

Turinys

AKTUALIJA

Pulmonologijos ir imunologijos klinikai – 20 metų	2
---	---

KRONIKA IR ANONSAI

Įsteigtas pirmasis Suaugusiųjų cistinės fibrozės centras Lietuvoje	4
Atnaujintos plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo gairės	4

PRO MEMORIA

Profesorius Andrzejus Szczeklikas	5
-----------------------------------	---

PULMONOLOGIJA

Naujasis lėtinės obstrukcinės plaučių ligos sunkumo vertinimas (pagal GOLD 2011 m.)	6
Epidermio augimo veiksnio receptoriaus geno pažaidos sergant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu	10
Skystis pleuros ertmėje – diagnostikos problemos	12
Plaučių vaskulito diagnostika ir gydymas	17
Plautinės hipertenzijos etiopatogenezė ir klasifikacija	21
Nemedikamentiniai bronchų sekreto šalinimo metodai sergant cistine fibroze	23
Gripo pamokos Lietuvoje ir gairės ateičiai	31
Dažnai sergantis vaikas: kada įtarti lėtinę plaučių ligą	36

ALERGOLOGIJA IR IMUNOLOGIJA

Kvėpavimo takų infekcijos esant imuniteto nepakankamumui	42
DNR kodas ir kvėpavimo sistemos sveikata	46

FARMAKOTERAPIJA

Indakaterolis – naujausias ir pirmasis kartą per parą vartojamas β_2 agonistas lėtinei obstrukcinei plaučių ligai gydyti	50
Alerginių kvėpavimo takų ligų gydymas poliežuvine alergenų specifine imunoterapija	55
Tinkamas inhaliatorių parinkimas bei jų naudojimas – kelias į geresnę astmos ir lėtinės obstrukcinės plaučių ligos kontrolę	59
Tiotropis: kas naujo po UPLIFT tyrimo rezultatų paskelbimo	64

MOKSLINĖS TEZĖS

Konferencijos „Pulmonologija, alergologija ir klinikinė imunologija 2012“ mokslinės tezės	67
---	----

Vyriausiasis redaktorius
Raimundas Sakalauskas, dr. prof.

Atsakomoji redaktorė
Brigita Šitkauskienė, dr. prof.

Redaktorė
Rūta Nutautienė

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

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

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

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

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

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

Leidėjas
UAB „Medicinos spaudos namai“®

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

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

Pulmonologijos ir imunologijos klinikai – 20 metų

2011 metų gruodžio mėnesį Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Pulmonologijos ir imunologijos klinika minėjo garbingą sukaktį – 20 metų veiklos jubiliejų. Per šiuos metus nueitas ilgas ir sunkus kelias, nuveikta daug ir prasmingų darbų, paruoštas būrys jaunų gydytojų, įdiegti moderniausi diagnostikos ir gydymo metodai, po vienu klinikos stogu integruota daug sričių: pulmonologija, onkopulmonologija, alergologija ir klinikinė imunologija bei genetika. Visi šie pasiekimai, apie kuriuos prieš 20 metų net ir svajoti būtų buvę sudėtinga, leidžia pagrįstai didžiuotis ir atsistoti į vieną gretą su pažangiausiomis Europos klinikomis. Apie klinikos ištakas ir čia besidarbavusius asmenis, veiklos pradžią ir visą nueitą kelią pasakoja doc. Vytautas Bakšys, stovėjęs prie besikuriančios klinikos slenksčio, buvusi ilgametė Pulmonologijos ir imunologijos klinikos gydytoja Jolita Vėbrienė, prof. Kęstutis Malakauskas, Pulmonologijos laboratorijos vadovas, bei Pulmonologijos ir imunologijos klinikai dabar vadovaujantis prof. Raimundas Sakalauskas.



2011 metų gruodžio mėnesį LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinikos darbuotojai minėjo garbingą sukaktį – 20 metų veiklos jubiliejų

Doc. Vytautas Bakšys

1988–1989 m. buvo tie metai, kai veikiančiuose terapijos skyriuose kitų vidaus ligų profilio ligonių pradėjo mažėti, o pulmonologinių – tik daugėjo. Taigi nuspręsta pusę skyriaus paskirti pulmonologinėmis ligomis sergantiems ligoniams, o kitą pusę – kito terapinio profilio ligoniams. Plėtojant pulmonologinių ligonių diagnostiką ir gydymą, 1991-12-21 buvo įkurta Pulmonologijos ir ftiziatrijos klinika iš I ir II vidaus ligų katedrų specialistų ir klinikinės bazės – Kauno akademinių klinikų (dabar – Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų) I vidaus ligų bei tuometinės Kauno Romainių tuberkuliozės ligoninės ftiziatrijos skyrių.

Šiandien Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje orientuojamasi į pačių sunkiausių pacientų gydymą, o astma, lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) sėkmingai gydamos ambulatoriškai. Nors anksčiau visuomenėje buvo įsigalėjusi nuomonė, kad astma, LOPL, pneumonija turi būti gydomos ligoninėje, šiandien stacionarizuojami tik sunkia pneumonijos, astmos bei LOPL forma sergantys pacientai.

Jolita Vėbrienė

Prieš 20 metų klinikose terapiniai skyriai buvo bendri – jie funkcionavo įsikūrę antrame klinikų Centrinio korpuso aukšte. Profesorė Alla Baubiniene, dirbusi Vidaus ligų katedros vedėja, turėjo viziją, kad vidaus ligos – tai labai plati sritis, ir vieni terapeutai šeimos medicina rūpintis negali. Pagal jos viziją visų pirma reikėjo kurti šeimos kliniką, kurioje konsultuotų specialistai. Tada buvo nuspręsta, kad pagal vakarietišką modelį reikalingi atskiri konsultaciniai skyriai, kuriuose būtų gydoma atskiro profilio ligoniai. Vidaus ligų skyriai klinikose veikė du – pirmasis ir antrasis. I skyriaus vedėjas buvo doc. Vytautas Bakšys, II – gydytojas Antanas Raila. Šie du skyriai tradiciškai specializavosi, turėjo savo kryptį. I skyriuje buvo gydomi ligoniai, sergantys kvėpavimo organų ligomis, nes doc. V. Bakšys pats šia sritimi domėjosi, buvo parašęs vadovėlį. II vidaus ligų skyrius labiau specializavosi gydant nefrologinius bei reumatologinius ligonius.

Pačios pirmosios buvo įkurtos ir jau atskirai funkcionavo Kardiologijos bei Gastroenterologijos klinikos, šiek tiek vėliau atsiskyrė Endokrinologijos klinika. Visos kitos terapinės klinikos tuo metu buvo bendros. Taigi iš I Vidaus ligų sky-

riais buvo suformuotos Hematologijos bei Pulmonologijos ir ftiziatrijos klinikos, o iš II – Nefrologijos ir Reumatologijos. Pirmuoju Pulmonologijos ir ftiziatrijos klinikos vadovu buvo išrinktas prof. Adolfas Pranevičius.

Šiandien, po dvidešimt veiklos metų, Pulmonologijos klinika yra specializuota, turi naujausias gydymo bei diagnostikos priemones – ir visa tai pasiekta atkakliu, kryptingu darbu, turint ateities viziją.

Prof. Kęstutis Malakauskas

Kuriant Pulmonologijos ir ftiziatrijos kliniką, paraleliai steigta ir Pulmonologijos laboratorija, kurią dar 1981 m. įkūrė prof. P. Šnipas. 1982–1992 m. Pulmonologijos laboratorija kartu su KMU II vidaus ligų katedra bei centrine klinicine baze – Kauno Raudonojo Kryžiaus ligonine – sudarė Respublikinio pulmonologijos mokslo, mokymo, profilaktikos ir gydymo centro branduolį. Kauno medicinos akademijoje vykstant reformoms, kuriant profilaktines klinikas, 1993 m. Pulmonologijos laboratorija funkciniu požiūriu buvo integruota į KMA Pulmonologijos ir ftiziatrijos klinikos struktūrą. Ši klinika tapo Pulmonologijos laboratorijos klinicine baze. 1982–1996 m. BMTI Pulmonologijos laboratorijai vadovavo gyd. V. Ligeikaitė, doc. P. Leišytė, o nuo 1999 m. – prof. K. Malakauskas.

Viena laboratorijos darbo kryptis – aktualūs obstrukcinių plaučių ligų patogenezės, diagnostikos ir gydymo klausimai. Tirta astma sergančių ligonių fizinis pajėgumas ir individuali reabilitacija treniruojančiais krūviais, bronchų reaktyvumo ir alergijos problemos, alergijos pelėsiams klausimai, aukšto dažnio dirbtinės plaučių ventiliacijos principo pritaikymas gerinant bronchų sekreto pasišalinimą, hemosorbcijos ekstrakorporalinės membraninės kraujo oksigenacijos panaudojimas astmai gydyti. Pastaruosiu metu daugiausia dėmesio skiriama ląsteliniams ir humoraliniams alerginės astmos patogenezės aspektams išsiaiškinti taikant bronchų provokaciją specifiniu alergenu.

Dirbdami šioje laboratorijoje, surinko mokslinę medžiagą bei rengė disertacijas mokslo darbuotojai: V. Lesauskaitė, A. Bagdonas, L. Valius, A. Visokinskas, M. Zolubas, A. Norvaišas, P. Leišytė, V. Ligeikaitė, A. Babušytė.

Prof. Raimundas Sakalauskas

Visada, kai žiūrime į tai, kas nuveikta ir pasiekta, turime atsigręžti į savo mokytojus, padėkoti tiems žmonėms, kurie padėjo pamatus specializuotos medicinos plėtrai ir atidavė daug jėgų dirbdami dėl šios idėjos. Pirmiausia dėkojame profesorei Allai Baubinienei, kurios iniciatyva atsirado specializuotos klinikos, plėtojusiai specializuotas sritis per atskiras klinikas, delegavusiai žmones dirbti tose srityse. Dėkojame docentui Vytautui Bakšiui, vadovavusiam tuometiniam KMA I vidaus ligų skyriui, profesoriumi Alfredui Žiugždai, dirbusiam vidaus ligų katedroje, tuometinėje Kauno 2-ojoje ligoninėje ir profesoriumi Pranui Šnipui, dirbusiam tuometinėje 1-ojoje Tarybinėje, vėliau Raudonojo Kryžiaus ligoninėje, taip pat profesoriumi Adolfui Pranevičiui, pirmajam Pulmonologijos ir ftiziatrijos klinikos vadovui.

Šiandien klinikos veikloje esame įdiegę praktiškai visas šiuolaikinės pulmonologijos metodologijas ir galimybes. Mes pirmieji ir vieninteliai Lietuvoje įdiegėme į klinikinę praktiką pažangiausių ir naujausių minimaliai invazinių pulmonologijos diagnostikos metodą – endobronchinį ir endoskopinį ultragarsą, savo efektyvumu atitinkantį chi-

rurgines procedūras ir pasižymintį itin dideliu saugumu bei mažu komplikacijų skaičiumi. 2010 metais Kauno klinikų pulmonologai pirmieji Baltijos šalyse pradėjo genetinius plaučių vėžio tyrimus (EGFR mutacijos nustatymas), pagal kuriuos plaučių vėžiu sergantiems ligoniams parenkamas individualus gydymas naujausiais biologinės terapijos vaistais. Siekiant teikti specializuotą pagalbą įkurti Plautinės hipertenzijos centras (vadovas doc. S. Miliauskas), Suaugusiųjų cistinės fibrozės centras (vadovas prof. K. Malakauskas). Vykdomė išsamią pulmonologijos ir alergologijos studijų programą, kuri visame universitete dėstoma pagal probleminį modelį. Pulmonologija plėtojama vystant klinikinę genetiką – universitete buvo pradėta šios programos rezidentūra, kurią sėkmingai baigė jauni specialistai, sukurta genetikos tarnyba. Nuo 1999 m. veikia miego laboratorija, kur trijose specialiai miego sutrikimų diagnostikai pritaikytose patalpose tiriami pacientai dėl įtariamų kvėpavimo sutrikimų miego metu. Alergologijos ir imunologijos srityje įdiegti nauji imunodeficitu, autoimuninių ir alerginių ligų diagnostikos metodai. Vieni pirmųjų Lietuvoje pradėjome diagnozuoti ir gydyti įgimtą imunodeficitą dėl C1 esterazės inhibitoriaus stokos. Nuo 2003 m. taikoma pakeičiamoji imunoterapija ir imunomoduliacija intraveniniu imunoglobulinu. Padaugėjus pacientų po inkstų, širdies, plaučių, kepenų transplantacijų, alergologai ir klinikiniai imunologai padeda specialistams spręsti imunosupresijos klausimus.

