų pasireiškia patys sunkiausi. Taigi yra laiko, kai galima užkirsti kelią paūmėjimui [7, 10]. Dažnai, atsiradus simptomų, pacientai patys reguliuoja savo gydymą. Trumpo poveikio beta 2 agonistai, kurie neslopina uždegimo, didesnėmis dozėmis vartojami tik atsiradus pirmiesiems paūmėjimo simptomams. Tuo tarpu IGKS gerai slopina uždegimą ir paūmėjimo simptomus, tačiau dažnai jų dozė padidinama pavėluotai, dėl to paūmėjimas stiprėja [7]. Siekiant išvengti sunkių astmos paūmėjimų, reikalingas lankstus, pagal klinikinę situaciją pritaikomas gydymo būdas. Įrodyta, kad padvigubinus IGKS dozę, kai pajuntami perspėjamieji astmos paūmėjimo simptomai, sunkaus astmos paūmėjimo galima išvengti ar bent palengvinti eigą, sumažinti geriamųjų gliukokortikosteroidų vartojimą [8, 9].

Reguliarus IGKS vartojimas daugiau kaip 30 proc. sumažina ligos paūmėjimo ir hospitalizavimo atvejų, palyginti su nereguliariu [11, 12]. Vadinasi, kuo ilgiau (reguliariai) ligois vartos IGKS, tuo jų palankus poveikis bus reikšmingesnis.

Gydymas beta 2 agonistais

Bronchus plečiantys vaistai atpalaiduoja bronchų lygiuosius raumenis ir sumažina bronchų spazmą. Inhaliuojamieji beta 2 agonistai yra veiksmingiausi bronchus plečiantys vaistai, skiriami astmai gydyti. IVBA kartu su IGKS rekomenduojama skirti visiems (jei nėra kontraindikaci-



1 pav. DIDESNĖS IGKS DOZĖS VEIKSMINGIAU MAŽINA STRUKTŪRINIUS POKYČIUS

Cheta A, Irkt., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003 <http://arccm.atsjournals.org/content/vol167/issue5/images/large/200207-7100CF5.jpeg>

jų) pacientams, kuriems taikomas ketvirtos ir penktos pakopos gydymas. Trečiojoje pakopoje IVBA kartu su IGKS gali būti skiriami kaip vienas iš gydymo būdų. Tačiau vartojami reguliariai jie praranda savo veiksmingumą (tachifilaksija), silpnėja bronchus plečiantis poveikis ir apsauginės savybės, gebėjimas sumažinti bronchų reaktyvumą.

Išanalizavus daugelio tyrimų duomenis įrodyta, kad prie reguliariai bent vieną savaitę vartojamų beta 2 agonistų organizmas pripranta, ir ligos kontrolė būna blogesnė nei vartojant placebo [13].

IVBA gerokai padidina ligos paūmėjimų ir mirties nuo astmos riziką [14]. IVBA nuolatiniam astmos gydymui be IGKS skirti negalima, nes kuo ilgiau ir reguliariau ligonis vartos IVBA, tuo jų veiksmingumas bus silpnesnis, o nepageidaujamas poveikis stipresnis. IVBA lengvina astmos simptomus: kosulį, švokštimą, dusulį, bet uždegimo procesas tęsiasi ir turi būti gydomas IGKS.

Nesunkia astma sergantiems pacientams pirmiausia turi būti skiriama pakankama IGKS dozė. Jei gydant tinkamomis IGKS dozėmis išlieka reikšmingų astmos simptomų arba astma yra vidutinio sunkumo ar sunki, gydymą rekomenduojama papildyti IVBA. OPTIMA [16] klinikiniame tyrime pacientai, sergantys lengva persistuojančia astma, buvo suskirstyti į dvi grupes (A grupė – asmenys, niekada negydyti IGKS, B grupė – IGKS gydyti pacientai). A grupės pacientai gydyti budesonido 100 µg 2 k. per parą, budesonido 100 µg 2 k. per parą ir formoterolio 4,5 µg arba placebo. B grupės pacientai – budesonido 100 µg 2 k. per parą, budesonido 100 µg 2 k. per parą ir formoterolio 4,5 µg arba budesonido 200 µg 2 k. per parą ir formoterolio 4,5 µg. A grupės pacientų gydymo rezultatai rodo, kad geriausiai astma buvo kontroliuojama taikant monoterapiją budesonidu: per vienerius metus nekontroliuojamos astmos dienų buvo 7,3 proc., o papildomai skiriamas formoterolis tokiems ligoniams simptomų kontrolė nepagerino (nekontroliuojamos astmos dienų per metus buvo 8,3 proc.). Nustatyta, kad ligoniams, sergantiems lengva persistuojančia astma, kurie dar nebuvo gydyti IGKS, budesonidas 60 proc. sumažino astmos paūmėjimo ri-

ziką ir 48 proc. nekontroliuojamos astmos dienų skaičių, palyginti su placebo. B grupės rezultatai rodo, kad IGKS jau anksčiau gydytiems pacientams papildomai skirtas formoterolis sumažino paūmėjimo riziką ir nekontroliuojamos astmos dienų skaičių nuo 43 iki 30 proc., o gydymas formoteroliu buvo efektyvesnis nei padvigubinta budesonido dozė.

IVBA gali slėpti uždegimą. Įrodyta, kad, nors simptomų nėra, plaučių funkcijos rodikliai geri, savaitę prieš astmos paūmėjimą skrepliuose daug didesnis skaičius eozinofilų buvo rastas pacientams, vartojusiems salmeterolį, palyginti su placebo (atitinkamai 19,9 ir 9,3 proc.) [15].

Gydymas sudėtiniais IGKS ir IVBA preparatais

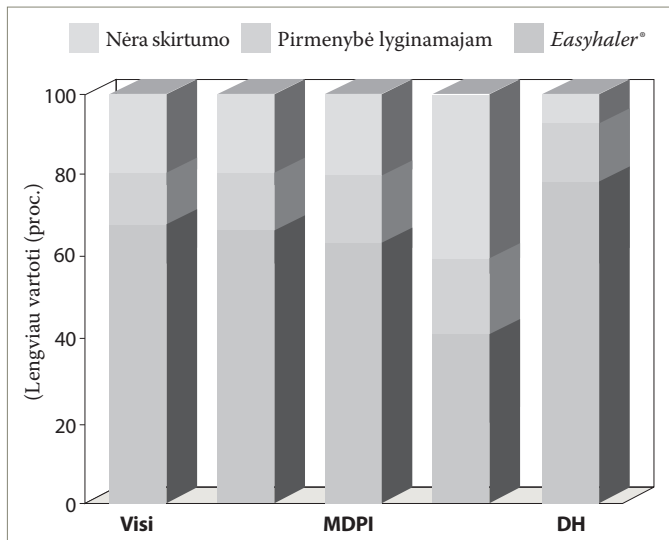
Šiuo metu plačiai vartojami sudėtiniai IGKS ir IVBA preparatai. IGKS kartu su IVBA veikia sinergiškai, todėl galima sumažinti IGKS dozes. Tačiau reikia turėti omenyje, kad didesnės IGKS dozės kvėpavimo takų uždegimą slopina veiksmingiau [5]. Ir tik tuo atveju, jei didelėmis IGKS dozėmis nepavyksta gerai kontroliuoti astmos, papildomai reguliariam gydymui galima paskirti IVBA.

Kai IGKS ir IVBA skiriami kartu, jų galima įkvėpti iš atskirų ar iš vieno inhaliatoriaus (fiksotas IGKS ir IVBA derinys). Kiekvienas šių būdų turi privalumų ir trūkumų [17]. Svarbiausias privalumas tas, kad patogiau vartoti (tik vienas inhaliatorius). Tačiau ne visada įmanoma paskirti tinkamą IGKS dozę, kai astma yra nevisiškai kontroliuojama. Be to, fiksuotų dozių inhaliatoriai skiriami tais atvejais, kai pakaktų vieno IGKS, neatitinka pakopinio gydymo rekomendacijų.

GOAL (angl. *Gaining Optimal asthma Control*) tyrimas rodo, kad skiriant sudėtinių preparatų, taikant reguliarių nuolatinę astmos sunkumą atitinkantį gydymą, pritaikant dozę individualiai, galima smarkiai pagerinti astmos kontrolę [18]. Tyrimas apėmė tris pacientų, kurių astma nebuvo kontroliuojama iki tyrimo pradžios, grupes: iki tyrimo nevartojusių IGKS, vartojusių mažas ir vidutines IGKS dozes. Vienerius metus trukusiame tyrime dalyvavo 3 421 pacientas. Vienos grupės pacientams buvo skiriamas pakopinis gydymas flutikazono propionatu, kitos – flutikazono propionato ir salmeterolio deriniu. Daugiau pacientų gera astmos kontrolė buvo pasiekta vaistų deriniu, o ne vienu flutikazonu. Tačiau, esant vidutinio sunkumo astmai, šis skirtumas nedidelis (tik 8 proc.), todėl tai dar kartą įrodo, kad gerą astmos kontrolę sergantiems vidutinio sunkumo astma galima pasiekti ir taikant tik monoterapiją IGKS. Flutikazono ir salmeterolio deriniu gydytiems pacientams, pasiekus visišką kontrolę, simptomų neatsirado 81 proc. savaitių, o tiems, kuriems pasiekta gera kontrolė, simptomų nebuvo 86 proc. savaitių.