Minint 20 metų veiklos sukaktį, reikėtų pasidžiaugti kolektyvu, dirbančiu jau daugelį metų, ir užauginusių naujų specialistų ir vadovų. Prof. B. Šitkauskienė, alergologijos ir imunologijos sektoriaus vadovė, Europos alergologijos ir klinikinės imunologijos akademijos (EAACI) Vykdomojo komiteto tikroji narė (2007–2009 m.), Europos komisijos ekspertė (nuo 2009 m.), greta klinikinės praktikos dirba mokslinį darbą. Jos darbo pagrindu užmezgta sėkminga partnerystė su Gotebergo universitetu, šiandien ji aktyviai dalyvauja bendrame projekte su Taivanu. Sektorių vadovai prof. Kęstutis Malakauskas specializuojasi kvėpavimo fiziologijoje, plėtoja tarptautinę veiklą, inicijuoja projektus, doc. Skaidrius Miliauskas, gilinasi į plaučių embolijos sritį, plaučių hipertenziją bei plėtoja miego mediciną, doc. Marius Žemaitis po sėkmingo pasirengimo Heidelbergo universitete dirba onkopulmonologijos srityje. Doc. Kristina Biekšienė, sėkmingai pradėjusi kosulio tyrimus, sergant lėtinėmis obstrukcinėmis plaučių ligomis ir astma, toliau plėtoja savo veiklą bei numato įsteigti vienintelį Lietuvoje kosulio centrą, teiksiantį pagalbą lėtinio kosulio varginamiems pacientams.

Kai kurie mūsų universiteto absolventai ir buvę mūsų klinikos darbuotojai sėkmingai dirba užsienio šalyse. Reikėtų paminėti Ingą Sriubienę, miego medicinos pradininkę, šiuo metu dirbančią JAV, Vytį Dudzevičių, dirbantį Didžiojoje Britanijoje pulmonologu konsultantu, Liutaurą Ryškų, besidarbuojantį gydytoju pulmonologu Vokietijoje.

Mūsų klinikos laimėjimai būtų neįmanomi be glaudaus bendradarbiavimo bei partnerystės su kitomis profilineis klinikomis. Esame dėkingi visiems kolegoms, ypač Onkologijos, Radiologijos, Laboratorinės medicinos, Patologinės anatomijos, Kardiologijos ir Širdies, krūtinės ir kraujagyslių chirurgijos klinikos vadovams bei darbuotojams, kurių dėka pavyko perprasti šiuolaikines gydymo metodikas bei įdiegti jas į klinikinę praktiką.

Įsteigtas pirmasis Suaugusiųjų cistinės fibrozės centras Lietuvoje



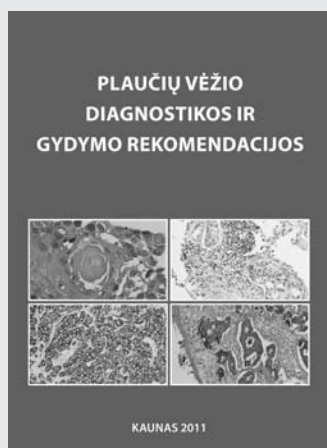
Cistinė fibrozė – paveldima liga, dažniausiai pasireiškianti lėtinė kvėpavimo takų infekcija, bronhektazėmis, kasos funkcijos ir mitybos sutrikimais. Pastaraisiais dešimtmečiais pagerėjusi ankstyvoji ligos diagnostika bei veiksmingas kompleksinis gydymas ženkliai pailgino cistine fibroze sergančių ligonių gyvenimo trukmę. Daugelyje Vakarų Europos šalių ir JAV cistine fibroze sergantys ligoniai išgyvena jau vidutiniškai iki 40 metų, daugiau nei pusė yra vyresni kaip 18 metų. Užsienyje daug metų cistine fibroze sergančių ligonių sveikatos priežiūra vykdoma ir medicinos pagalba teikiama specializuotose vaikų ir suaugusiųjų centruose.

Kauno klinikose cistine fibroze sergantiems ligoniams teikiamos įvairiapusės ambulatorinės ir stacionarinės asmens sveikatos priežiūros paslaugos, įskaitant cistinės fibrozės geno mutacijų tyrimus, identifikuoti specialių technologijų reikalingų mikrobiologinių infekcijos sukėlėjų (įskaitant *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, netuberkuliozinės mikobakteriozės) tyrimus, vaistų (aminoglikozidų, vankomicino, riebaluose tirpių vitaminų) koncentracijos kraujyje tyrimus, radiologinius tyrimus (įskaitant kompiuterinę tomografiją, magnetinio rezonanso tomografiją, plaučių arterijų angiografiją), funkcinis kvėpavimo mėginius (įskaitant dujų difuzijos tyrimus, kūno pletizmografiją, fizinio krūvio mėginius), endoskopinius tyrimus (bronchoskopiją, ezofagoduodenoskopiją, kolonoskopiją), bronchų arterijų embolizaciją, neinvazinę ir invazinę plaučių

ventiliaciją, kompleksinę reabilitaciją. Kauno klinikose, vienintelėje gydymo įstaigoje Lietuvoje, yra atliekamos plaučių transplantacijos.

Siekiant teikti kvalifikuotą medicinos pagalbą sergantiems cistine fibroze Lietuvoje, 2012 m. balandžio 16 d. LSMUL Kauno klinikose prie Pulmonologijos ir imunologijos klinikos įsteigtas Suaugusiųjų cistinės fibrozės centras, o jos vadovu paskirtas gydytojas pulmonologas prof. Kęstutis Malakauskas. Centro veikloje, be gydytojų pulmonologų, dalyvaus dietologas, gastroenterologas, reabilitologas, laboratorijos gydytojas, pagal reikalą ir kitų specialybių gydytojai. Centras teiks ne tik specializuotą medicinos pagalbą, bet ir dalyvaus organizacinėje bei šviečiamojame veikloje rengiant metodines rekomendacijas, keliant gydytojų ir slaugos specialistų kvalifikaciją, dalyvaujant nacionalinėse ir tarptautinėse programose, renginiuose, šviečiant visuomenę cistinės fibrozės klausimais.

Atnaujintos plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo gairės



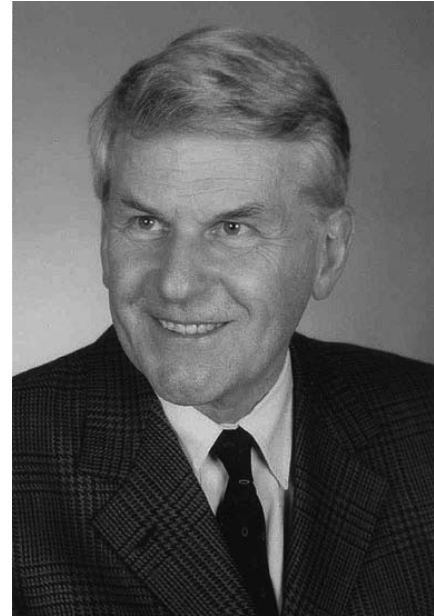
Plaučių vėžys vis dar tebėra didžiulė grėsmė ne tik pasaulio, Europos Sąjungos, bet ir Lietuvos gyventojams. 2007 m., siekiant pagerinti pagalbą plaučių vėžiu sergantiems ligoniams bei suartinti specialistų požiūrį į šios ligos diagnostikos ir gydymo standartus, Kauno medicinos universiteto ir Lietuvos sveikatos priežiūros specialistų draugijų iniciatyva bei bendru darbu buvo sudarytos ir išleistos „Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos“. Nuo to laiko įvyko nemažai svarbių permainų suvokiant šią ligą, priimta naujos redakcijos plaučių vėžio TNM klasifikacija, patobulinta gydymo taktika, aprobuota ir įteisinta biologinė terapija ir kt. Taigi ankstesnes rekomendacijas buvo būtina atnaujinti atspindint svarbiausias ir prigijusias naujoves.

2011 m. išleistos naujos „Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos“, kurias galima peržvelgti interneto puslapyje <http://www.pulmoalerg.lt/leidiniai.htm>

Autoriai dėkoja visiems, pateikusiems vertingų pastabų ir pasiūlymų tobulinant leidinį, bei tikisi, kad ir šios rekomendacijos atliks savo vaidmenį: priartins Lietuvos pacientų, sergančių plaučių vėžiu, gydymo kokybę prie tarptautinių standartų.

Pro memoria

Profesorius Andrzejus Szczeklikas, išskirtinis mokslininkas, pasišventęs gydytojas, aktyvus Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos (EAACI) narys ir ilgametis Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Pulmonologijos ir imunologijos klinikos geras kolega ir nuoširdus draugas netikėtai mirė 2012 m. vasario 3 d. Krokuvoje (Lenkija). Šių metų liepos mėnesį jam būtų sukakę 74 metai.



Po medicinos studijų Krokuvos universitete ir stažuotės JAV, profesorius Andrzejus Szczeklikas keletą metų dirbo Vroclavo medicinos akademijoje. 1990–1993 m. jis tapo Krokuvos Koperniko medicinos akademijos rektoriumi, o 1993 m. buvo išrinktas Krokuvos Jogailos universiteto vicerektoriumi, kuriame nuo 1989 m. ėjo profesorius ir Medicinos departamento vadovo pareigas.

Pagrindinės A. Szczekliko mokslinių tyrinėjimų sritys buvo aspirino sąlygota astma, kardiopulmoninės ligos bei eikozanoidų reikšmė šių ligų patogenezėje. Jis buvo pirmasis mokslininkas 1975 m. paskelbęs „prostaglandino hipotezę“, kuri rodė esant ryšį tarp padidėjusio jautrumo aspirinui bei kitiems vaistams nuo uždegimo, pasižymintiems ciklooksigenazės slopinimu, patomechanizmo ir arachidono rūgšties metabolizmo sutrikimų.

Prof. A. Szczekliko kvietimu Kauno medicinos universitetas (dabar Lietuvos sveikatos mokslų universitetas), tarptautinio GA2LEN (angl. *Global Allergy and Asthma European Network*) tinklo bendradarbiavimo centras, 2007 m. tapo Krokuvos Jogailos universiteto partneriu aspirininės astmos tyrinėjimų srityje.

Profesoriui Andrzejui Szczeklikui buvo įteikti reikšmingi tarptautiniai apdovanojimai, įskaitant pagrindinį žurnalo „Lancet“ prizą už leukotrieno C4 sintezės genetinio polimorfizmo darbus, Londono Karališkosios gydytojų kolegijos mokslinį prizą, Amerikos alergijos, astmos ir imunologijos akademijos *Robert A. Cook atminimo paskaitos* ir *EAACI Clemens von Pirquet* vardo apdovanojimus.

Profesorius Andrzejus Szczeklikas – autorius ir bendraautoris beveik 600 mokslo straipsnių, kurie buvo publikuojami tokiuose didelio citavimo tarptautiniuose žurnaluose kaip „New England Journal of Medicine“ (NEJM), „Nature“, „Journal of Allergy and Clinical Immunology“ (JACI), „Lancet“ ir kt.

Be ypatingų medicinos srities gebėjimų, jis turėjo ir kitų išskirtinių talentų: puikiai grojo pianinu (kasmet ligoninės kolegoms ir pacientams organizuodavo kalėdinius koncertus), tapė ir rašė, perteikdamas patirtus išgyvenimus, jausmus bei būties paslaptį. Jis išleido dvi pasaulinio garso sulaukusias knygas: „Katarsis: medicinos menas“ ir „Kora“, kuriose mėgino surasti ir atskleisti gilesnę, dvasingesnę medicinos praktikos prasmę. Česlovas Milošas, rašydamas atsiliepimą (~ 2005 m.) apie savo asmeninę gydytoją ir draugą Andrzejų Szczekliką, apibūdino jį kaip gydytoją, turintį gilių humanitarinių žinių, kuriame poetai ir menininkai išvelgia, jaučia išskirtinį intelektą, nors jis pagrįstas jiems neįprasta erudicija mikrobiologijos, chemijos ir genetikos srityse.

Profesorius Andrzejus Szczeklikas kelis kartus viešėjo Lietuvoje: čia skaitė paskaitas, o paskutinį kartą, 2011 m. pavasarį, pristatė į lietuvių kalbą išverstą savo knygą „Kora“. Apie Lietuvą jis visuomet kalbėjo su pagarba šalies istorijai, kultūrai ir su meile jos žmonėms.

Profesorius Andrzejus Szczeklikas visų mūsų atmintyje paliko neišdildomą didžio charizmatiško žmogaus prisiminimą.

Brigita Šitkauskienė

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

Naujasis lėtinės obstrukcinės plaučių ligos sunkumo vertinimas (pagal GOLD 2011 m.)

Kęstutis Malakauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga, sunkumo įvertinimas, gydymas.

Santrauka. Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra viena pagrindinių sergamumo ir mirtingumo priežasčių pasaulyje. Numatoma, kad artimiausiu metu LOPL toliau plis ir mirtingumas nuo šios ligos didės. Straipsnyje pristatoma nauja LOPL vertinimo samprata, remiantis simptomų sunkumu, paūmėjimų rizika, bronchų obstrukcijos ryškumu, gretutinėmis ligomis. Pateikiama naujoji LOPL medikamentinio ir nemedikamentinio gydymo strategija.