GOAL tyrimo rezultatai rodo, kad, neatsižvelgiant į ligos sunkumą, daugumai astma sergančių pacientų įmanoma pasiekti ligos kontrolę ir pasiektą išlaikyti.

Taigi nereguliariai ir nepakankamai gydantis IGKS, didėja tikimybė ligos paūmėjimų bei kvėpavimo takų persitvarkymo, lemiančio nepataisomus padarinius: stabilią bronchų obstrukciją, menkai pasiduodančią beta 2 agonistų poveikiui. Sumažėjus ar net išnykus simptomams, astmos gydymas ligą kontroliuojančiais vaistais (IGKS ar jų deriniais su IVBA) dar turėtų būti tęsiamas gan ilgai. Vėliau dozę galima mažinti ir gydy-



2 pav. INHALIATORIŲ PASIRINKIMO GALIMYBĖ

mą tęsti mažesne doze, išlaikant astmos kontrolę, kaip rekomenduoja pakopinio astmos gydymo principai.

Deja, klinikinėje praktikoje astmos kontrolė nuo GINA siekiamų tikslų labai skiriasi [19]. Daugelis pacientų jaučia simptomus dieną ar naktį bent kartą per savaitę, turi skubiai atvykti pas gydytojus, astma riboja jų kasdienę veiklą.

INHALIATORIŲ NAUDOJIMAS IR JŲ SAVYBĖS

Viena pagrindinių sąlygų, norint pasiekti gerą astmos kontrolę, – taisyklingas inhaliatoriaus naudojimas. Šiuo metu klinikinėje praktikoje naudojama įvairių konstrukcijų ir veikimo mechanizmo vaistų inhaliatorių. Gydytojai gali būti nelengva parinkti geriausią, tinkamiausią konkrečiam pacientui, atsižvelgus į jo amžių, ligos pobūdį ir sunkumą, reikalingų dozių skaičių, vaisto toleravimą ir kitas aplinkybes.

Svarbu, kad gydytojas, paskyręs pacientui nustatytą veikliosios medžiagos dozę, būtų tikras, kad tokią dozę pacientas ir gavo. Be to, svarbu, kad išleista ir iš inhaliatoriaus atsipalaidavusi smulkių dalelių dozė, kiekvieną kartą naudojant inhaliatorių sutaptų. Kaip parodė atlikti tyrimai, kai kurių konstrukcijų inhaliatorių išleistoji ir atsipalaidavusi dozės gali skirtis net 18 procentų [19]. Kaip minėta, labai reikšmingas praktinis inhaliatoriaus pranašumas – nesudėtingas, lengvas jo naudojimas. Todėl pacientui parinkti tinkamą inhaliatorių yra taip pat svarbu kaip ir vaistą astmai gydyti.

Dozuoti aerozoliniai inhaliatoriai (DAI) pasaulyje vis dar išrašomi dažniausiai. Tačiau daugeliui ligonių kyla sunkumų juos naudojant. Ligonis turi suderinti įkvėpimą su vaistų atsipalaidavimu. Tyrimas rodo, kad 71 proc. pacientų turėjo problemų, naudodami šį inhaliatorių, ir beveik pusės jų astma buvo kontroliuojama tik iš dalies [19]. Netgi taisyklingai naudojant DAI, tik 20 proc. atsipalaidavusios vaisto dozės pasiekia plaučius, o didelė dalis vaisto lieka burnoje ar ryklėje [19]. Be to, kai kuriems ligoniams šaltos aerozolio dalelės sukelia nosiaryklės dirginimą, kosulį, ir ligonis savaime nutraukia pradėtą įkvėpimą. Tarpinės, naudojamos kartu su DAI, iš dalies gali išspręsti šias problemas. Didesnė dalis vaisto dozės pasiekia plaučius ir pagerina klinikinį

efektą, mažiau vaisto nusėda burnoje ar ryklėje.

Šiuo metu klinikinėje praktikoje vienas iš inhaliuojamųjų prietaisų yra *Easyhaler* („Berlin-Chemie Menarini“). Svarbiausia jo savybė – smulkių dalelių vienodumas. Be to, vaistų atsipalaidavimas nepriklauso nuo kvėpavimo – tai išsprendė įkvėpimo reguliavimo problemą, nereikia derinti įkvėpimo ir inhaliatoriaus paspaudimo, kaip vartojant DAI. Buvo nustatyta, kad, naudojant DMI, vaistų į plaučius patenka du kartus daugiau [19]. Labai naudinga ir tai, kad dozė nepriklauso nuo paciento įkvėpimo greičio ir stiprumo, t. y. net vidutiniškai įkvėpus, *Easyhaler* esantys vaistai gerai patenka į plaučius, o tai labai svarbu sunkiai sergantiems ligoniams ir vaikams, kurie nesugeba pasiekti reikiamo įkvėpimo tėkmės greičio [20].

Lietuvoje vartojami *Easyhaler* yra pripildyti šių veikliųjų medžiagų:

- gliukokortikosteroido budesonido („Neplit“);
- greito/ilgo veikimo beta-2 agonisto formoterolio („Diffumax“);

Atskirų inhaliatorių *Easyhaler* naudojimas sudaro sąlygas keisti gydymo intensyvumą, parinkti įvairius preparatus ir dozių derinius ir taip pasiekti reikiamą atsaką pagal ligos sunkumą, be reikalo nevartoti antro vaisto. Taip galima gydyti astmą pagal GINA 2006 m. rekomendacijas: kai ligai kontroliuoti reikia tik monoterapijos IGKS, galima ligoniui skirti budesonido. Prireikus, gydymą galima papildyti formoteroliu, o pasiekus simptomų kontrolę, vėl grįžti prie monoterapijos IGKS.

Parentant inhaliatorių labai svarbu, ar prietaisas yra priimtinas pacientui, reikia įsitikinti, ar lengva jį bus naudoti. Devynių klinikinių tyrimų (802 pacientai) metaanalizė parodė, kad 60–75 proc. sergančiųjų astma, pasirinkdami inhaliatorių, pirmenybę teiktų *Easyhaler* (2 pav.) [22].

Taigi *Easyhaler* būdingos svarbiausios inhaliatoriaus savybės: smulkių dalelių dozės vienodumas, nuo įkvėpimo greičio nepriklausomas veikimas, pacientų teikiama pirmenybė.

LITERATŪRA

1. S. Holgate, H. Bisgaard et al. The Brussels declaration: the need for change in asthma management. *Eur Respir J* 2008; 32: 1433-1442.
2. World Health Organization. *Bronchial Asthma Fact Sheet* 2000.
3. Lugogo N.L. et al. Epidemiology of asthma. *Clinics in chest medicine* 2006; 27: 1-15.
4. Shiba K., Kasahara K., Nakajima H., Adachi M. Structural changes of the airway wall impair respiratory function, even in mild asthma. *Chest* 2002; 122: 1622-1626.
5. Cheta A., Zanini A., Foresi A., Donno M. et al. Vascular component of airway remodeling in asthma is reduced by high dose of fluticasone. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:751-757.
6. W. Busse, S. Pedersen, R. Pauwels et Al. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: Effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1167-1174.
7. Partridge M.R. et al. attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulmonary Medicine* 2006.
8. Harrison, TW; Osborne, J; Newton, S, et al. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:271-5.
9. Harrison TW et al. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomized controlled trials. *Lancet* 2004, 363: 271-275.
10. Asthma exacerbations: prevention is better than cure. The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:836-44.
11. Suissa S, Ernst P et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000; 343:332-336

Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje (iš viso 27).

SPIRIVA® Respimat® – naujas LOPL inhaliacinis gydymas

NAUJIENA

Farmacijos kompanija „Boehringer Ingelheim“ sukūrė unikalų inhaliatorių *Respimat*®, kuriame ypatingas išpurškimo mechanizmas sukuria lėtai judantį drėgną vaisto srautą (vadinamąjį *Soft Mist*), kurį pacientui yra lengva ir paprasta įkvėpti į plaučius.