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra viena pagrindinių sergamumo ir mirtingumo priežasčių pasaulyje. Numatoma, kad artimiausiu metu LOPL toliau plis ir mirtingumas nuo šios ligos didės. Visuomenei tenka reikšminga ir vis didesnė ekonominė ir socialinė našta, lemiamą sergamumą šia liga. LOPL gydymas kainuoja daugiau negu astmos, ir 50–75 proc. šių sąnaudų tenka paslaugoms, kurių prireikia paūmėjus ligai. Todėl labai svarbu siekti optimalaus ir individualaus LOPL sergančių ligonių gydymo.

Numatant LOPL ligonio ilgalaikio gydymo taktiką, svarbu nustatyti ligos sunkumą, jos poveikį paciento sveikatos būklei bei ligos paūmėjimo, paciento hospitalizavimo ir mirties riziką. Tuo tikslu būtina įvertinti šiuos aspektus:

- Klinikinių ligos simptomų intensyvumą;
- Plaučių funkcijos sutrikimą;
- LOPL paūmėjimų riziką;
- Gretutines ligas.

SIMPTOMŲ VERTINIMAS

Sukurtas ne vienas klausimynas, skirtas LOPL klinikiams simptomams įvertinti. Globali LOPL iniciatyva (angl. *Global Initiative of Obstructive Lung Disease, GOLD*) rekomenduoja naudoti modifikuotą Britų medicinos tyrimų tarybos klausimyną dusuliui įvertinti (angl. *modified British Research Council questionnaire, mMRC*) (1 lentelė) arba LOPL vertinimo testą (angl. *COPD Assessment test, CAT*) (1 pav.). Nors mMRC dusulio klausimynu vertinama dusulio sąlygota negalia, juo remiantis galima įvertinti ir kitus sveikatos būklės rodiklius bei numatyti mirties ateityje riziką. CAT nustatoma LOPL įtaka kasdieniam paciento gyvenimui bei savijautai, siejasi su ligonio gyvenimo kokybe, įvertinta pagal Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyną.

SPIROMETRINIS VERTINIMAS

Spirometrinė LOPL ligonių bronchų obstrukcijos sunkumo klasifikacija pagal GOLD pateikta 2 lentelėje. Siekiant sumažinti tyrimo rezultatų kintamumą, spirometrija atliekama skyrus tinkamą trumpai veikiančio bronchus plečiančio vaisto dozę. Tačiau tarp FEV₁ dydžio, simptomų ir su sveikata susijusios gyvenimo kokybės nustatomas tik silpnas ryšys.

LOPL PAŪMĖJIMŲ RIZIKOS VERTINIMAS

LOPL paūmėjimo dažnumas įvairuoja. Tiksliausiai prognozuoti dažnus LOPL paūmėjimus (du ir daugiau per metus) galima vertinant ligonio anamnezės duomenis apie anksčiau įvykusius ir gydytus ligos paūmėjimus. Be to, su didesne LOPL paūmėjimų ir mirties rizika susijęs bronchų obstruk-

1 lentelė. Modifikuotas Britų medicinos tyrimų tarybos (mMRC) klausimynas dusuliui įvertinti

Laipsnis	Dusulio apibūdinimas
0	Aš uždūstu tik sunkaus krūvio metu
1	Aš uždūstu, kai skubu eidamas lygia vieta ar lipdamas į kalnelį
2	Aš einu lėčiau dėl dusulio lygia vieta nei bendraamžiai arba turiu sustoti atsikvėpti eidamas sau įprastu greičiu
3	Aš turiu sustoti atsikvėpti nuėjęs 100 m ar po kelių minučiųėjimo
4	Dėl dusulio aš negaliu išeiti iš namų arba dūstu rengdamasis

Kokia Jūsų lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) būklė? Atlikite LOPL vertinimo testą (COPD Assessment Test, CAT)

Šis klausimynas padės Jums ir Jūsų sveikatos priežiūros specialistui nustatyti lėtinės obstrukcinės plaučių ligos poveikį Jūsų savijautai ir kasdieniam gyvenimui. Jūsų atsakymai ir testo balai gali padėti Jums ir Jūsų sveikatos priežiūros specialistui geriau tvarkytis su lėtine obstrukcine plaučių liga ir gauti didžiausią naudą iš gydymo.

Prie kiekvieno toliau pateikiamo punkto, kuris geriausiai apibūdina Jūsų būklę šiuo metu, pažymėkite (X). Kiekvienam klausimui pažymėkite tik vieną atsakymą.

Pavyzdys: Aš esu labai laimingas 0 1 2 3 4 5 Aš esu labai nelaimingas

BALAS

Aš niekada nekosėjau	0 1 2 3 4 5	Aš visą laiką kosėjau	<input type="text"/>
Mano plaučiuose visiškai nėra skreplių (gleivių)	0 1 2 3 4 5	Mano plaučiai labai pilni skreplių (gleivių)	<input type="text"/>
Visai nejaučiu krūtinės veržimo (sunkumo)	0 1 2 3 4 5	Jaučiu stiprų krūtinės veržimą (sunkumą)	<input type="text"/>
Kai lipu į kalvą ar vieną aukštą laiptais, neuždūstu	0 1 2 3 4 5	Kai lipu į kalvą ar vieną aukštą laiptais, labai uždūstu	<input type="text"/>
Mano atliekama veikla namuose neribota	0 1 2 3 4 5	Mano atliekama veikla namuose labai ribota	<input type="text"/>
Nepaisant mano plaučių būklės išeidamas iš namų jaučiuosi užtikrintas	0 1 2 3 4 5	Dėl savo plaučių būklės išeidamas iš namų jaučiuosi visiškai neužtikrintas	<input type="text"/>
Miegu kietai	0 1 2 3 4 5	Dėl savo plaučių būklės miegu neketai	<input type="text"/>
Turiu daug energijos	0 1 2 3 4 5	Visiškai neturiu energijos	<input type="text"/>
BENDRAS BALAS			<input type="text"/>

1 pav. LOPL vertinimo testas

cijos pablogėjimas. Kadangi patys ligos paūmėjimai greitina plaučių funkcijos blogėjimą, blogina sveikatos būklę ir didina mirties riziką, nustatytoji paūmėjimų rizika gali būti laikoma ir nepalankios paciento baigties rizika.

GRETUTINIŲ LIGŲ VERTINIMAS

Kadangi LOPL dažnai išsivysto ilgamečiams rūkoriais, dažnas ligonis serga ir kitomis su rūkymu ar senėjimu susijusiomis ligomis. Pati LOPL pasireiškia sisteminiu poveikiu: mažėja svoris, sutrinka mityba ar skeleto raumenų funkcija. Dažniausios LOPL ligonių gretutinės ligos yra šios: širdies ir kraujagyslių ligos, skeleto raumenų funkcijos sutrikimai, metabolinis sindromas, osteoporozė, depresija. Be to, sergant LOPL, didėja plaučių vėžio rizika. Gretutinės ligos pasireiškia esant įvairaus sunkumo bronchų obstrukcijai ir, nepriklausomai nuo kitų veiksnių, turi įtakos hospitalizavimo dažnumui ir mirtingumui.

KOMPLEKSINIS LOPL LIGONIO BŪKLĖS VERTINIMAS

LOPL sunkumo įvertinimas apima klinikinių simptomų, spirometrinio bronchų obstrukcijos sunkumo ir/ar paū-

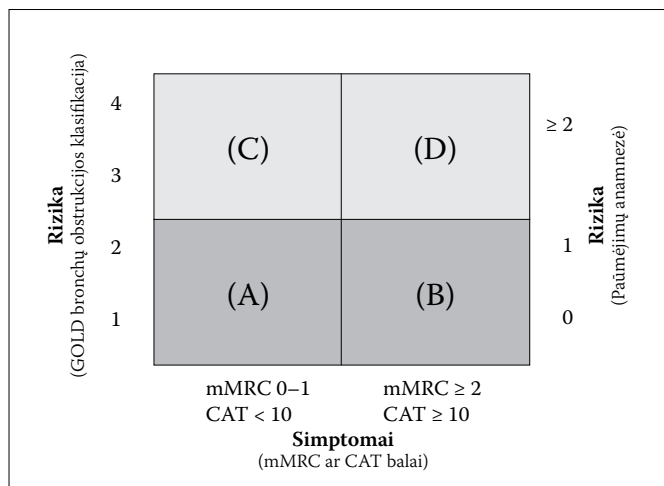
2 lentelė. Spirometrinė bronchų obstrukcijos klasifikacija sergant LOPL

Bronchų obstrukcijos sunkumo kategorija	Podilatacinio FEV ₁ dydis (kai FEV ₁ /FVC < 0,70)
GOLD 1 (lengva)	FEV ₁ ≥ 80 proc. normos
GOLD 2 (vidutinio sunkumo)	50 proc. ≤ FEV ₁ < 80 proc. normos
GOLD 3 (sunki)	30 proc. ≤ FEV ₁ < 50 proc. normos
GOLD 4 (labai sunki)	FEV ₁ < 30 proc. normos

mėjimų rizikos nustatymą. mMRC klausimynas ar CAT rekomenduojami naudoti klinikiniams simptomams įvertinti: mMRC ≥ 2 ar CAT ≥ 10 balų rodo, kad simptomai sunkūs. Pirmenybė teiktina CAT, nes jis padeda išsamiau įvertinti simptominę ligos raišką, o mMRC klausimynas – dusulio poveikį.

LOPL paūmėjimų riziką galima įvertinti dvejopai. Vienas būdas – remtis GOLD spirometrine klasifikacija (2 lentelė), kur GOLD 3 ir GOLD 4 kategorijos rodo esant didelę paūmėjimų riziką. Kitas būdas grindžiamas individualia LOPL paūmėjimų anamneze – didelę riziką rodo įvykę du ir daugiau paūmėjimų per pastaruosius 12 mėn.

Pirmiausia įvertinami klinikiniai simptomai pagal mMRC klausimyną ar CAT, po to – LOPL paūmėjimų rizika, nustatant spirometrinę bronchų obstrukcijos GOLD sunkumo kategoriją arba skaičiuojant paūmėjimų skaičių per paskutinius 12 mėn. Jei šių rizikos vertinimo metodų rezultatai nesutampa, rizika įvertinama metodu, nurodančiu „didelė rizika“.



2 pav. LOPL ligonių grupės (A, B, C, D)

Įvertinus simptomų pasireiškimą ir paūmėjimų riziką, LOPL ligonis priskiriamas vienai iš keturių grupių (2 pav.):

- **A grupės** pacientas – maža rizika, mažiau simptomų. Paprastai GOLD 1 ar GOLD 2 (lengva ar vidutinio sunkumo bronchų obstrukcija) ir (ar) 1 ar mažiau paūmėjimų per metus *ir* mMRC < 2 ar CAT < 10 balų.
- **B grupės** pacientas – maža rizika, daugiau simptomų. Paprastai GOLD 1 ar GOLD 2 (lengva ar vidutinio sunkumo bronchų obstrukcija) ir (ar) vienas ar mažiau paūmėjimų per metus *ir* mMRC ≥ 2 ar CAT ≥ 10 balų.
- **C grupės** pacientas – didelė rizika, mažiau simptomų. Paprastai GOLD 3 ar GOLD 4 (sunki ar labai sunki bronchų obstrukcija) ir (ar) du ar daugiau paūmėjimų per metus *ir* mMRC < 2 ar CAT < 10 balų.
- **D grupės** pacientas – didelė rizika, daugiau simptomų. Paprastai GOLD 3 ar GOLD 4 (sunki ar labai sunki bronchų obstrukcija) ir (ar) du ar daugiau paūmėjimų per metus *ir* mMRC ≥ 2 ar CAT ≥ 10 balų.

Toks kompleksinis LOPL ligonio būklės įvertinimas yra tikslesnis nei ankstesnis LOPL sunkumo skirstymas spirometrijos pagrindu. Taip įvertinus būklę, galima individualizuoti LOPL gydymą. Nemedikamentinis LOPL gydymas apibendrintas 3 lentelėje. Metimas rūkyti, įskaitant ir priklausomybės nuo tabako medikamentinį gydymą, – svarbiausia veiksminga priemonė visiems LOPL ligoniams. Be to, visiems rekomenduojamas kasdienis fizinis aktyvumas. Reabilitacija tikslinga pacientams, ypač patiriantiems dusulį (mMRC > 1) ar po ligos paūmėjimo. Tikslinga LOPL ligonius skiepyti nuo gripo, pneumokokinės infekcijos.

Siūlomi nauji medikamentinio LOPL gydymo principai, pagal tai, kokiai grupei – A, B, C ar D – ligonis priskirtas atsižvelgiant į klinikinių simptomų pasireiškimą ir paūmėjimų riziką (4 lentelė).