PAŽANGI TECHNOLOGIJA – PAPRASTA VARTOTI

Respimat® inhaliatoriui energija tiekama mechaniškai atsipalaiduojant suspaustai spyruoklei. Pasukus skaidrų pagrindą pusę apsisukimo, suspaudžiama spyruoklė ir vaistas išstumiamas pro kapiliarinį vamzdelį į mikropompą. Užtaise esantis sustumiamasis balionėlis susitraukia. Kai paspaudžiamas dozės išpurškimo mygtukas, energija, susidaranti atsipalaiduojant spyruoklei, išstumia nustatytą vaisto dozę į unibloką, esantį inhaliatoriaus viršuje, ir susidaro dvi plonytės skysčio čiurkšlės, kurios susikerta tam tikru kampu. Susikirtusios dvi skysčio čiurkšlės suformuoja lėtai judantį drėgną vaisto srautą (vadinamąjį *Soft Mist*).

SPIRIVA® *Respimat*® reiškia didžiulį žingsnį pirmyn inhaliaciniame LOPL gydyme. *SPIRIVA*® *Respimat*® pasižymi unikalia ir sudėtinga paskirstymo sistema, taip pat vartotojui patogiu dizainu, todėl daugumai

sergančiųjų LOPL jį naudoti paprasta ir paranku. *SPIRIVA*® *Respimat*® išpurškiamas unikalus lėtai judantis drėgnas vaisto srautas *Soft Mist* užtikrina, kad *SPIRIVA*® geriausiai patektų į plaučius (1 pav.).

SVARBIAUSIOS RESPIMAT® SAVYBĖS

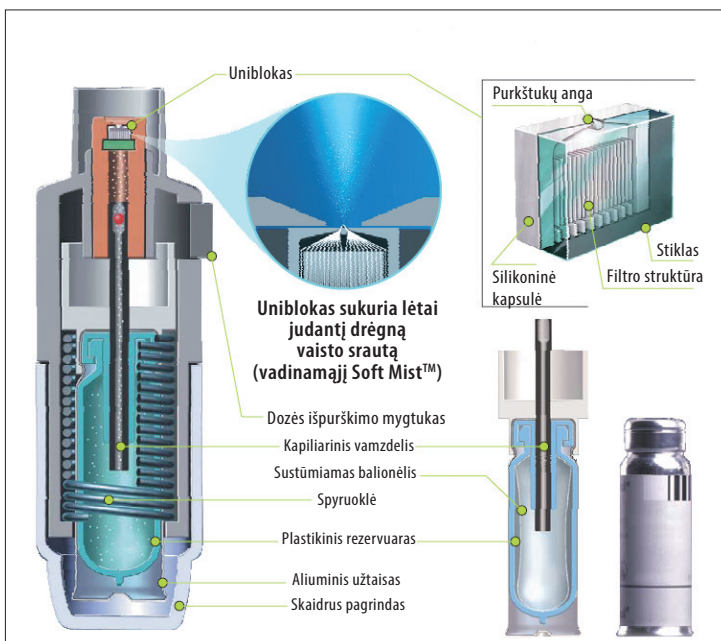
Didelis efektyvumas. Mažiau veikliosios medžiagos nusėda burnoje ir ryklėje. Ilgai veikiantis drėgnas vaisto srautas yra daug lėčiau išpurškiamas nei aerozolio debesis iš dozuoto aerozolinio inhaliatoriaus (MDI), taigi vaisto mažiau nusėda burnoje ir ryklėje, palyginti su MDI. Dėl to supaprastėja įkvėpimas į plaučius, t. y. pacientui nereikia koordinuoti kvėpavimo su inhaliuojamo vaisto įkvėpimu, kai vaisto veikimo nauda yra didžiausia pacientui. Plaučių scintigrafiniai tyrimai parodė, kad, naudojant *Respimat*®, į plaučius patenka daug daugiau veikliosios medžiagos negu naudojant kitos rūšies aerozolinius inhaliatorius (2 pav.). *Respimat*® inhaliatorių lengva naudoti. Paprastesnė koordinacija tarp įkvėpimo ir išpurškimo, vaisto patekimas nepriklauso nuo įkvėpimo srovės. Pirmiausia pasukamas skaidrus pagrindas etiketėje esančios rodyklės kryptimi pusę apsisukimo tol, kol trakstelės. Tada visiškai atidaromas gaubtuvėlis, paspaudžiamas dozės išpurškimo mygtukas ir išpurškiamas lėtai judantis drėgnas vaisto srautas (vadinamasis *Soft Mist*). Sustumiamame



1 pav. SPIRIVA® RESPIMAT® INHALIATORIUS



2 pav. SCINTIGRAFINIS VAIZDAS, LEIDŽIANTIS Palyginti vaisto įsiskverbimą į plaučius naudojant *Respimat* SMI, dozuotą į aerosolį, inhaliuojamą per tarpinę



3 pav. SCHEMA, RODANTI PAGRINDINES RESPIMAT® SMI IR UNIBLOKO SUDEDAMĄSIAS DALIS

balionėlyje yra vaisto, kuris įdėtas į uždarą plastikinį rezervuarą ir visa tai patalpinta užtaise. Vaistas yra išstumiamas pro kapiliarinį vamzdelį į unibloką, esantį inhaliatoriaus viršuje. Čia susidaro lėtai judantis drėgnas vaisto srautas (3 pav.). *Ekologiškas. Respimat®* inhaliatoriaus sudėtyje nėra propelento, nepalankiai veikiančio aplinką ir ardančio ozono sluoksnį.

Klinikinėse studijose tarpusavyje lyginant skirtingų rūšių inhaliatorius pacientai rinkosi *Respimat® Soft Mist™* inhaliatorių, kuris gali padėti pacientams geriau laikytis gydymo režimo [2, 3, 4, 5]. Tai reiškia, kad kitaip nei sausų miltelių inhaliatoriai, naudojant *SPIRIVA® Respimat®* su naujausia dozės pasiskirstymo sistema, dozės išpurškimas nepriklauso nuo paciento įkvepiamo oro srauto stiprumo.

SPIRIVA® Respimat® dozės išpurškimo sistema priklauso nuo energijos, atsipalaiduojančios paspaudimo metu, o ne nuo propelentų. Paspaudus mygtuką, išsiskiria unikalus lėtai judantis drėgnas vaisto srautas *Soft Mist*. Dėl naujoviško dizaino *SPIRIVA® Respimat®* lengva naudoti, dėl *Soft Mist™* aktyvi medžiaga *SPIRIVA®* geriau patenka į plaučius, o lyginant su slėginio dozuoto inhaliatoriumi (pMDI), mažiau vaisto nusėda burnoje ir gerklėje. Vienoje studijoje buvo įrodyta, kad 72 proc. visų pacientų neteisingai naudoja pMDI, o beveik pusė (47 proc.) turi problemų, koordinuodami kvėpavimą ir inhaliatoriaus naudojimą [9].

DOZAVIMAS

SPIRIVA® Respimat® 5 µg paros dozė, vartojama 1 kartą per dieną dviem įpurškimais po 2,5 µg, terapinio poveikio požiūriu palyginama su *SPIRIVA® HandiHaler®* 18 µg poveikiu [14].

SPIRIVA® Respimat® yra patogus, daugkartinių dozių prietaisas, turintis dozės indikatorius ir galintis užtikrinti gydymą vieną mėnesį.

APIE SPIRIVA® (TIOTROPI)

SPIRIVA®, inhaliuojamasis anticholinerginis vaistas, vartojamas tik vieną kartą per parą, užtikrina ženklų ir ilgalaikį plaučių funkcijos pagerėjimą. *SPIRIVA®* palankiai veikia lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) klinikinę eigą, gerina pacientų, sergančių šia liga, gyvenimo kokybę [7, 8]. Tai dažniausiai pasaulyje išrašomas vaistas LOPL gydyti [9].

SPIRIVA® veikia per pagrindinį grįžtamąjį LOPL mechanizmą – cholinerginį bronchų spazmą [15, 16]. LOPL sergantiems pacientams *SPIRIVA®*, praplėsdamas susiaurėjusius kvėpavimo takus, padeda lengviau kvėpuoti, toks vaisto veikimas išlieka 24 valandas.

SPIRIVA® ženkliai bei ilgam išplėtė bronchus [8, 17] ir sumažino pernelyg didelį išsipūtimą atspindinčius žymenis (oro spąstus) [15, 17]. Taip pat buvo įrodyta, jog *SPIRIVA®* efektyviau pagerino plaučių funkciją (FEV1), lyginant su inhaliuojamuoju ipratropio bromidu (*ATROVENT®*) [8]. Šis vaistas taip pat ženkliai pagerino pagrindinius plaučių funkcijos rodiklius, lyginant su salmeteroliu [18]. Be to, placebo kontroliuojamais tyrimais įrodyta, jog *SPIRIVA®* gydytiems pacientams rečiau būna dusulys fizinio krūvio metu, pagerėjo fizinio krūvio toleravimas [19, 20]. Pacientams prireikė mažiau dozių skubiosios pagalbos vaistų, jie rečiau patyrė paūmėjimus bei hospitalizavimą dėl LOPL paūmėjimų [15]. UPLIFT® tyrimo rezultatai parodė, kad *SPIRIVA®* vartojimas sergant LOPL, nors ir neturi įtakos plaučių funkcijos mažėjimo greičiui, tačiau per 4 metus suteikia ilgalaikį plaučių funkcijos pagerėjimą (p < 0,001). Šis tyrimas dar kartą patvirtino tiotropio vartojimo saugumą. [23]. Klinikinių tyrimų metu vartojant *SPIRIVA®* dažniausiai pastebėtas nepageidaujamas reiškinys buvo burnos sausumas, jis buvo nestiprus ir gydant ilgai išnykdavo [8, 15].

Remiantis GOLD (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Globalinė iniciatyva lėtinei obstrukcinei plaučių ligai gydyti*) gydymo rekomendacijomis, LOPL palaikomajam gydymui, pradedant II stadija ir vėliau, rekomenduotina rinktis ilgo veikimo bronchodilatatorius, pvz., *SPIRIVA®* [22].

PIA info

Literatūros šaltiniai redakcijoje (iš viso 22).

Mokslinės tezės

Kvėpavimo takų sekretas ir interleukinas-8 skatina kraujo neutrofilų chemotaksį *in vitro*

A. Babušytė¹, J. Jeroch¹, R. Stakauskas², K. Malakauskas^{1,3}, R. Sakalauskas³

¹ KMU Biomedicininų tyrimų instituto Pulmonologijos laboratorija

² Veterinarinės medicinos universiteto Imunologijos institutas, Hanoveris, Vokietija

³ KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Neutrofilai yra svarbios lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) patogenezėje dalyvaujančios ląstelės. Interleukinas-8 (IL-8), kurio ženkliai pagausėja sergančiųjų LOPL kraujyje ir kvėpavimo takų sekrete, yra vienas svarbiausių neutrofilų chemotaksinių veiksnių. Nėra žinoma, kaip kvėpavimo takų sekretas veikia neutrofilų chemotaksį.

Tyrimo tikslas – įvertinti kvėpavimo takų sekretu ir skirtingomis IL-8 koncentracijomis aktyvintų kraujo neutrofilų chemotaksį sergantiesiems LOPL.

Metodai. Kraujo neutrofilai buvo išskirti iš 47 sergančiųjų vidutinio sunkumo LOPL ir 26 sveikų asmenų. Neutrofilų chemotaksis buvo vertintas 10 šulinėlių ląstelių transmigracijos kameroje. Apatiniai ir viršutiniai kameros šulinėliai buvo atskirti hidrofilinėmis savybėmis pasižyminčia polikarbonatine membrana. Apatiniai šulinėliai užpildyti potencialiais chemotaksiniais veiksniais: IL-8 (10–100 ng/ml), sergančiųjų LOPL indukuotais skrepliais ir BAL skysčiu (50 proc. mitybinėje terpėje) ar papildytais IL-8 (10–100 ng/ml). Mitybinė terpė be priedų buvo naudojama kaip neišvengiama kontrolė. Viršutiniai kameros šulinėliai buvo padengti $2,5 \times 10^6$ /ml neutrofilų kultūromis. Neutrofilų chemotaksis buvo vertintas matuojant neutrofilų populiacijos fluorescencijos intensyvumą (naudojant fluorochromais žymėtas referencines ląsteles) tėkmės citometru.

Rezultatai. Kraujo neutrofilų chemotaksio intensyvumas tiesiogiai priklausė nuo IL-8 koncentracijos. Chemotaksio *plato* fazė nustatyta stimuliuojant neutrofilų kultūras 30 ng/ml koncentracijos IL-8 tirpalu. Sergančiųjų LOPL kraujo neutrofilai judėjo intensyviau nei sveikų asmenų ($62,5 \pm 6,2$ proc. ir $44,6 \pm 7,5$ proc., $p < 0,05$). Indukuoti skrepliai tiesiogiai ir papildyti IL-8 (10–100 ng/ml) taip pat skatino neutrofilų chemotaksį. Intensyviausias stimuliacinis poveikis nustatytas naudojant indukuotus skreplius, papildytus 10 ng/ml koncentracijos IL-8 tirpalu, ir buvo didesnis sergančiųjų LOPL nei sveikų asmenų grupėje ($87,2 \pm 6,0$ proc. ir $66,1 \pm 5,2$ proc., $p < 0,05$). BAL skystis tiesiogiai skatino sergančiųjų LOPL ($33,0 \pm 5,7$ proc., $p < 0,05$) ir sveikų asmenų ($26,1 \pm 4,8$ proc., $p < 0,05$) neutrofilų chemotaksį. BAL skystis, papildytas IL-8, skatino neutrofilų chemotaksį priklausomai nuo IL-8 koncentracijos. Intensyviausias neutrofilų chemotaksis buvo nustatytas BAL skystį papildžius 100 ng/ml koncentracijos IL-8 tirpalu ir buvo didesnis sergančiųjų LOPL nei sveikų asmenų neutrofiluose ($75,7 \pm 4,1$ proc. ir $49,9 \pm 6,2$ proc., $p < 0,05$).

Išvados. Kvėpavimo takų skystis tiesiogiai skatino kraujo neutrofilų chemotaksį. Intensyviausias neutrofilų chemotaksis nustatytas stimuliuojant juos indukuotais skrepliais ir BAL skysčiu, papildytais IL-8. Šis poveikis buvo intensyvesnis sergančiųjų LOPL nei sveikų asmenų neutrofiluose.

Beržinių medžių žiedadulkių sukeltu rinokonjunktyvitu sergančių asmenų, gydytų specifine imunoterapija, specifinių IgE bei IgG4 antikūnų pokyčiai serume

I. Bajoriūnienė, S. Ragaišienė, B. Šitkauskienė

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Alerginio rinokonjunktyvito paplitimas visame pasaulyje pastebimai didėja. Literatūros duomenimis, augalų žiedadulkių sukulto rinokonjunktyvito atvejai sudaro apie 10–35 proc., iš jų daugiau nei 50 proc. atvejų rinokonjunktyvitas būna sukeltas beržinių medžių žiedadulkių (ARIA, 2001). Efektyviausias šios ligos gydymas yra specifinė imunoterapija, kurios mechanizmas pagrįstas alergenui specifinių IgE ir IgG4 antikūnų pokyčiais.

Tyrimo tikslas – nustatyti sergančiųjų beržinių medžių žiedadulkių sukeltu rinokonjunktyvitu specifinių IgE bei IgG4 antikūnų koncentraciją serume prieš gydymą specifine imunoterapija ir po jo.

Metodai. Į tyrimą atrinkta 12 asmenų (6 vyrai ir 6 moterys) nuo 22 iki 62 metų (amžiaus vidurkis – $40,57 \pm 3,03$ metai), kuriems KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje diagnozuotas beržinių medžių žiedadulkių sukeltas alerginis rinokonjunktyvitas. Diagnozė nustatyta remiantis rinokonjunktyvito diagnostikos rekomendacijomis (ARIA, 2001). Simptomai visiems tiriamiesiems pasireiškėdavo kovo–balandžio mėnesiais ir kartodavosi ne mažiau kaip dveji metai iš eilės. Įsijautrinimui beržinių medžių žiedadulkių alergenumis patvirtinti visiems tiriamiesiems atlikti odos dūrio ir nosies provokacijos mėginiai su beržinių medžių žie-

dadulkių alergenumis. Įvadinė injekcinės poodinės specifinės imunoterapijos fazė truko 1 mėnesį, o palaikomoji tęsta iki 2,5 metų. Specifinių IgE ir IgG4 antikūnų beržinių medžių žiedadulkių alergenumis koncentracija serume tirta imunofermentiniu metodu (CAP-RAST) prieš taikant specifinę imunoterapiją ir po jos. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant SPSS/W programų paketą.

Rezultatai. Sergančiųjų alerginiu rinokonjunktyvitu ligos trukmės vidurkis buvo $10,21 \pm 2,36$ metai, ligos sunkumo vidurkis pagal VAS – $7,88 \pm 0,47$ cm, vidutinis papulės dydis atlikus odos dūrio mėginį su medžių žiedadulkių alergenumis – $7,64 \pm 0,78$ mm, minimalios nosies simptomus provokuojančios dozės vidurkis – $1,59 \pm 0,39$ HEP/ml.

Beržinių medžių alergenumis specifinių IgE antikūnų kiekis serume prieš gydymą buvo $64,4 \pm 8,28$ kU/l, po gydymo – $51,86 \pm 9,53$ kU/l ($p = 0,026$), o IgG4 – atitinkamai $73,22 \pm 18,72$ ng/ml ir $102,67 \pm 16,67$ ng/ml ($p = 0,019$).

Išvados. Po 2,5 metų gydymo specifine imunoterapija sergančiųjų beržinių medžių žiedadulkių sukeltu rinokonjunktyvitu serume reikšmingai sumažėja specifinių beržinių medžių žiedadulkėms IgE antikūnų koncentracija, o IgG4 antikūnų kiekis padidėja.