3 lentelė. Nemedikamentinis LOPL gydymas

Paciento grupė	Pagrindinis	Rekomenduojamas	Pagal vietos sutarimus
A	Metimas rūkyti (galimas ir medikamentinis gydymas)	Fizinis aktyvumas	Skiepijimas nuo gripo Skiepijimas nuo pneumokokinės infekcijos
B–D	Metimas rūkyti (galimas ir medikamentinis gydymas) Reabilitacija	Fizinis aktyvumas	Skiepijimas nuo gripo Skiepijimas nuo pneumokokinės infekcijos

4 lentelė. Medikamentinis LOPL gydymas*

Grupė	Pirmaeilis vaistas	Antraeilis vaistas	Alternatyva**
A	TV anticholinerginis vaistas pagal poreikį <i>arba</i> TV β2 agonistas pagal poreikį	IV anticholinerginis vaistas <i>arba</i> IV β2 agonistas <i>arba</i> TV anticholinerginis vaistas + TV β2 agonistas	Teofilinas
B	IV anticholinerginis vaistas <i>arba</i> IV β2 agonistas	IV anticholinerginis vaistas + IV β2 agonistas	TV β2 agonistas <i>ir/ar</i> TV anticholinerginis vaistas Teofilinas
C	IGK + IV β2 agonistas <i>arba</i> IV anticholinerginis vaistas	IV anticholinerginis vaistas + IV β2 agonistas	Fosfodiesterazės 4 inhibitorius TV β2 agonistas <i>ir/ar</i> TV anticholinerginis vaistas Teofilinas
D	IGK + IV β2 agonistas <i>arba</i> IV anticholinerginis vaistas	IGK + IV anticholinerginis vaistas <i>arba</i> IGK + IV β2 agonistas + IV anticholinerginis vaistas <i>arba</i> IGK + IV β2 agonistas + fosfodiesterazės 4 inhibitorius <i>arba</i> IV anticholinerginis vaistas + IV β2 agonistas <i>arba</i> IV anticholinerginis vaistas + fosfodiesterazės 4 inhibitorius	Karbocisteinas TV β2 agonistas <i>ir/ar</i> TV anticholinerginis vaistas Teofilinas

* Vaistai pateikti tokia tvarka kaip Globalioje LOPL iniciatyvoje (GOLD);

** Alternatyvūs vaistai gali būti vartojami vieni ar derinami su pirmaeiliais ir antraeiliais vaistais.

IGK – inhaliuojamasis gliukokortikoidas; IV – ilgai veikiantis; TV – trumpai veikiantis.

- **A grupės** pacientai simptomų patiria retai, ligos paūmėjimų rizika maža. Deja, nėra įrodymų apie medikamentinio gydymo veiksmingumą, kai $FEV_1 > 80$ proc. normos (GOLD 1). Tačiau visiems šios grupės pacientams rekomenduojamas trumpai veikiantis bronchus plečiantis vaistas dėl bronchodilatacinio bei dusulį lengvinančio poveikio. Antrasis pasirinkimas – dviejų trumpai veikiančių bronchus plečiančių vaistų derinys ar ilgai veikiantis bronchus plečiantis vaistas.
- **B grupės** pacientams, kurie patiria daugiau simptomų, bet paūmėjimų rizika maža, rekomenduojamas ilgai veikiantis bronchus plečiantis vaistas. Nėra įrodymų, kad ilgai veikiančių β_2 agonisto ir anticholinerginio vaisto veiksmingumas būtų skirtingas. Taigi bronchus plečiančio vaisto parinkimas priklauso nuo subjektyvaus simptomų palengvėjimo. Pacientams, kuriuos vargina stiprus dusulys, galima rekomenduoti dviejų ilgai veikiančių bronchus plečiančių vaistų derinį.
- **C grupės** pacientai simptomų patiria mažai, bet paūmėjimų rizika didelė. Jiems pirmiausia skirtinas inhaliuojamojo gliukokortikoido (IGK) derinys su ilgai veikiančiais β_2 agonistu ar anticholinerginiu vaistu. Akivaizdžių įrodymų, kad IGK derinys su ilgai veikiančiu β_2 agonistu veiksmingesnis už derinį su ilgai veikiančiu anticholinerginiu vaistu, nėra. Antras pasirinkimas – dviejų ilgai veikiančių bronchus plečiančių vaistų derinys ar IGK derinys su ilgai veikiančiu anticholinerginiu vaistu.
- **D grupės** pacientai patiria daug simptomų ir paūmėjimų rizika didelė. Pirmiausia jiems, kaip ir C grupės pacientams, skirtinas IGK derinys su ilgai veikiančiais β_2 agonistu ar anticholinerginiu vaistu, nes šios grupės pacientams svarbiausia – sumažinti paūmėjimų riziką. Antrasis pasirinkimas – įvairūs vaistų deriniai (IGK/ilgai veikiantis β_2 agonistas/ilgai veikiantis anticholinerginis vaistas), taip pat galima pridėti ir fosfodiesterazės 4 inhibitorių.

Taigi, klinikiniais tyrimais pagrįsta naujoji LOPL sunkumo samprata bei vertinimo kriterijai leidžia LOPL ligoniui taikyti individualų gydymą ligos simptomams lengvinti, paūmėjimams retinti bei jų sunkumui mažinti, gyvenimo kokybei ir fizinio krūvio toleravimui gerinti.

NEW ASSESSMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (BASED ON GOLD 2011)

KĘSTUTIS MALAKAUSKAS

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, assessment of severity, management.

Summary. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major cause of morbidity and mortality worldwide. Expected COPD prevalence and mortality will increase in the near future. This paper presents a new concept of COPD assessment based on the patient's level of symptoms, future risk of exacerbations, the severity of airflow limitation, and the identification of comorbidities. New strategy of pharmacologic and non-pharmacologic therapy of COPD is provided as well.

LITERATŪRA

1. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. <http://www.goldcopd.com>. 2011: 1-74.
2. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 581-6.
3. Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009; 34: 648-54.
4. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010 16; 363: 1128-38.
5. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, et al. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009; 6: 17-25.
6. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007 22; 356: 775-89.
7. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008 9; 359: 1543-54.
8. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177: 19-26.
9. Welte T, Miravitlles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 741-50.

Epidermio augimo veiksnio receptoriaus geno pažaidos sergant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu

Neringa Vagulienė, Marius Žemaitis

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, EGFR geno mutacijos, tirozino kinazės inhibitoriai.

Santrauka. Plaučių vėžys – viena labiausiai paplitusių ir didžiausią mirtingumą sąlygojančių onkologinių ligų visame pasaulyje. Nepaisant visuomenės švietimo ir šiuolaikinių diagnostikos metodų, nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys nustatomas toli pažengusių stadijų, kai reikalingas sisteminis plaučių vėžio gydymas. Molekulinės biologijos atradimai sudaro prielaidas onkologinių ligų ankstyvai diagnostikai, prognozių ir predikcinių veiksnių atradimui, gydymo optimizavimui.

Kasmet nuo plaučių vėžio miršta per milijoną žmonių [1]. Tai aktuali medicinos ir socialinė problema. Lietuvos vėžio registro duomenimis, 2009 m. vėlyvos stadijos (III, IV) plaučių vėžys nustatytas net 63 proc. ligonių [2]. Dar neseniai chemoterapija platinos pagrindu buvo pagrindinis išplitusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) gydymo metodas, deja, atsakas į chemoterapiją pasireiškia tik 30–40 proc. pacientų. Be to, greitai įgyjamas atsparumas jai, ir chemoterapijos preparatais gydomų pacientų vidutinė gyvenimo trukmės mediana tėra tik 8–10 mėnesių. Vėlyvų stadijų NSLPV gydymas įvairiais platinos dupletų deriniais nepailgino gyvenimo trukmės, trijų vaistų deriniai taip pat nedavė laukiamo efekto. Tinkamumas skirti chemoterapiją nustatomas įvertinus funkcinę ligonio būklę, amžių, gretutines ligas. Chemoterapija platinos pagrindu gali būti taikoma tik geros funkcinės būklės pacientams, tuo tarpu vyresnio amžiaus ir blogos funkcinės būklės pacientų gydymo galimybės iki šiol buvo ribotos.

Molekulinės biologijos atradimai sudaro prielaidas onkologinių ligų ankstyvai diagnostikai, prognozių ir predikcinių veiksnių atradimui, gydymo optimizavimui. Mokslininkai ieško naujų molekulinės žymenų ir tiria jau žinomų prognozinę bei predikcinę vertę, nes gydymo individualizavimas yra viena iš prioritetinių onkologijos kryptų. Kaip plaučių vėžio diagnostiniai, predikciniai ir prognoziniai rodikliai plačiai tyrinėjami šie molekuliniai žymenys: epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*, *EGFR*), MET receptoriaus, VEGF, VEGF receptoriaus, KRAS, HER2 re-

ceptorius, EMLK4-ALK, PIC3CA, seBRAF, IGF-1R [3]. Dabar plaučių vėžiui gydyti taikoma biologinė (taikinių) terapija slopinant EGFR aktyvumą navikinėse ląstelėse bei VEGF. Tačiau kol kas nustatyta, kad tik epidermio augimo veiksnio receptoriaus geno mutacijos susijusios su klinikiu EGFR tirozino kinazių inhibitorių (TKI) veiksmingumu.

EGFR yra žmogaus epidermio augimo veiksnio receptorių (angl. *human epidermal growth factor receptor*, *HER/ErbB*) šeimos receptorinė tirozino kinazė, kurios domeno mutacijos 18–21 egzonuose sergant NSLPV pirmą kartą nustatytos 2004 metų pabaigoje [4, 5]. Šio transmembraninio receptoriaus padidėjęs aktyvumas dėl EGFR geno stipresnės raiškos, amplifikacijos, aktyvuojančių mutacijų ar ligandų (EGF, TGF α , amfiredulinas) stipresnės raiškos yra susijęs su plaučių vėžio genėzės ir plėtotės procesais, nes skatina vėžinių ląstelių dauginimąsi, metastazavimą, atsparumą antinavikiniam vaistams, naujų kraujagyslių formavimąsi navike bei slopina šių ląstelių žūtį [6]. Baltųjų rasės NSLPV ligonių grupėje EGFR geno mutacijų pasireiškimo dažnumas siekia apie 10 proc., tuo tarpu azijiečių – net iki 40 proc. [7, 8, 9, 10]. Literatūros duomenimis, EGFR geno mutacijos navikiniame plaučių audinyje dažniau nustatomos esant adenokarcinomos histologiniam plaučių vėžio tipui, moterims bei nerūkantiems NSLPV ligoniams [7, 8, 9, 11].

EGFR geno mutacijų nustatymas leidžia prognozuoti ligos agresyvumą, jautrumą gydymui, kurio laipsnis gali būti susijęs su EGFR geno didesniu aktyvumu bei

turėti įtakos ligos predikcijai ir prognozei. Taigi šio receptoriaus ir jo signalo perdavimo keliai yra reikšmingi vėžio terapijos taikiniai [12]. EGFR TKI blokuoja EGFR perduodamų augimo signalų sklaidimą ir taip sulėtina vėžinių ląstelių dauginimąsi [13]. Literatūros duomenimis, EGFR mutacijos, kurios siejamos su atsaku į gydymą EGFR TKI, 44 proc. atvejų yra nukleotidų delecija 19 egzone ir 41 proc. 21 egzono mutacija L858R [14]. Šių mutacijų radimas koreliuoja su klinikiniais ir morfologiniais veiksniais, kurie siejami su jautrumu gydymui EGFR TKI [15]. Keletas klinikinių tyrimų nustatė, kad būtent nukleotidų delecija 19 egzone susijusi su ilgesne gyvenimo trukme skiriant gydymą EGFR TKI nei 21 egzono mutacija L858R [14, 16].

EGFR TKI – tai mažos molekulinės masės inhibitoriai, kurie jungiasi prie EGFR domeno ir slopina proliferacinių signalų perdavimą. Gydymas EGFR TKI taikomas išplitusio ar metastazavusio plaučių vėžio atvejais, kai negalimas radikalus gydymas. Europos Sąjungoje ir Lietuvoje NSLPV gydyti patvirtinti du EGFR TKI: erlotinibas ir gefitinibas.

Pirmas III fazės klinikinis tyrimas I eilės gydymui EGFR TKI įvertinti, tiriant išplitusiu ar metastazavusiu plaučių vėžiu sergančius pacientus ir jo veiksmingumą lyginant su standartinė chemoterapija, buvo atliktas Azijoje [17]. Šio tyrimo duomenimis, esant EGFR geno mutacijų, atsakas į gydymo TKI (gefitinibu) siekia 71,2 proc., o gyvenimo iki ligos progresavimo mediana yra 9,6 mėnesių. Kitas III fazės klinikinis tyrimas EURTAC buvo atliktas Europoje, o tiriamųjų kontingentą sudarė kaukazių rasės pacientai [18]. Šiuo tyrimu nustatyta, kad esant EGFR geno mutacijų, atsakas į gydymą erlotinibu siekia 54,3 proc., o gyvenimo iki ligos progresavimo mediana yra 9,7 mėnesių. OPTIMAL III fazės klinikinio tyrimo rezultatai buvo panašūs į anksčiau aptartųjų [19].