Dažniausiai alergiją sukeltantys vaistai

B. Budrytė, S. Ragaišienė, B. Šitkauskienė

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Maždaug 8–10 proc. žmonių yra alergiški penicilinui (Branellec ir kt., 2008). Pagal Gomes (2005), vertinant pačių asmenų nurodomą alergiją vaistams, taip pat

dažniausia yra penicilinui ir kitiems beta laktaminiams antibiotikams, taip pat nesteroidiniams vaistams nuo uždegimo (NVNU). Dažnai alergiją vaistams sukelia ir

anestezijai vartojami vaistai, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai (AKFI), beta adrenoblokatoriai, insulinas, heparinas, jodo kontrastiniai preparatai (Mirakian ir kt., 2008).

Tyrimo tikslas – nustatyti alergiją dažniausiai sukeliančias vaistų grupes, vertinant pačių asmenų nurodomus pasitaikiusius alergijos vaistams simptomus Kauno regione.

Metodai. 2006–2009 metais anketiniu metodu apklausta 760 atsitiktinai atrinktų Kauno regiono gyventojų (Kauno kalniečių poliklinikoje, Kauno apskrities ligoninėje, KMUK ir Raseinių rajone). Apklausai naudotas epidemiologinis klausimynas („Medikamentinės alergijos patikros klausimynas, pritaikytas Europos šalims“ V. Kvedarienė, A. M. Bencherioua, J. Bousquet, P. Demoly, 2001). Duomenims apdoroti naudota *Microsoft Office Excel 2003* programa.

Rezultatai. Alergiją vaistams nurodė 89 žmonės (11,7 proc. apklaustųjų). Iš visų alergiškų vais-

tams apklaustųjų 41 asmuo (46,1 proc. visų alergiškų vaistams) nurodė alergiją antibiotikams, 6 asmenys (6,7 proc.) – alergiją NVNU, 2 asmenys (2,3 proc.) – alergiją AKFI, 3 asmenys (3,4 proc.) – anestetikams, 7 asmenys (7,9 proc.) – vitaminams, 12 asmenų (13,5 proc.) – alergiją kitiems vaistams, net 20,2 proc. apklaustųjų nežinojo ir nenurodė, kokie vaistai jiems buvo sukėlę alergiją. Iš alergiją sukeliančių antibiotikų dažniausiai buvo nurodomas penicilinas (jį nurodė 28 asmenys, t. y. 68,3 proc. visų nurodžiusiųjų alergiją antibiotikams).

Išvados. 1. Atsižvelgiant į anketinės apklausos duomenis, pačių asmenų teigimu, dažniausiai alergijos simptomus sukėlę vaistai buvo antibiotikai, ypač penicilinas. 2. Maždaug kas penktas alergiją vaistams patyręs asmuo negali nurodyti alergiją sukėlusio vaisto (tai rodo neatsakingą vaistų vartojimą, savaime didinantį alergijos vaistams riziką).

Plaučių transplantacija Lietuvoje – pirmoji patirtis

E. Gasiūnienė¹, R. Benetis², K. Malakauskas¹, L. Jankauskienė³,
R. Bolys², E. Širvinskas⁴, N. Vagulienė¹, V. Šarauskas⁵, A. Vitkauskienė⁶,
R. Sakalauskas¹

¹ KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

² KMU Širdies, krūtinės ir kraujagyslių chirurgijos klinika

³ KMU Kardiologijos klinika

⁴ KMU Anestezilogijos klinika

⁵ KMU Patologinės anatomijos klinika

⁶ KMU Laboratorinės medicinos klinika

Plaučių transplantacija – tai gyvybę gelbstintis ligonių, sergančių paskutinių stadijų lėtinėmis plaučių ligomis, gydymas.

Kauno medicinos universiteto klinikose nuo 2007 m. liepos mėn. iki 2009 m. balandžio mėn. keturiems ligoniams (dviem vyrams ir dviem moterims) atliktos abiejų plaučių transplantacijos. Recipientų amžius buvo nuo 25 iki 52 metų (amžiaus vidurkis – 41,5 m.). Trys transplantacijos buvo sėkmingos, viena moteris mirė praėjus 4 sav. po operacijos. Išgyvenamumo vidurkis – 9 mėn. (nuo 1 mėn. iki 21 mėn.).

Pirmoji plaučių transplantacija atlikta 45 metų recipientei, kuri sirgo limfangioleiomiomatoze. Pooper-

raciniu laikotarpiu pasireiškė ūminė minimali plaučių atmetimo reakcija (A1B0), kuri nebuvo aktyviai gydyta. Antrasis recipientas – 25 metų vyras, sirgęs abipusėmis bronhektazėmis. Praėjus 9 mėn. po transplantacijos, rimtesnių komplikacijų nebuvo kilę. Trečias ligonis – 52 metų vyras, sirgęs alfa-1 antitripsino stoka, kuriam atlikta plaučių transplantacija prieš 6 mėn. Praėjus 3 mėnesiams po operacijos, pacientas susirgo invazine plaučių aspergilioze, kuri gydyta dviem vaistais nuo grybelio: vorikonazoliu ir kaspofunginu. Praėjus 4 mėn. po transplantacijos, atlikus plaučių audinio biopsiją, nustatyta ūminė vidutinio sunkumo plaučių

atmetimo reakcija (A1B3). Pacientui skirtas gydymas pulsterapija metilprednizolonu, po to – geriamuoju prednizolonu. Ketvirtoji plaučių transplantacijos operacija atlikta 44 metų moteriai, kuri sirgo idiopatine plaučių fibroze. Pacientė išgyveno 4 sav. ir mirė nuo prisimetusių pooperacinių infekcinių komplikacijų bei ūminio inkstų funkcijos nepakankamumo.

Visiems ligoniams po transplantacijos skirta indukcinė ir palaikomoji imunosupresija. Indukcinei imunosupresijai, siekiant išvengti ūminių atmetimo reakcijų, skirta antitimocitų globulino ir metilprednizolono.

Palaikomajai imunosupresijai, kurios tikslas – išvengti ūminės ir lėtinės plaučių atmetimo reakcijos, skirtas trijų vaistų derinys: ciklosporino A, mikofenolato mofetilio ir prednizolono.

Išvykę iš stacionaro, pacientai kasdien nešiojamuoju spirometru vertino plaučių funkciją. Jiems reguliariai kas 1 mėn. daryti klinikiniai ir biocheminiai kraujo tyrimai, tirta ciklosporino koncentracija kraujyje. Kas 3–6 mėn., priklausomai nuo laikotarpio po plaučių transplantacijos, atlikti detalūs plaučių funkcijos, radiologiniai tyrimai, planinės transbronchinės plaučių audinio biopsijos.

IL-9 raiška ir koncentracija indukuotuose skrepliuose sergant alergine ir nealergine astma

Algirda Krišukėnienė¹, Agnė Babušytė², Raimundas Sakalauskas¹,
Brigita Šitkauskienė^{1,2}

¹ KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

² KMU Biomedicininio tyrimų instituto Pulmonologijos laboratorija

IL-9 – II tipo T limfocitų pagalbininkų gaminamas citokinas, skatinantis eozinofilų diferenciaciją, aktyvumą bei telkimąsi kvėpavimo takuose. Įrodyta, kad jis aktyviai dalyvauja kvėpavimo takų remodeliacijos procesuose sergant alergine astma. Tačiau duomenys apie šio citokino vaidmenį nealerginės astmos patogenezėje negausūs ir prieštaringi. Taip pat nėra visiškai aišku, ar IL-9 svarbus padidėti bronchų reaktyvumui sergant astma.

Tyrimo tikslas – ištirti IL-9 raišką indukuotų skreplių ląstelėse, nustatyti šio citokino koncentraciją skreplių supernatante bei įvertinti galimas sąsajas su bronchų reaktyvumu sergantiesiems alergine ir nealergine astma.

Metodai. Ištirtas 41 pacientas (vidutinis amžius – 51,86 ± 8,6 m.), serganti lengva persistuojančia astma, niekuomet negydyta ilgo veikimo bronchus plečiančiais vaistais ir inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais. Pagal ligos anamnezės duomenis ir alerginių odos dūrio mėginių rezultatus tiriamieji buvo suskirstyti į dvi grupes: sergančiuosius alergine (n = 21) ir nealergine (n = 20) astma. Visiems tiriamiesiems plaučių funkcija vertinta spirometrijos būdu, atliktas bronchų provokacinis inhaliacinis mėginys su metacholinu ir skreplių indukcija hipertoniiniu NaCl tirpalu. IL-9 raiška indukuotų skreplių ląstelėse nustatyta imunocitochemijos metodu. IL-9 koncentracija indukuotų skreplių super-

natante ir kraujo serume įvertinta ELISA metodu.