Biologinė terapija EGFR TKI, priešingai nei įprastinė chemoterapija, gerai toleruojama. Pagrindiniai šalutiniai reiškiniai – odos išbėrimas ir viduriavimas, bet dažniausiai jie būna lengvi ar vidutinio sunkumo, lengvai pašalinami įprastomis priemonėmis ar pakeitus vaisto dozę. Kiti šalutiniai reiškiniai, kaip antai gleivinių, akių pažeidimas, bilirubinų kiekio padidėjimas ar intersticinis pneumonitas, pasitaiko labai retai. Be to, įprastinė chemoterapija galima tik geros funkcinės būklės plaučių vėžio ligoniams, tuo tarpu gerai toleruojamas ir efektyvus gydymas EGFR TKI gali būti skiriamas ir blogesnės būklės pacientams.

EGFR geno mutacijos Europoje ir pasaulyje tiriamos prieš priimant sprendimą dėl NSLPV sisteminio gydymo. Taigi išplitusio ar metastazavusio NSLPV gydymo pasirinkimą lemia tiek klinikinės (funkcinė būklė, gretutinės ligos), tiek biologinės charakteristikos (histologija, EGFR geno mutacijos). Biologinė (taikinių) terapija atrinktiems pacientams pailgina gyvenimo trukmę, atitolina ligos progresavimą, geriau toleruojama, palyginti su standartinė chemoterapija.

EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR GENE MUTATIONS IN ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER

NERINGA VAGULIENĖ, MARIUS ŽEMAITIS

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: non-small cell lung cancer; EGFR gene mutations; tyrosine kinase inhibitor.

Summary. Lung cancer is the major cause of cancer-related mortality in men and women worldwide. NSCLC comprise the majority of cases, and the prognosis of patients diagnosed with advanced NSCLC continues to be dismal. The development of personalized medicine with a focus on novel targeted therapies has supplanted the one-size-fits-all approach to the treatment of many cancers, including non-small cell lung cancer.

LITERATŪRA

- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300.
- Lietuvos vėžio registras <http://www.vuoi.lt/?457134211>.
- Janku F, Stewart DJ, Kurzrock R. Targeted therapy in non-small-cell lung cancer – is it becoming a reality? *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 28: 5311-20.
- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer to gefitinib. *N. Engl J Med* 2004; 350: 2129-2139.
- Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497-1500.
- Normanno N, De Luca A, Bianco C, Strizzi L, Mancino M, Maiello MR, Carotenuto A, De Feo G, Caponigro F, Salomon DS. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. *Gene*. 2006 Jan 17; 366: 2-16.
- Shigematsu H, Lin L, Takahashi T et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97: 339-346.
- Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Spanish Lung Cancer Group. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med.* 2009 Sep 3; 361(10): 958-67.
- Marchetti A, Marrtella C, Felicioni L, et al. EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23: 857-65.
- Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Kuwano H, Takahashi T, Mitsudomi T. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications. *Cancer Res* 2004; 64: 8919-23.
- Marks JL, Broderick S, Zhou Q, Chitale D, Li AR, Zakowski MF, Kris MG, Rusch VW, Azzoli CG, Seshan VE, Ladanyi M, Pao W. Prognostic and therapeutic implications of EGFR and KRAS mutations in resected lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2008 Feb;3(2):111-6. PubMed PMID: 18303429.
- Heist RS, Christiani D. EGFR-targeted therapies in lung cancer: predictors of response and toxicity. *Pharmacogenomics.* 2009;10:59-68. Review.
- Pao W, Miller VA. Epidermal growth factor receptor mutations, small-molecule kinase inhibitors, and non-small-cell lung cancer: current knowledge and future directions. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2556-2568.
- Cohen V, Agulnik JS, Ang C, Kasymjanova G, Batist G, Small D, et al. Epidermal growth factor receptor mutations detected by denaturing high-performance liquid chromatography in nonsmall cell lung cancer: impact on response to therapy with epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors. *Cancer* 2010;116:4215-32.
- Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ, Haber DA. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:587-595.
- Jacman DM, Yeap BY, Sequist LV, Lindeman N, Holmes AJ, Joshi VA, et al. Exon 19 deletion mutation of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res* 2006;12:3908-14.
- Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011;29:2866-74.
- R. Rosell, R. Gervais, A. Vergnenegre, B. Massuti, E. Felip, F. Cardenal, et al. Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: Interim results of the European Erlotinib Versus Chemotherapy (EURTAC) phase III randomized trial. *ASCO* 2011; Abstract 7503.
- Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12:735-42.

Skystis pleuros ertmėje – diagnostikos problemos

Arvydas Valavičius

Klaipėdos universitetinės ligoninės Pulmonologijos skyrius

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

Santrauka. Straipsnyje nagrinėjama skysčio pleuros ertmėje problema, diagnostika, stebėjimo ir gydymo principai.

Normaliomis sąlygomis skysčio pleuros ertmėje būna apie 1,0–15 ml – jo kiekis reguliuojamas pusiausvyros tarp hidrostatinio ir onkotinio slėgio visceralinės bei pasieninės pleuros kraujagyslėse ir limfos drenažo. Dėl įvairių priežasčių pusiausvyrai sutrikus, pleuros ertmėje skysčio kiekis didėja. Tiesinėje krūtinės ląstos rentgenogramoje skystį galima matyti, kai jo tūris pasiekia 200–300 ml (1 pav.), o šoninėje (gulimos padėties) – esant 100–300 ml.



1 pav. Krūtinės priekinė rentgenograma – nedidelis kiekis skysčio kairiojoje pleuros ertmėje

Bet koku atveju, skysčio padaugėjus, reikia išsiaiškinti ir patikslinti etiologinius veiksnius. Dažniausios skysčio kiekio pleuros ertmėje didėjimo priežastys – širdies nepakankamumas, plaučių uždegimas, onkologiniai procesai bei plaučių embolija, o mūsų šalyje – ir tuberkuliozė.

MECHANIZMAI, SKATINANTYS SKYSČIO KAUPIMĄSI PLEUROS ERTMĖJE

Yra keletas mechanizmų skysčiui pleuroje atsirasti:

- Padidėjęs pleuros membranų pralaidumas (pvz., uždegimas, onkologinis procesas, plaučių trombinė embolija ir kt.);
- Sumažėjęs osmosinis ir koloidinis kraujo slėgis (hipoalbuminemija, kepenų cirozė ir kt.);
- Padidėjęs kapiliarų pralaidumas ar kraujagyslių pažeidimai (trauma, onkologinis procesas, infekcija, plaučių infarktas, jautrumas vaistams, uremija, pankreatitas ir kt.);
- Padidėjęs hidrostatinis slėgis kapiliaruose, sisteminėje ir plaučių cirkuliacijoje (širdies nepakankamumas, viršutinės v. cava spaudimo sindromas ir kt.);
- Sumažėjęs spaudimas pleuros ertmėje (atelektazė, mezotelioma ir kt.);
- Sumažėjęs limfos drenažas ar visiška blokada apimant ir *ductus thoracicus* (onkologinis procesas, trauma ir kt.);
- Padidėjęs peritoninių skysčių judėjimas per diafragmos limfinius ir struktūrinius defektus (cirozė, peritoninė dializė);
- Skysčių judėjimas per visceralinę pleurą dėl plaučių edemos;
- Nuolat padidėjęs pleuros skysčio onkotinis slėgis, kuris skatina toliau kauptis skystį.

PLEUROS ERTMĖS SKYSČIO KLASIFIKACIJA

Tradiciškai skystis pleuros ertmėje skiriamas į transudatą ir eksudatą. Diagnostikos kriterijus, kuriais vadovaujamosi iki šiol daugelyje pasaulio klinikų, 1972 m. paskelbė R. W. Laitas su bendradarbiais (1 lentelė). Laito kriterijų jautrumas siekia 98 proc., o specifiskumas – 83 proc.

Manoma, kad transudatas atsiranda dėl onkotinio ir hidrostatinio spaudimo pusiausvyros sutrikimo. Tačiau reikėtų nepamiršti, kad galimas ir jatrogeninis skysčio į pleuros ertmę patekimas dėl centrinio veninio kateterio ar nazogastrinio zondo netinkamos lokalizacijos.

Eksudatą dažniau lemia uždegimo būklės, todėl tenka atlikti daug daugiau intervencinių ir gydomųjų procedūrų. Uždegimo procesai skatina į pleuros ertmę išsiskirti baltymą, o paskui baltymą juda skystis. Jis kaupiasi ir skatina toliau progresuoti procesą. Transudato ir eksudato galimos priežastys nurodomos 2 lentelėje.

PLEUROS ERTMĖS SKYSČIO DIAGNOSTIKA

Kaip ir kitų ligų atvejais, svarbu įvertinti nurodytas skysčio pleuroje priežastis, kryptingai surinkti anamnezę: persirgtos ar esamos ligos (širdies, inkstų, kepenų ir kt.), darbo ar gyvenimo sąlygos (kontaktas su asbestu), žalingi įpročiai (rūkymas, alkoholio ar narkotinių preparatų vartojimas), krūtinės traumos ar chirurginės procedūros, vartojami, anksčiau vartoti vaistai, galimi navikiniai procesai. Kitas, retesnes ligas galima atmesti jau renkant anamnezę ir grįžti prie jų, jeigu nepatvirtinama nė viena anksčiau minėta pagrindinė liga. Taip pat labai svarbu klinikinių pleurito požymių atsiradimo laikas (po persirgtos pneumonijos, traumos, chirurginės procedūros ar kitų priežasčių).

Klinika dažnai būna „skurdi“ ir išryškėja vėlai nuo pagrindinės ligos vystymosi pradžios, o onkologinių ligų atvejais yra jau vėlyvos stadijos požymis. Pleuritui būdingi trys klinikiniai simptomai: kosulys, dusulys ir pleurinio pobūdžio skausmas. Šie simptomai gali pasireikšti pavieniui ar kartu.

Dažniausias paciento nurodomas požymis – dusulys, kuris atsiranda, kai skysčio kiekis pasiekia daugiau kaip 500 ml. Jis pradeda spausti plautį, dėl to sutrinka plaučio judesiai, nepakankamai įkvepiama oro ir progresuoja dusulys. Iš pradžių jis pasireiškia tik sunkesnio fizinio krūvio metu, vėliau vargina ir esant ramybės būklei. Lėta dusulio progresavimo eiga būdingesnė lėtiniam procesams (kiaušidžių, gimdos, krūtų ir kitų navikų atvejais), o staigus dusulio progresavimas – ūminėms ligoms (pneumonijai, PATE ir kt.).

Kosulys gan dažnas, tačiau irgi nepatognominis požymis. Jeigu kartu atkosima ir skreplių, galima įtarti plaučių uždegimą. Skrepliai su kraujo priemaiša būdingi plaučių navikiniam procesui ar tuberkuliozei.

Krūtinės skausmas, ypač prasidedantis staiga, dažniau būna sergant ūminėmis ligomis, kai skystis tiesiogiai dirgina diafragmą. Jo stiprumas gali būti įvairus: nuo labai

1 lentelė. Laito kriterijai

Eksudatas	
	<ul style="list-style-type: none"> 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
Transudatas	<ul style="list-style-type: none"> Kai nėra nė vieno eksudatui būdingo kriterijaus

2 lentelė. Transudato ir eksudato priežastys

Transudato priežastys	Eksudato priežastys
<ul style="list-style-type: none"> Širdies nepakankamumas Cirozė Atelektazė (dėl embolijos ar onkologinio proceso) Hipoalbuminemija Nefrozinis sindromas Peritoninė dializė Miksedema Konstriktinis perikarditas Uremija (urinotoraksas) Cerebrospinalinio skysčio pritekėjimas į pleurą (gali būti sukeltas skysčio nuosrūvio po cerebrospinalinės operacijos ar traumos) Duropleurinės fistulės (retos, bet galimos spinalinio kanalo operacijos komplikacijos) Centrinio kateterio ekstravazalinė migracija Glicinotoraksas (reta urologinių operacijų komplikacija) 	<ul style="list-style-type: none"> Parapneumoninės Onkologinė liga (dažniausiai plaučių 38 proc., krūtų 17 proc., limfoma 12 proc., virškinamojo trakto 7 proc., urogenitalinės sistemos 9 proc., kitos lokalizacijos 7 proc., neaiški 10 proc.) Plaučių arterijų embolija Sisteminės plaučių ligos Tuberkuliozė Pankreatitas Trauma Širdies apvalkalų pažeidimas Stemplės perforacija Sarkoidozė Grybinė infekcija Kasos pseudocista Vidinis pilvo abscesas Būklė po vainikinių arterijų šuntavimo operacijos Perikardo ligos MEIGS sindromas (gerybinis pilvo ertmės auglys su ascitu ir skysčiu pleuroje) Kiaušidžių perstimuliacijos sindromas Vaistų sukeltos pleuros ligos Asbesto sukeltos ligos Geltonų nagų sindromas (geltoni nagai, limfinė edema, skystis pleuroje) Uremija Suspaustas plautis (lokalizuotų fibrininių pleuropautinių sąaugų suspaustas plautis, negalintis laisvai judėti) Chilotoraksas (ūminė liga, kai padidėja trigliceridų kiekis pleuros ertmėje) Pseudochilotoraksas (lėtinis procesas, kai padidėja trigliceridų kiekis pleuros skystyje) Fistulės (ventrikulopleurinės, tulžies pūslės ir pleuros, gastropleurinės)

lengvo maudimo iki stipraus kiekvieną kartą įkvepiant. Skausmas stiprėja didėjant skysčio kiekiui ir atvirkščiai – dažniausiai nuslopsta pašalinus visą skystį arba net dalį jo. Tačiau reikia nepamiršti, kad skausmo nebuvimas negali paneigti įtariamo skysčio pleuros ertmėje.

Literatūros duomenimis, apžiūros metu pakitimų galima pastebėti, kai skysčio kiekis pleuros ertmėje pasiekia 300 ml. Tada perkusijos metu girdėti paduslėjęs garsas, susilpnėjęs alsavimas pažeistoje pusėje (ar išvis jo negirdėti), pleuros trinties garsas, nustatoma periferinė edema, išsiplėtusios kaklo venos, padidėję limfmazgiai ar čiupiamos navikinės masės.

Kai skysčio kiekis pasiekia 1000 ml, matyti į kitą pusę nuo skysčio pasislinkę tarpuplaučio organai, o tarpuplaučio pasislinkimas į skysčio pusę galimas, kai navikinės masės ar svetimkūnis užkemša skiltinį bronchą.

Pleuros ertmės punkcija

Pagrindinė diagnostinė procedūra verifikuojant skysčio kilmę yra pleuros ertmės punkcija. Punkcija turi būti atliekama visiems ligoniams, kuriems yra skysčio pleuros ertmėje, išskyrus atvejus, kai skysčio labai nedaug ir punkciją atlikti nėra saugu.

Pleuros ertmės punkcijos komplikacijų pasitaiko neretai, bet gyvybei jos nepavojingos. Literatūros duomenimis, pneumotoraksas po pleuros ertmės punkcijos pasitaiko 12–30 proc. atvejų, bet tik apie 5 proc. reikia tolesnių procedūrų (pleuros ertmės drenažo). Labai komplikacijų rizika padidėja, kai punkcija atliekama ligoniams, sergantiems plaučių emfizema dėl LOPL ar kitų ligų. Plaučių audinys būna taip išplonėjęs, kad prisilietusi adata supjausto likusį tinklėlį. Tuo atveju pneumotorakso gydymas būna labai ilgas ir kartais tenka operuoti. LOPL ar kitos kilmės emfizema sergančiam ligoniui pleuros punkcija turi būti atliekama labai atsargiai ir pasvėrus galimos naudos ir žalos santykį. Kitais pneumotorakso atvejais užtenka 2–3 dienų orui iš pleuros ertmės pašalinti per drenažinę sistemą be jokių liekamųjų padarinių. Po pleuros ertmės punkcijos praėjus 1–2 val. rekomenduojama kontrolinė krūtinės ląstos rentgenograma vėlyvajam pneumotoraksui diagnozuoti. Jeigu pneumotoraksas tik pasieninis, ir nėra jokio klinikos pablogėjimo, galima palikti ligonį stebėti. Nedidelis oro kiekis gali rezorbuotis savaime. Kontrolinės rentgenogramos po 2–3 dienų atliekamos norint įsitikinti, kad oro kiekis nedidėja.

Atlikus pleurito punkciją, pirmiausia vertinamas pleuros skysčio kvapas (dvokiantis būdingas pleuros empieimai, sukeltai anaerobinių bakterijų), spalva, skaidrumas. Nereikėtų pervertinti pleuros skysčio spalvos pokyčių. Svarbu kraujingas (hemoraginis pleuritas ir hemotoraksas), pūlingas ar chiliozinis skystis. Rekomenduojama atlikti hematokrito tyrimą. Jeigu jis viršija 50 proc., galimas hemotoraksas, ir reikalingas pleuros ertmės drenažas. Kiti pleuros skysčio atspalviai diferencinės diagnostinės reikšmės neturi.

Kitas pleuros skysčio vertinimo etapas – nustatyti, ar skystis yra transudatas ar eksudatas pagal minėtus Laito kriterijus (1 lentelė). Problemų iškyla, kai rodikliai pakitę menkai. Apie 20–25 proc. atvejų transudatas klaidingai palaikomas eksudatu, ypač pacientams, ilgai vartojantiems diuretikų širdies nepakankamumui gydyti

(pasikeičia baltymų ir LDH kiekis pleuros ertmėje dėl diurezės). Šiuo atveju eksudatui nuo transudato atskirti siūloma remtis serumo ir pleuros ertmės skysčio skirtumu, kuris turi būti mažesnis nei 3,1 g/dl.

Naujiena yra siūlymas širdies nepakankamumo sukeltam skysčiui nustatyti tirti natriurezinį peptidą (pro BNP). Išsiaiškinta, kad šio peptido kiekio padidėjimas pleuros ertmėje gali būti širdies nepakankamumo sukeltamo skysčio žymuo. Didesnis nei 1300–4000 ng/l pro BNP kiekis patvirtina širdies nepakankamumą kaip idiopatinio pleuros ertmės skysčio priežastį, ypač jei tai rodo ir BNP kiekis kraujo plazmoje.

Pleuros ertmės skysčio LDH, gliukozė ir pH

Atlikus pleuros ertmės punkciją, rekomenduojama ištirti LDH, gliukozės ir pH rodiklius. Didesnis nei 1000 TV/l LDH kiekis leidžia įtarti empiemą, navikinį procesą, reumatoidinį artritą.

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.

Pleuros ertmės skysčio ląstelinė diferenciacija

Jeigu pleuros ertmės skystis kliniškai ar pagal tyrimus panašus į eksudatą, rekomenduojama atlikti ląstelių tyrimą (dažymas Gramo būdu, pasėlis ir citologija). Jeigu citologiniame tepinėlyje limfocitų daugiau kaip 85 proc., įtariama tuberkuliozė, limfoma, lėtinis reumatoidinis pleuritas, geltonų nagų sindromas, chilotoraksas. Jeigu limfocitų yra apie 50–70 proc., galima navikinė liga.

Eozinofilija pleuros ertmės skystyje nustatoma daugiau kaip 10 proc. ligonių, ji nesusijusi su eozinofilų kiekiu pleuros kraujyje. Dažniausia priežastis – oro ar kraujo patekimas į pleuros ertmę plaučių infarkto metu ar po PATE. Kitos priežastys: parazitinės, grybelinės infekcijos ar vaistai. Kartojant pleuros ertmės punkcijas, eozinofilija gali būti nustatyta ir dėl to, kad kraujo pateko per ankstesnes procedūras. Reikia nepamiršti, kad eozinofilija nei paneigia, nei patvirtina navikinio proceso tikimybę. Apskritai eozinofilijos reikšmė nėra didelė, nes ji būdinga keletui patologijų ir nėra patognominė.

Mezotelio ląstelės nustatomos dauguma tyrimų, jų diagnostinė reikšmė nėra didelė. Manoma, kad TB diagnozė mažai tikėtina, jei jų daugiau kaip 5 proc. Ryškiai padidėjęs mezotelio ląstelių kiekis kartu su eritrocitais ir eozinofilais leidžia įtarti, kad skysčio pleuros ertmėje atsirado po plaučių arterijos embolijos. Mezotelio ląstelių reikšmė diferencinei diagnostikai nėra didelė.

Pleuros ertmės skysčio pasėlis

Pleuros ertmės skysčio pasėlis atliekamas, kai įtariama, kad pagrindinės ligos priežastis – infekcija, arba kai atrodo, jog paimtas skystis yra užkrėstas (spalva žalsva, gausu nuosėdų, skystis pūlingas ir pan.). Tačiau pasėlyje neišaugus patogeninių mikroorganizmų, negalima atmesti infekcinės kilmės, nes galėjo būti anaerobai, kurie

žuvo nuo kontakto su oru imat mėginį ar transportuojant. Pasėliui reikėtų siūsti skystį, paimtą vienu dūriu tame pačiame švirkšte, kad nebūtų sąlyčio su aplinkos oru, arba iš karto pasėti ant kraujo kultūrų anaerobines ir aerobines terpės. Tai padidina tikimybę, kad pavyks tiksliai nustatyti sukėlėją.

Navikinis skystis

Navikinė kilmė dažnai įtariama jau atliekant pleuros punkciją, kai punktatas tamsios spalvos. Nurodoma, kad piktybinių ląstelių randama nuo 60 iki 90 proc. atvejų, priklausomai nuo pirminio proceso kilmės ir lokalizacijos. Esant mezoteliomai, citologinis tyrimas būna teigiamas iki 58 proc. atvejų. Deja, apie 40 proc. atvejų esant onkologiniam procesui piktybinių ląstelių nerandama. Taigi onkologinis procesas patvirtinamas jų radus, bet neradus – atmesti negalima. Tamsios spalvos punktatas turėtų būti heparinizuotas (1 ml 1:1000 heparino į 50 ml pleuros skysčio) ir centrifuguojamas per vieną valandą nuo paėmimo. Tyrimui atlikti reikia apie 150 ml skysčio.

Tuberkuliozinis pleuritas

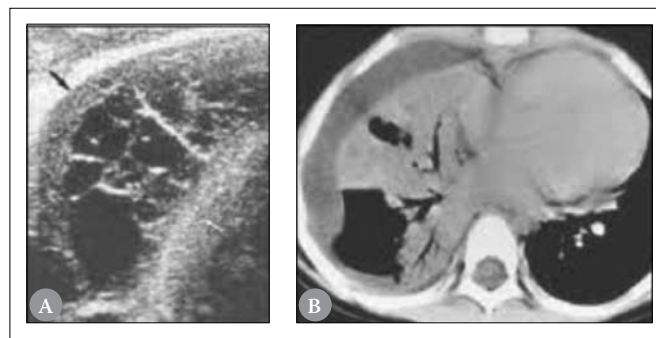
Tuberkuliozinę pleurito kilmę nustatyti sunku. Įtariama, kai asmens, sirgusio tuberkulioze anksčiau ar turinčio kontaktą su tuberkulioze sergančiu ligoniu, pleuros ertmės skystyje randama daug limfocitų (daugiau kaip 85 proc.) ir mažiau kaip 5 proc. mezotelio ląstelių. Tačiau patvirtinti sunku, jeigu nepavyksta išskirti pačių mikobakterijų iš kvėpavimo takų. Manoma, kad skysčio sergant tuberkulioze atsiranda dėl hipererginės reakcijos į sukėlėją, o ne dėl pačių bakterijų invazijos į pleuros ertmę. Literatūros duomenimis, rūgščiai atsparių bakterijų pleuros ertmėje tuberkuliozės atvejais nustatoma mažiau kaip 10 proc., o pasėlyje išauga mažiau kaip 65 proc. atvejų. Diagnozuojant gan neretai tenka pasitelkti ir intervencines procedūras (pleuros biopsiją vaizdo torakoskopijos metu ir citologinis tyrimas). Šio tyrimo specifiškumas pasiekia 90 proc., bet vis tiek netgi 10 proc. atvejų tuberkuliozinę pleuros skysčio kilmę lieka nedidžiuojuota.

Bandoma naudoti biocheminius ir imuninius žymenis, bet kol kas didelių rezultatų nepasiekta, o tyrimai sudėtingi ir brangūs. Nurodoma, kad pleuros skysčio adozozindenzės (ADA) (biocheminis žymuo) kiekis, viršijantis 43 U/ml, leidžia įtarti tuberkuliozinę kilmę. Jautrumas, įvairių autorių duomenimis, siekia 60–100 proc., tačiau mažesnis rodiklis TB tikimybės neatmeta. Didesnė nei 140 pg/ml gama interferono koncentracija taip pat rodo galimą tuberkuliozinę kilmę, bet jo tyrimai nėra atliekami rutiniškai.