Rezultatai. Alergine astma sergančių pacientų indukuotuose skrepliuose buvo reikšmingai daugiau IL-9⁺ ląstelių nei sergančių nealergine (atitinkamai 20,55 ± 4,3 ir 9 ± 3,7 proc., p = 0,007). Sergančiųjų alergine astma kraujo serume buvo reikšmingai daugiau IL-9 nei sergančiųjų nealergine astma (atitinkamai 510,3 ± 83,7 ir 402,5 ± 76,1 pg/ml, p = 0,027). Panašios tendencijos pastebėtos ištyrus IL-9 koncentraciją indukuotų skreplių supernatante (575,5 ± 94,4 pg/ml sergant alergine astma ir 434,7 ± 88,2 pg/ml sergant nealergine astma, p = 0,002). Sergančiųjų alergine astma bronchų reaktyvumas (PD₂₀) reikšmingai siejosi su indukuotų skreplių IL-9 koncentracija (r = -0,85, p = 0,002), o tokių sąsajų nealergine astma sergančių pacientų grupėje nenustatyta (r = 0,03, p = 0,79). Nustatytos reikšmingos PD₂₀ ir IL-9 koncentracijos kraujo serume sąsajos sergant alergine astma (r = -0,45, p = 0,035), tačiau sergančiųjų nealergine astma grupėje ryšio tarp bronchų reaktyvumo (PD₂₀) bei IL-9 kiekio kraujyje nebuvo (r = -0,13, p = 0,67).

Išvada. IL-9 – reikšmingas lėtinio uždegimo žymuo sergant alergine astma. IL-9 raiška ženklėsnė sergančiųjų alergine astma skreplių ląstelėse, palyginti su nealergine astma. Tik sergant alergine astma nustatyta sąsaja tarp indukuotų skreplių IL-9 koncentracijos ir bronchų reaktyvumo (PD₂₀).

Sergančiųjų astma ligos kontrolė šeimos gydytojų apklausos duomenimis

G. Pilkauskaitė¹, K. Malakauskas^{1,2}, R. Sakalauskas¹

¹ KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

² KMU Biomedicininų tyrimų instituto Pulmonologijos laboratorija

Astmos kontrolės lygmuo – kriterijus, pagal kurį parenkamas ligos gydymo intensyvumas, o inhaliuojamieji gliukokortikoidai (IGKS) yra pagrindiniai kontroliuojamieji vaistai.

Tyrimo tikslas – įvertinti sergančiųjų astma ligos kontrolės lygmenį naudojant Astmos kontrolės testą (AKT).

Metodai. Tyrime dalyvavo 106 šeimos gydytojai, kurie apklausė 706 astma sergančius pacientus. Pacientai savarankiškai atsakė į AKT klausimus, o gydytojai užpildė specialiai šiam tyrimui parengtą anketą. Pagal AKT testo rezultatus astmos kontrolė buvo suskirstyta taip: visiškai kontroliuojama (25 balai), gerai kontroliuojama (20–24 balai) ir nekontroliuojama (19 ir mažiau balų). Ekvivalentinės IGKS paros dozės buvo apskaičiuotos pagal GINA (angl. *Global Initiative for Asthma*) rekomendacijas.

Rezultatai. Apklausta 232 vyrų ir 474 moterų. AKT duomenimis, 8,6 proc. apklaustųjų nustatyta visiškai kontroliuojama, 37,0 proc. – gerai kontroliuojama ir 54,4 proc. – nekontroliuojama astma. Sergančių vyrų ir moterų astmos kontrolės lygmuo nesiskyrė. 95 proc.

tirtų asmenų vartojo IGKS, iš jų 83,7 proc. – kartu su ilgai veikiančiu beta 2 agonistu. Vertinant pacientų, kuriems nustatyta nekontroliuojama astma, gydymą paaikšėjo, kad 13,2 proc. vartojo mažas, 60,5 proc. – vidutines ir 26,3 proc. – dideles IGKS dozes.

Išvados. Šeimos gydytojų apklausos duomenimis, daugiau nei pusės pacientų ligos eiga buvo nekontroliuojama ir tik 8,6 proc. – visiškai kontroliuojama. Astmos kontrolės testu nustatytas ligos kontrolės lygmuo nepriklausė nuo lyties. Dalis pacientų, kuriems nustatyta nekontroliuojama astma, vartojo nepakankamas IGKS dozes.

Praktinės rekomendacijos. 1. Reguliariai vieną kartą per mėnesį vertinti ligos kontrolę. 2. Nustačius nepakankamą ligos kontrolę, persvarstyti gydymo taktiką. 3. Prieš priimant sprendimą intensyvuoti medikamentinį astmos gydymą, patikslinti kitas galimas nepakankamos ligos kontrolės priežastis (netaisyklingas ar nereguliarus vaistų vartojimas, kontaktas su astmos simptomus provokuojančiais veiksniais, gretutinės ligos, provokuojančios ar imituojančios astmos simptomus).

Klinikiniai lėtinio rinosinusito variantai ir astmos rizikos veiksniai

J. Staikūnienė¹, S. Vaitkus²

¹ KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

² KMU Ausų, nosies ir gerklės ligų klinika

Lėtinis rinosinusitas (LRS) yra lėtinė daugialypės etiopatogenezės uždegimo liga, trečdaliui sergančiųjų išplintanti į apatinius kvėpavimo takus ir pasireiškianti astma. Imunoglobulino E (IgE) sąlygotas uždegimas, eozinofilai, putliosios ląstelės, T limfocitai yra reikšmingi LRS ir astmos raidai. Nėra išsiaiškinta, kokie veiksniai turi įtakos prienosinių ančių gleivinės uždegimo apimčiai ir astmos išsivystymui.

Tyrimo tikslas – nustatyti sergančiųjų klinikinių LRS variantų charakteristikas pagal veido daubų kompiuterines tomogramas, kraujo uždegimo žymenis ir astmos rizikos veiksniai.

Medžiaga ir metodai. Ištirti 121 LRS sergantis ligonis, kreipęsis į tretinio lygmens konsultacijų centrą, ir 23 kontrolės grupės sveikų asmenų. LRS diagnozuotas pagal klinikinius požymius, anamnezę, nosies endoskopinio tyrimo rezultatus. Prienosinių ančių gleivinės pokyčiai kompiuterinėje tomogramoje vertinti pagal Lund ir Mackay klasifikaciją nuo 0 iki 24 balų. Įsijautrinimas oro alergenams nustatytas pagal teigiamos odos dūrio mėginių rezultatus su standartiniu įkvepiamųjų alergenų rinkiniu. Astma diagnozuota pagal GINA atlikus kvėpavimo funkcijos tyrimus. Kraujyje nustatytas IgE ir eozinofilų kiekis.

Rezultatai. Astma nustatyta 48 sergantiesiems LRS (39,6 proc.), 30 iš jų (62,5 proc.) buvo įsijautrinę oro alergenams. Įsijautrinimo oro alergenais dažnumas buvo didesnis sergančiųjų LRS ir astma negu tik LRS ($p < 0,001$), dažniausi alergenai namų dulkių erkės *D. pteronyssinus* (70 proc.), o rečiau – katės alergenai (6,7 proc.). 8 tiriamiesiems (16,7 proc.) nustatyta nuolatinė lengvos eigos, 32 (66,6 proc.) – vidutinio sunkumo, 8 (16,7 proc.) – sunkios eigos astma. 87,5 proc. atvejų diagnozuota astma ir nosies polipai, 27,1 proc. atvejų astma derinosi su padidėjusio jautrumo aspirinui ir NVNU anamneze. Sergantieji LRS ir astma nesiskyrė pagal amžių, lytį, įsijautrinimo oro alergenams pobūdį, palyginti su sergančiais tik LRS. Tiems, kurie sergo astma, buvo nustatyti didesni radiologiniai prienosinių ančių pokyčiai ($p < 0,001$), priklausę nuo astmos eigos sunkumo, didesnė eozinofilija kraujyje ($p = 0,002$), padidėjęs IgE kiekis ($p = 0,033$) 53,1 proc. atvejų ($p = 0,05$). Sergantiesiems tik LRS nustatyti geresni spirometrijos rodmenys negu sergantiems ir astma (atitinkamai FEV_1 mediana – 3,27 l/s

(2,0; 3,75) ir 2,73 l/s (1,72; 3,24), $p = 0,05$), FEV_1/FVC būtinąjo dydžio mediana – 99,5 proc. (87,25; 106) ir 87,5 proc. (76,25; 100,75), $p = 0,038$). Sergančiųjų alergine ir nealergine astma spirometrijos rezultatai nesiskyrė. Astma sergančiųjų FEV_1/FVC būtinąjo dydžio rodmuo siejosi su IgE kiekiu ($r = -0,458$, $p = 0,012$), bet nenustatyta reikšmingo ryšio su radiologiniais ančių pokyčiais, eozinofilija. Pritaikius vienmatės logistinės regresijos modelį nustatyta, kad astmos riziką padidina įsijautrinimas oro alergenams (ŠS – 2,43, PI 1,19–4,98, $p = 0,015$), *D. pteronyssinus* erkėms (ŠS – 3,41, PI 1,54–8,25, $p = 0,004$), jautrumas aspirinui (ŠS – 8,02, PI 2,14–30,14, $p = 0,002$), nosies polipai (ŠS – 3,68, PI 1,49–9,06, $p = 0,005$). Išplitę radiologiniai ančių pokyčiai, padidėjęs IgE kiekis, eozinofilija kraujyje nėra reikšmingi astmą predisponuojantys veiksniai.

Išvada. Tyrimo rezultatai įrodo, kad LRS ir astma yra sunkiausias LRS kliniškas variantas, kai didesni sisteminio uždegimo žymenys nulemia didesnius ančių radiologinius pokyčius, o įsijautrinimas oro alergenams, jautrumas aspirinui, nosies polipai skatina astmos formavimąsi.

Serumo CD14, CRB, AAT, TNF α , TNFR-1 ir TNFR-2 koncentracijos lėtinės obstrukcinės plaučių ligos atvejais esant įvairiems alfa-1 antitripsino genotipams

D. Serapinas¹, B. Šitkauskienė^{1,2}, A. Babušytė², R. Sakalauskas¹

¹ KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

² KMU Biomedicininio tyrimų instituto Pulmonologijos laboratorija

Įvadas. Alfa-1 antitripsino (AAT) stoka – įrodytas genetinis rizikos veiksnys susirgti lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), tačiau, nepriklausomai nuo predisponuojančių veiksnių, ligos patogenezėje visada dalyvauja lėtinis uždegimas. Moksliniai tyrimai rodo, kad AAT reguliuoja daugelį fiziologinių ir patologiinių procesų, kurie gali ženkliai paveikti ligos procesus, įskaitant ląstelinį imunitetą, apoptozę, navikinių ląstelių augimą ir t. t.

Tikslas – nustatyti serumo CD14, CRB, AAT, TNF α , TNFR-1 ir TNFR-2 koncentracijas įvairių alfa-1 antitripsino genotipų LOPL ligoniams.

Metodai. Serumo biožymenys LOPL pacientams ($n = 355$) tirti naudojant komercinius ELISA rinkinius, AAT fenotipavimas buvo atliekamas izofokusavimu, AAT koncentracija išmatuota nefelometrijos būdu.

Rezultatai. PI*ZZ grupėje, palyginus su PI*MM, PI*MZ ir PI*SZ genotipų grupėmis, nustatyta mažesnė alfa-1 antitripsino koncentracija ($p < 0,001$). Tačiau įvertinus CRB, CD14, TNF α , TNFR-1 ir TNFR-2 koncentracijas statistiškai reikšmingų skirtumų tarp įvairių genotipų grupių nebuvo. Nesant įgimtos AAT stokos, nustatytas atvirkštinis ryšys tarp AAT koncentracijos ir plaučių funkcijos rodiklio FEV_1 .

Išvados. Mažiausia AAT koncentracija buvo nustatyta PI*ZZ genotipo LOPL ligoniams, tačiau CRB, CD14, TNF α , TNFR-1 ir TNFR-2 koncentracijos esant skirtingiems AAT genotipams nesiskyrė. Nustatytas ryšys tarp uždegimo mediatorių serume ir FEV_1 patvirtina hipotezę, kad sergant LOPL vyksta ir sisteminis uždegimas, bloginantis plaučių funkciją.

Obstrukcinė miego apnėja sergančių asmenų kosulio reflekso

K. Stravinskaitė, S. Miliauskas, B. Šitkauskienė, R. Sakalauskas

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Kosulys yra svarbus kvėpavimo sistemos apsauginis refleksas. Kosint iš kvėpavimo takų pasišalina dėl sustiprėjusios gamybos ar sutrikusio mukociliarinio klijenno pagausėjus kvėpavimo takų sekretas, įkvėptos dalelės, žalingos medžiagos, mikroorganizmai, svetimkūniai. Kosulys yra dažnas simptomas sergant obstrukcinė miego apnėja (OMA), tačiau OMA poveikis kosulio reflekso jautrumui nėra žinomas.

Tyrimo tikslas – nustatyti OMA sergančių asmenų kosulio reflekso jautrumą kapsaicinui ir įvertinti galimas OMA sunkumo ir kosulio reflekso jautrumo sąsajas.

Metodai. Į tyrimą įtraukti 57 asmenys, kurie kreipėsi dėl OMA ištyrimo į KMU Pulmonologijos ir Imunologijos klinikos Miego sutrikimų diagnostikos laboratoriją. Visų tiriamųjų spirograma ir krūtinės ląstos rentgenograma buvo be patologinių pokyčių. Asmenims OMA diagnozuota, kai atlikus visos nakties polisomnografijos tyrimą, nustatytas apnėjų/hiponėjų indeksas (AHI) buvo daugiau 15 per valandą. Tiriamieji, kurių AHI buvo mažiau nei 15,

laikyti nesergantys OMA. Visiems tiramiesiems buvo atliktas kosulio provokacinis inhaliacinis mėginys su kapsaicinu. Kapsaicinas skirtas didėjančiomis koncentracijomis, kol pasiektos koncentracijos, sukėlusios 2 (C_2) bei 5 (C_5) ir daugiau sukosėjimų.

Rezultatai. Asmenys, sergantys ir nesergantys OMA, nesiskyrė pagal amžių, lytį ir kūno masės indeksą. C_2 ir C_5 buvo reikšmingai didesnis (t. y. kosulio reflekso jautrumas mažesnis) OMA sergančių asmenų ($\log C_2$ $1,58 \pm 0,15$; $\log C_5$ $2,35 \pm 0,16$ μM vidurkis \pm SEM) už OMA nesergančių asmenų ($\log C_2$ $1,01 \pm 0,14$ μM ; $\log C_5$ $1,63 \pm 0,19$; atitinkamai $p = 0,009$ ir $p = 0,007$). Nustatytos reikšmingos teigiamos sąsajos tarp AHI ir $\log C_2$ ($r = 0,42$, $p = 0,001$) bei $\log C_5$ ($r = 0,51$, $p < 0,001$).

Išvada. Mūsų tyrimo duomenimis, OMA sergančių asmenų kosulio reflekso jautrumas kapsaicinui yra sumažėjęs ir teigiamai koreliuoja su OMA sunkumu.

Kvėpavimo takų $\gamma\delta$ T limfocitų kiekio sąsaja su rūkymo intensyvumu sergant LOPL

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

¹ KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

² KMU Biomedicininio tyrimų instituto Pulmonologijos laboratorija

Įrodyta, kad rūkymas gali sukelti lėtinį neinfekcinį kvėpavimo takų uždegimą, kuris yra vienas svarbiausių lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) patogenezės mechanizmų. Eksperimentiniai tyrimai rodo, kad gama delta ($\gamma\delta$) T limfocitai gali moduluoti šį uždegimą.

Tyrimo tikslas – ištirti $\gamma\delta$ T limfocitų kiekį LOPL ligonių indukuotuose skrepliuose (IS) bei bronchų ir alveolių išplovose (BAL skystyje) ir įvertinti galimas jų kiekio sąsajas su rūkymo intensyvumu.

Metodai. Ištirta 20 pacientų, sergančių vidutinio sunkumo ar sunkia LOPL, ir kontrolės grupė, kurią sudarė 7 niekada nerūkę ir 5 rūkantys (ar metę rūkyti) asmenys, nesergantys kvėpavimo takų ligomis. Visiems tiramiesiems atliktas IS ir BAL skysčio limfocitų imunofenotipavimas tėkmės citometru, apskaičiuotas rūkymo intensyvumas (pakmečiais).

Rezultatai. LOPL ligonių IS ir BAL skystyje $\gamma\delta$ T limfocitų kiekiai buvo reikšmingai mažesni nei niekada nerūkusių

kontrolės grupės ir rūkančių kontrolės grupės tiriamųjų (IS – $0,5 \pm 0,3$, palyginti atitinkamai su $2,0 \pm 0,7$ proc. ir $2,1 \pm 0,6$ proc., $p < 0,05$), (BAL – $1,1 \pm 0,2$, palyginti atitinkamai su $4,3 \pm 1,0$ proc. ir $4,3 \pm 0,9$ proc., $p < 0,05$). LOPL ligonių grupėje nustatytos IS ir BAL skysčio $\gamma\delta$ T limfocitų kiekio sąsajos su rūkymo intensyvumu (atitinkamai IS – $R = -0,501$, $p < 0,05$; BAL – $R = -0,514$, $p < 0,05$). Nė vienos kontrolės grupės tiramiesiems sąsajų tarp $\gamma\delta$ T limfocitų ir rūkymo intensyvumo nenustatyta.