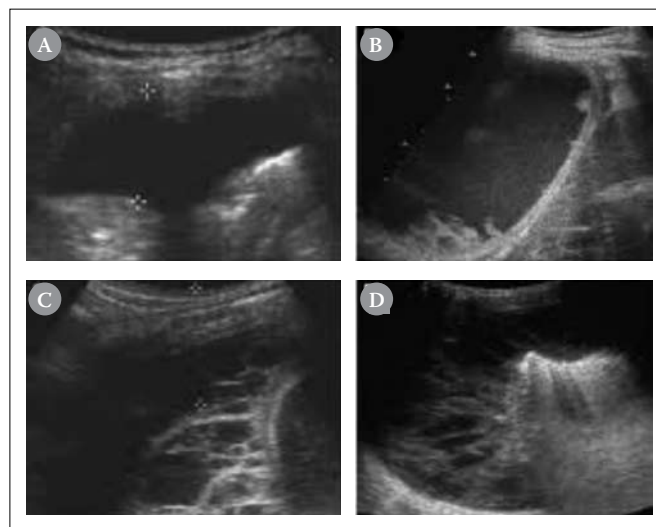
Vaizdo tyrimai

Kompiuterinė tomografija

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



2 pav. Vieno ligonio krūtinės ląstos ultragarsinio tyrimo ir kompiuterinės tomografijos vaizdai – skystis su intarpais



3 pav. Pleuros ertmės ultragarsinis tyrimas – didelis kiekis skysčio

plaučių parenchimos, pleuros, krūtinės ląstos sienos, kaulinių struktūrų, tarpuplaučio pokyčius, patologinio proceso lokalizaciją ir išplitimą, skysčio pleuros ertmėje pobūdį.

Kontrastinę KT rekomenduojama atlikti visiems ligoniams, kuriems pleurito priežastis nenustatyta. Tikimasi patikslinti galimą PATE į plaučių kraujagysles, navikinį procesą plaučiuose ir pleuroje, tuberkuliozei būdingus pakitimus. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija yra labai tikslus metodas diagnozuojant skysčio buvimą bei jo kiekį. Jeigu atlikus paprastą plaučių rentgenogramą įtariamas skystis, reikėtų tai patvirtinti arba paneigti atliekant ultragarsinį krūtinės ląstos tyrimą arba kompiuterinę tomografiją (2 pav.).

Ultragarsinis tyrimas

Ultragarsinis tyrimas (3 pav.) yra pats paprasčiausias ir prieinamiausias tyrimas skysčiui pleuros ertmėje ir jo kiekiui nustatyti, netgi sužinoti, kiek laiko jo yra pleuros ertmėje. Pagal specifiškumą jis prilygsta kompiuterinei tomografijai. Literatūroje nurodoma, kad pagal atstumą nuo plaučio iki pasieninės pleuros galima nustatyti skysčio kiekį. Aišku, matuojant atstumas gali kisti, bet apytiksliai kiekiui išsiaiškinti to visiškai užtenka. Jei atstumas yra 10–20 mm skysčio kiekis – apie 200–300 ml,

jei 2–5 mm, – apie 100–150. Ultragarstu tiriant pleuros ertmę, galima nustatyti net patį mažiausią kiekį skysčio. Pats ultragarsinis skysčio vaizdas duoda daug informacijos ir padeda numatyti tolesnio tyrimo planą. Daug fibrininių pertvarų rodo, kad skystis susikaupęs jau senokai ir spėjo susiformuoti kišenės. Tokiu atveju tikėtina, kad punktuojant viso skysčio pašalinti nepavyks. Pūlingam ir senam onkologiniam skysčiui būdingas labai tirštas, panašus į tirštą sriubą, turinys su plaukiojančiais elementais. Kardiologiniai eksudatai būna dažniausiai tamsiai juodi be intarpų.

Pleuros ertmės ultragarsinis tyrimas padeda atskirti skystį pleuroje nuo fibrotorakso. Šiuo požiūriu ultragarsinis tyrimas specifiškesnis nei kompiuterinė tomografija.

Ultragarsinio tyrimo metu pažymima saugi pleuros ertmės punkcijos vieta. Punktuoti pleuros ertmę galima tik patikslinus vietą ir skysčio kiekį ultragarsiniu tyrimu arba dar geriau – kontroliuojant ultragarstu.

Krūtinės ąstos rentgenografija

Krūtinės ąstos priekinėje rentgenogramoje pleuritas pastebimas, kai skysčio kiekis viršija 150–170 ml. Dažniausiai matyti šešėlis kostodiafragminiuose kampuose. Gulinčiam ant šono pacientui atliktose rentgenogramose galima matyti ir mažesnį kiekį (100–1150 ml). Rentgenogramoje galima pastebėti ir kitus pokyčius, reikalingus diagnozuojant onkologines ligas, tuberkuliozę bei kt. Tačiau, kaip minėta, dabar rentgeninis tyrimas taikomas daugiau patikros tikslu. Skysčio kilmei išsiaiškinti būtina kompiuterinė tomografija.

Magnetinio rezonanso tomografija

Magnetinio rezonanso tomografija padeda vizualizuoti audinių struktūras, krūtinės sienos struktūras ir skystį atskirti nuo auglio. Tačiau tai galima padaryti ir ultragarsinio tyrimo metu. Taigi didelės reikšmės ir pranašumo diagnozuojant ir diferencijuojant skysčio priežastis magnetinio rezonanso tomografija neturi.

Fibrobronchoskopija

Fibrobronchoskopija atliekama, jeigu atsikosėjama kraujo bei yra plaučio parenchimos pokyčių. Tyrimo metu įvertinama onkologinio ar tuberkuliozinio proceso tikimybė. Tiriant bronchų ir alveolių nuoplovas ieškoma tuberkuliozės mikobakterijų, citologiniu tyrimu – onkologinio proceso. Įvertinama ir aspiracijos tikimybė, nes aspiracija gali sukelti plaučio atelektazę ir antrinį hidrotoraksą. Ypač šiuo požiūriu reikėtų atkreipti dėmesį į ligonius, sergančius CNS ligomis, demencija, patyrusius insultą ar piktnaudžiaujančius alkoholiu, narkotikais.

Biopsija

Vienas iš būdų, nustatyti skysčio pleuros ertmėje kilmę, yra pleuros biopsija. Tyrimas aktualus, kai įtariama pleuros tuberkuliozė ar onkologinis procesas. Tačiau, lyginant

su torakoskopija, jos nauda gerokai mažesnė. Literatūroje nurodoma, kad, esant neigiamam citologinio tyrimo rezultatui, pleuros uždarąją adatine biopsija liga nustatyta tik 7–12 proc. atvejų. Uždarosios adatinės biopsijos efektyvumas yra geras tik tada, kai ji kontroliuojama kompiuterine tomografija. Kai KT pleuroje nustatomas sustorėjimas ar auglys, rekomenduojama atlikti pleuros perkutaninę biopsiją, o kai matyti tik skysčio – torakoskopiją. Padidėjus chirurginių procedūrų prieinamumui, neaiškiais atvejais, kai nėra kontraindikacijų, nereikėtų jų vengti diagnozei patikslinti. Juolab, kad, radus onkologinį procesą ar tuberkuliozę, rizika atsiperka su kaupu. Paprastai išoperuotas ligonis po 2–3 dienų jau gali būti gydomas ambulatoriškai.

IDIOPATINIS EKSUDACINIS SKYSTIS

Literatūros duomenis, netgi atlikus visus tyrimus, pakartotines pleuros ertmės punkcijas apie 20 proc. ligonių pleuros ertmės eksudato priežasties taip ir nepavyksta nustatyti. Tais atvejais reikėtų apsvarstyti kitas galimas priežastis, kai dėl ilgalaikio kontakto su asbestu sukelta gerybinė pleuros ertmės asbestozė ar ilgai vartojant nitrifurantoinus, amiodaroną atsiranda skystis pleuros ertmėje. Galimas ir hepatinis hidrotoraksas, netgi nesant skysčio pilvo ertmėje.

Rekomenduojama, nenustačius priežasties, ligonio toliau nebetirti ir stebėti šiais atvejais:

- Paciento būklė stabili;
- Nėra nepaaiškinkamo svorio mažėjimo;
- Pleuros adenozino deaminazės (ADA) mažiau kaip 43 U/ml (tuberkuliozei nustatyti);
- Nėra karščiavimo;
- Pleuros ertmės skystyje limfocitų kiekis mažesnis nei 95 proc.;
- Skystis užima mažiau kaip 50 proc. vienos krūtinės ąstos pusės.

Jeigu ligonis neatitinka nurodytųjų kriterijų ar skystis atsinaujina bei yra didelė onkologinio proceso ar tuberkuliozės tikimybė, tenka pereiti prie chirurginių tyrimo metodų. Torakoskopija ir atvira torakotomija skysčio pleuros ertmėje etiologija patikslinama 92 proc. atvejų. Tuo pačiu, esant indikacijų, atliekamas ir pleuros ertmės talkavimas ertmės sklerozei sukelti. Tikimasi, kad suformuojamas dirbtinis fibrotoraksas neleis skysčiui atsinaujinti.

PLEURAL EFFUSION – THERAPEUTIC PROBLEM

ARVYDAS VALAVIČIUS

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY KLAIPĖDA UNIVERSITY HOSPITAL

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

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

Literatūros šaltiniai (iš viso 18) redakcijoje.

Plaučių vaskulito diagnostika ir gydymas

Diana Barkauskienė, Raimonda Klimaitė, Marius Slabada

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: Goodpasture sindromas, Wegenerio granulimatozė, Churg-Strauss sindromas.

Santrauka. Vaskulitas – kraujagyslės sienelės uždegimas, dažnai lydymas nekrozės, okliuzinių pokyčių, kurie sutrikdo kraujotaką pažeistos kraujagyslės baseine. Plaučių vaskulito klinikiniai sindromai yra įvairūs ir sudėtingi. Sindromai gali būti pirminiai arba jais pasireiškia kita, pagrindinė, liga. Plaučių vaskulitas neturi jokių laboratorinių patognominių požymių, diagnozė grindžiama histologiniais požymiais. Šios ligos sunkiai diagnozuojamos, nes dažniausiai remiamasi kitų ligų paneigimo ir atmetimo principu.

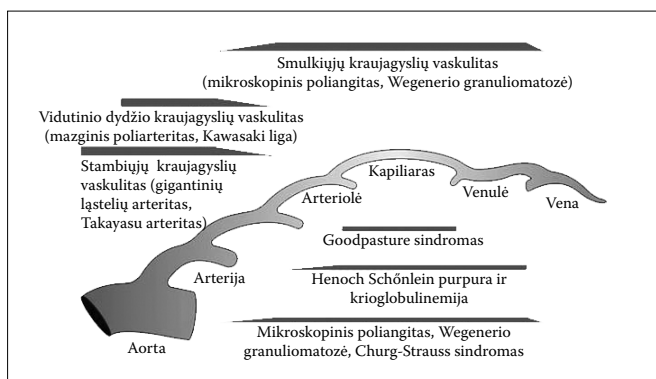
ŠIUOLAIKINĖ VASKULITO KLASIFIKACIJA (1 lentelė, 1 pav.)

- 1990 m. – Amerikos reumatologijos kolegijos (ARK) kriterijai (Wegenerio granulimatozė ir Churg-Strauss sindromas).
- 1994 m. – Chapel Hill konferencijos tarptautinis sutarimas.

1 lentelė. Vaskulito klasifikacija pagal kraujagyslių dydį ir ANOVA

Vyraujančios kraujagyslės	Pirminiai	Antriniai
Stambiosios arterijos	Takayasu arteritas Gigantinių ląstelių arteritas	Aortitas sukeltas RA, infekcijos (sifilio, tuberkuliozės)
Vidutinės arterijos	Mazginis poliarteritas Kawasaki liga	Mazginis poliarteritas, susijęs su HBV
Vidutinės arterijos/ smulkiosios kraujagyslės	Wegenerio granulimatozė* Churg-Strauss sindromas* Mikroskopinis poliingitas*	Autoimuninės ligos (SRV, Sjögren sindromas, RA) Vaistai, infekcija, onkologinės ligos
Smulkiosios kraujagyslės	Henoch Schönlein purpura Krioglobulineminis vaskulitas Odos leukocitoklazinis angitas	Vaistai Infekcija Onkologinės ligos

*Dažniausiai susiję su ANCA Scott DGI ir Watts RA. Classification and epidemiology of systemic vasculitis. British Journal of Rheumatology, 1994.33: 897-900.



1 pav. Vaskulito klasifikacija pagal kraujagyslių dydį ir ANOVA

TYRIMAI

Vaskulito diagnostika remiasi laboratoriniais (2 lentelė) ir instrumentiniais tyrimais. Diagnozuojant vaskulitą svarbu įvertinti pagrindinius sindromus, atlikti pažeistų organų biopsiją, radiologinius tyrimus. Turi būti paneigtos ir antrinės vaskulito priežastys, vaskulitą mėgdžiojančios būklės.

Instrumentiniai tyrimai

Pažeistų organų biopsiją reikia stengtis atlikti net ir tada, kai diagnozei patvirtinti, atrodo, užtenka klinikinių ir laboratorinių duomenų.