Išvados. LOPL pacientų IS ir BAL skystyje $\gamma\delta$ T limfocitų kiekis yra mažesnis nei kvėpavimo takų ligomis nesergančių asmenų. Nustatyta reikšminga neigiama sąsaja tarp LOPL ligonių kvėpavimo takų $\gamma\delta$ T limfocitų kiekio ir rūkymo intensyvumo leidžia daryti prielaidą, kad rūkymas gali sąlygoti $\gamma\delta$ T potipio limfocitų kiekio mažėjimą, ir taip sukelti kvėpavimo takų apsauginio imuninio atsako sutrikimą.

Profesorius Raimundas Sakalauskas



1966–1972 m. Raimundas Sakalauskas mokėsi Kauno medicinos institute ir įgijo medicinos gydytojo specialybę. Nuo 1972 m. vykdė vidaus ligų internatūros programą. 1974–1976 m. dirbo SSD „Žalgiris“ Kauno m. Tarybos gydytoju. 1976 m. jis buvo pakviestas dirbti profesoriaus asistentu į Kauno medicinos instituto Hospitalinės terapijos katedrą. 1987 m. R. Sakalauskas apgynė medicinos mokslų kandidato disertaciją ir 1991 m. buvo paskirtas Kauno medicinos akademijos prorektoriumi klinikiniam darbui. R. Sakalauskui 1992 m. buvo suteiktas docento pedagoginis vardas, o 1993 m. jis išrinktas eiti KMA Pulmonologijos ir ftiziatrijos klinikos docento pareigas. Nuo 1997 m. R. Sakalauskas vadovauja Kauno medicinos universiteto Pulmonologijos ir imunologijos klinikai. Profesoriaus pedagoginis vardas jam buvo suteiktas 2005 m.

Kaip sąžiningas, darbštus, reiklus sau ir kitiems, R. Sakalauskas yra paskirtas daugelio komisijų nariu. Jis aktyviai dalyvauja ir visuomeninėje veikloje, yra Lietuvos sveikatos įstatymų ir medicinos normų bendraautoris, Lietuvos astmos draugijos bei Lietuvos internistų draugijos narys, Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos pulmonologas konsultantas, Europos respiratologų draugijos narys, Kauno medicinos universiteto Senato narys, Biomediciniųjų mokslų tyrimų instituto Tarybos narys, Kauno medicinos universiteto Plėtros ir integracijos komisijos pirmininkas ir Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos pirmininkas.

R. Sakalauskas ne tik nuolat gilina savo žinias, kečia kvalifikaciją pulmonologijos, visuomenės sveikatos priežiūros, medicininės technikos bei gydymo įstaigų vadybos srityse, bet ir skatina vadovaujamos klinikos specialistų tobulinimąsi, naujų metodikų įdiegimą pažangiausiose šalies ir užsienio klinikose, diegia naujausius mokslo laimėjimus klinikiniam darbe.

Profesorius yra paskelbęs 371 mokslinę publikaciją ir savo žinias bei patirtį perduoda studentams, rezidentams, doktorantams, kolegoms. Ir ne tik skaitydamas paskaitas, vesdamas seminarus ar vadovaudamas doktorantams, bet ir skirdamas laiko asmeniniam pokalbiui.

Didžios sielos užauga per kovas ir audras, per kentėjimus. Taigi profesoriui linkime kantrybės, ištvermės ir jėgų įgyvendinant visus gerus sumanymus, kad, nepaisant metų laikų kaitos, širdyje visada šypsotųsi pavasaris.

2009 metų sausio mėnesį minėjome gražų ir prasmingą profesoriaus Raimundo Sakalausko 60-ties metų jubiliejų. Šventojo rašto Patarlių knygoje yra pasakyta: „Žili plaukai – šlovės vainikas, jei įgytas teisumo kelyje“. Profesoriaus gyvenimo kelyje bene reikšmingiausia vieta tenka medicinai.

*LPAD valdyba,
KMU Pulmonologijos ir imunologijos
klinikos kolektyvas*

Docentė Jolanta Kudzytė



Tikiu, kad kiekvienas
Sugebame atlikti žygdarbi,
Bet tikras žygdarbis –
Kiekvieną dieną jausti atsakomybę.
William Gordon

Šie žodžiai labai tinka ilgametei Vaikų ligų klinikos docentei Jolantai Kudzytei, kovo mėnesį pasitikusiai 50 metų jubiliejū. Ta proga norime nors trumpai prisiminti jos nueitą prasmingą ir jau pakankamai ilgą mokslinį, pedagoginį, klinikinį kelią, kuris prasidėjo 1983 m. baigus Kauno medicinos institutą. Tais pačiais metais ji įstojo į KMI Vaikų ligų klinikinę ordinatūrą, o 1985 metais ją baigusi pradėjo dirbti Vaikų ligų katedroje pediatre, taip pat CMTL prie KMI Paauglių sveikatos apsaugos laboratorijos mokslinė bendradarbe.

1993 m. apgynė disertaciją „Kūdikių sveikatos ir vystymosi ryšys su motinų sveikata ir jų žiniomis apie sveiką gyvenseną“. 1998 m. gydytojai suteiktas docento pedagoginis vardas.

Kaip pedagogė, ji pasižymi ypatingu atsakingumu, gana reikli, tačiau studentų ir dėstytojų mėgstama už savo paprastumą, kuklumą, o nusidriekusi eilės poliklinikoje prie docentės kabineto durų kalba pačios už save. Be jos patarimų sunku išsiversti tiek gydytojams rezidentams, tiek ir vyresniems kolegoms. Ir nors darbų daug, tačiau energijos ir gero nusiteikimo niekada nepritrūksta.

Docentės plunksnai priklauso per 100 spausdintų darbų Lietuvos ir kitų šalių mokslo spaudoje vaikų alergologijos, pulmonologijos ir kita tematika, perskaityta ir daugybė pranešimų pediatrių, pulmonologų, alergologų konferencijose. Nuo 1995 metų dalyvauja tarptautinėse programose „SPACE“ ir „ISAAC“ – tiria dažniausių Lietuvos vaikų alerginių ligų paplitimą ir priežastis.

Jolanta Kudzytė yra Kauno miesto ir krašto pediatrių draugijos pirmininkė, Respublikinės pediatrių draugijos valdybos narė, Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos pirmininko pavaduotoja, Lietuvos natūralaus maitinimo skatinimo programos Lietuvoje koordinatorė, Lietuvos alergiškų vaikų klubų asociacijos, kuri priklauso EFA, prezidentė, Lietuvos vaikų pulmonologų, alergologų ir klinikinų imunologų bei tarptautinių ERS ir EAACI draugijų narė.

Jubiliejaus proga sveikiname docentę ir linkime neišsenkančios energijos, sveikatos ir laimės visomis jos prasmėmis.

LPAD valdyba, KMI Vaikų ligų klinikos kolektyvas

Apdovanoti trys iškilūs Kauno medicinos universiteto klinikų medikai

Medicinos darbuotojo dienos proga Lietuvos Respublikos Vyriausybėje buvo pagerbti labiausiai nusipelnę Lietuvos gydytojai. Dvidešimčiai medikų, kaip nuoširdaus darbo įprasminimas, buvo įteikti garbės ženklai ir suteikti Nusipelnusio Lietuvos gydytojo ir Nusipelnusio sveikatos apsaugos darbuotojo vardai. Tarp apdovanotų medikų Nusipelnusio Lietuvos gydytojo vardai ir garbės ženklai suteikti KMUK generaliniam direktoriui prof. Juozui Pundziui ir Onkologijos klinikos vadovei prof. Elonai Juozaitytei. KMUK direktoriui konservatyviajai medicinai prof. Raimundui Sakalauskui suteiktas Nusipelnusio Lietuvos sveikatos apsaugos darbuotojo vardas.

Pasak KMUK generalinio direktoriaus prof. Juozo Pundziaus, šiuo metu Lietuvoje dirba apie 15 tūkst. medikų. „Gydytojo darbas visuomet buvo labai sunkus, reikalingas daug fizinių ir dvasinių jėgų, kompetencijos, atsidavimo ir nuoširdumo. Tačiau šiandien, kai medicina ir medikai susiduria su naujais, šių dienų realybės padiktuotais iššūkiais, mediko darbas tampa dar atsakingesnis bei sudėtingesnis“ – apdovanojimų ceremonijos metu Lietuvos vyriausybėje kalbėjo prof. J. Pundzius, dėkodamas už gydytojų darbo įvertinimą.

Nuo 2004 m., kai Sveikatos apsaugos ministerijos iniciatyva buvo įsteigti Nusipelnusio Lietuvos sveika-



tos apsaugos darbuotojo ir Nusipelnusio gydytojo garbės ženklai, šiuos apdovanojimus pelnė 214 medikų, o šiemet apdovanotųjų gretas papildė dar 20 gydytojų.

Eglė Žemaitienė