- Smilkininės arterijos biopsija.
- Odos biopsija.
- Nosies ir sinusų gleivinės biopsija atliekama įtarus smulkiųjų kraujagyslių vaskulitą. Tyrimui reikia paimti didelį kiekį medžiagos, nes granuliomų būna ne kiekviename audinio pjūvyje.
- Plaučių atvira biopsija atliekama tik tada, kai nėra parankesnės vietos.
- Nervo biopsija, paprastai *n. suralis*.

2 lentelė. Laboratoriniai tyrimai

Laboratorinis tyrimas	Paaikškinimas
Trombocitų kiekis	Būdinga trombocitozė, kuri atspindi ūminę uždegimo fazę Vaskulito atvejais trombocitopenija nebūdinga
Leukocitų skaičius	Leukopenija nebūdinga
ENG	Dažniausiai vidutiniškai didelis, labai didelis būdingas bakterinei infekcijai
CRB	CRB ir ENG tinka ligos eigai stebėti
Antinukleariniai antikūnai (ANA)	Gali būti padaugėję krioglobulineminio, retai leukocitoklazinio vaskulito atvejais
Antineutrofiliniai citoplazminiai antikūnai (ANCA)	Svarbūs esant Wegenerio granulimatozei, mikroskopiniam poliingitui ir glomerulonefrito požymiams
Kraujo pasėlio tyrimas	Visada, kai liga daugiasistemė su karščiavimu
Šlapimo nuosėdų tyrimas	Visada, kai liga sistemė su karščiavimu

- Inkstų biopsija atliekama tikintis rasti nekrozinį ar pusmėnulinį glomerulų pažeidimą, būdingą Wegenerio granulomatozei, mikroskopiniam poliangitui ar Churg-Strauss sindromui.

Vaizdo analizės diagnostikos metodus galima skirti į radiologinius, ultragarsinius ir izotopinius (Peters 2000). Radiologiniai tyrimo metodai: klasikiniai, kompiuterinė tomografija (su kontrastu ar be jo) ir magnetinio rezonanso tomografija (su kontrastu ar be jo) (Provenzale, Allen 1996). Ultragarsinis kraujagyslių tyrimas (dvimatis ir doplerio metodu) tinkamesnis tirti vidutines kraujagysles (bendrosioms miego arterijoms ir jų šakoms, smilkininėms ir šlaunies arterijoms, pasaito ir inkstų kraujagyslėms). Mažai invaziniai yra izotopiniai tyrimo metodai: kraujagyslių scintigrafija, naudojant žymėtus leukocitus, *Galium-67* scintigrafija ir pozitronų emisijos tomografija (Blockmans 2002) [1, 2].

WEGENERIO GRANULIOMATOZĖ

Wegenerio granulomatozė – granuliozinis kvėpavimo takų uždegimas su nekrozinio vaskulitu, pažeidžiančiu kapiliarus, venules, arterioles ir arterijas.

Chapel Hill klasifikacija:

- Granuliozozinis uždegimas, apimantis kvėpavimo takus.
- Nekrozinis smulkiųjų ir vidutinių kraujagyslių (kapiliarų, arterijų, arteriolių, venulių) vaskulitas.
- Dažnas nekrozinis glomerulonefritas.

Simptomai

Sinusitas – dažniausias pažeidimas, kuris klaidingai palaikomas lėtiniu sinusitu ar rinitu. Būdinga gleivinės paburkimas, obstrukcija, gausi sekrecija, išopėjimai, trapumas, kraujavimas. Palankios sąlygos *Staphylococcus aureus* ar grybelinei infekcijai tarpti. Gerklų pažeidimas gali pasireikšti laringitu ar gerklų stenoze (80 proc. atvejų – pakitimai negrįžtami).

Antroje vietoje pagal pažeidimo dažnumą yra **apatiniai kvėpavimo takai**. Pasireiškia nebyliomis granuliomomis, granuliomomis ir jas lydiančia plaučių infiltracija ar bronchų obstrukcija, pneumonitu (8, 9 pav.).

Trečia dažniausia pažeidimo sritis yra **inkstai**. Prasižėda besimptomė cilindrija, kuri progresuoja iki inkstų funkcijos nepakankamumo.

Klausos pažeidimas, kuris būna 25–40 proc. atvejų, gali būti pirmasis ligos simptomas ir pasireikšti nekrozinėmis granuliacijomis, būgnelio perforacija ar kurtumu dėl neurosensorinio pažeidimo.

Nervų pažeidimams būdinga *n. facialis* nekrozinis (*v. nervorum*) vaskulitas arba neuritas dėl vidinės ausies granulomos. Galimos įvairios kranialinės neuropatijos (VI, VII, IX, XII galvinių nervų), kaukolės pamato, smilkininkaulio destrukcija.

Gleivinių pažeidimas pasireiškia nuolatinėmis opomis skruostų, liežuvių, gomurio, ryklės gleivinėse.

Akių pažeidimai – episkleritas, keratitas ar konjunktyvitas (2–7 pav.) [1, 3, 4].

Diagnostika

1990 m. Amerikos reumatologijos kolegijos kriterijai:

- Nosies ir burnos pažeidimas: opos burnos gleivinėje, pūlingos ar kraujingos išskyros iš nosies.

- Krūtinės ląstos rentgenograma: mazgeliai, fiksuoti infiltratai ar erkmės.
- Šlapimo tyrimas: mikrohematurija, eritrocitų cilindrai.
- Granulomos biopsijoje: granuliozinis uždegimas arterijos sienelėje ar perivaskuliariai [1].

Gydymas

Jei pažeisti gyvybiškai svarbūs organai, gydoma geriamuoju prednizolonu (1–2 mg/kg/p.) ir geriamuoju ciklofosfamidu (1 mg/kg/p.). Gali būti taikomas pulsinis gydymas (ciklofosfamido 0,7 g/m² į veną, metilprednizolono 1–3 g į veną). Remisija palaikoma gydant gliukokortikoidais ir azatioprino 150 mg/p. ar metotreksatp 25 mg/sav.

Naujas perspektyvus gydymas:

- mikofenolio mofetilio 2 g/p. ir gliukokortikoidai – visiška remisija 80 proc., dalinė – 17 proc. atvejų;
- biologiniai preparatai: infliksimabo 5 mg/kg ir gliukokortikoidai – remisija 88 proc., rituksimabo 400 mg/kg/p. 5 dienas.

Gydymo komplikacijos

Ciklofosfamidus yra gyvybiškai reikalingas vaistas ligojams, kuriems progresuoja inkstų pažeidimas. Tačiau pastebėta, kad 5 proc. vartojusiųjų ciklofosfamidą po 10 metų susergera šlapimo pūslės vėžiu. Jis gali sukelti ir mielosupresiją, mielodisplaziją, nevaisingumą. Ciklofosfamidus gali aktyvinti oportunistinę infekciją: citomegalo, *Pneumocystis carinii*, grybelinę [1, 4].

GOODPASTURE SINDROMAS

Goodpasture sindromas – tai reta būklė, kuriai būdinga difuzinės alveolių hemoragijos, glomerulonefritas ir cirkuliuojančių antikūnų prieš bazinę membraną (anti GBM) triada.

Simptomai

Goodpasture liga pažeidžia kartu ir plaučius, ir inkstus 60–80 proc. atvejų. Inkstai pažeidžiami 20–40 proc. atvejų, o tik plaučiai – mažiau nei 10 proc. *Hemoptysis* – pagrindinis plaučių pažeidimo sindromas, tačiau jis būna ne visiems ligoniams, kuriems pažeidžiami plaučiai. Ligai progresuojant, ryškėja kvėpavimo nepakankamumas. Be šių, pasireiškia ir bendrieji simptomai: dusulys, kosulys, pykinimas, vėmimas, krūtinės skausmas, karščiavimas ir šaltkrėtis, svorio mažėjimas, anemija [5].

Diagnostika

Ligai diagnozuoti svarbūs imunologiniai, radiologiniai, instrumentiniai ir histologiniai tyrimai. Serologiniai antikūnų tyrimai vertingi diagnozei patvirtinti ir gydymo efektyvumui stebėti. Radioimuniniai arba ELISA tyrimai yra labai jautrūs (> 95 proc.) ir specifiški (> 97 proc.), bet atliekami tik keliuose laboratorijose. Didelis anti-GBM titras serume nesisieja su ligos sunkumu, tačiau stebėti jo pokyčius gali būti naudinga vertinant gydymo efektyvumą. Yang tyrimo duomenimis, didelis kiekis cirkuliuojančių anti-GBM prieš epitopus EA ir EB rodo didesnę inkstų pažeidimą ir blogą prognozę. Iki trečdaliai ligonių, be anti-GBM, randama ir ANCA antikūnų, tiek c-ANCA, tiek p-ANCA. Jų radimas nepagrindžia ligos diagnozės, nes perinukleariniai antineutrofiliniai citoplazminiai



2 pav. Gomurio defektas dėl granuliomos



3 pav. Nosies kremzlės destrukcija



4 pav. Čiuopiama purpura



5 pav. Liežuvio opa



6 pav. Gangreninė pioderma



7 pav. Akių pažeidimas

antikūnai (p-ANCA), kurių gali būti sergant Goodpasture sindromu, būna ir sergant Churg-Strauss vaskulitu, kartais Wegenerio granulomatoze.

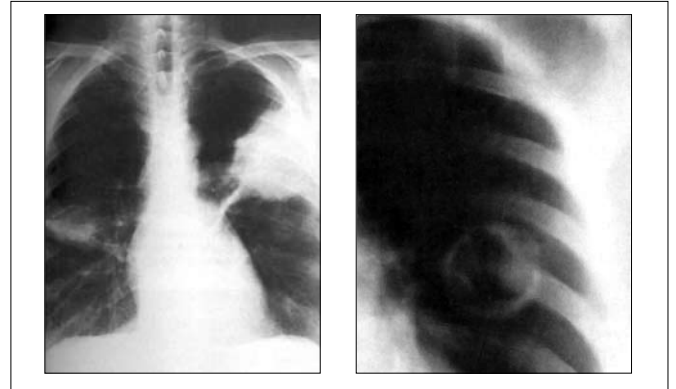
Svarbiausias radiologinis tyrimas yra krūtinės ląstos rentgenograma. Rentgenogramoje matyti parenchimos konsolidacijos plotų. Jie dažniausiai būna abipusiai, simetriniai, išsidėstę prie šaknų ir bibaziliariniai. Viršūnės ir kostofreniniai kampai nepažeidžiami. Neradus pokyčių rentgenogramoje, ligos atmesti negalima, nes net iki 80 proc. Goodpasture ligos atvejų jų nebūna (10, 11 pav.) [4].

Instrumentiniai tyrimai diagnostikos tikslais taikomi retokai, paprastai, kai ligos nepavyksta patvirtinti anksčiau aptartais tyrimais. Bronchoskopija atliekama esant neaiškiai intraalveolinės hemoragijos priežastčiai, o inkstų biopsija – esant difuzinei alveolinei hemoragijai ir inkstų pažeidimui (12 pav.).

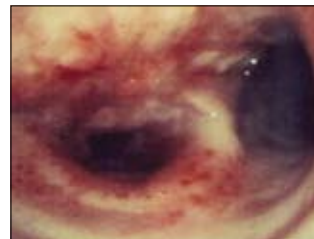
Gydymas

Tris pagrindiniai gydymo principai:

- greitai pašalinti anti-GBM antikūnus, dažniausiai plazmafereze;
- sustabdyti tolesnę antikūnų gamybą vaistais;
- pašalinti provokuojančius agentus, kurie galbūt galėjo paskatinti antikūnų gamybą.



8 pav. Plaučių infiltratai



9 pav. Broncho granuliomos

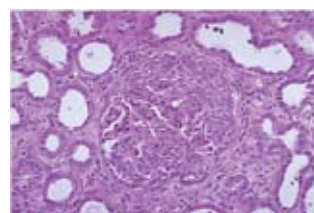


11 pav. 35 metų rūkoriaus, sergančio Goodpasture sindromu, plaučių rentgenograma



10 pav. 45 metų vyro autopsijos duomenys

Gydytas nuo didelės hemoragijos sąlygoto ūminio kvėpavimo nepakankamumo ir ūminio inkstų nepakankamumo. Rasta anti-GBM antikūnų. Matyti konsoliduotas plautis dėl kraujavimo, lėmusio asfiksiją.



12 pav. Inkstų biopsijos duomenys

Tiriant šviesos mikroskopu, matomi nespecifiniai nekrozinio arba proliferacinio glomerulonefrito požymiai su ląstelių pūsmėnuliais. Ilgainiui galima pūsmėnulių fibrozė, židininė glomerulosklerozė, intersticinė fibrozė ir tubulinė atrofija.

Plaučių audinio biopsija rodo didelę hemoragiją su hemosiderino makrofagų sankaupomis alveolėse. Galimi ir neutrofilinis kapiliaritas, hialininės membranos ir difuzinis alveolių pažeidimas. Imunofluorescencinis dažymas gali būti diagnostinis, bet sunkiai techniškai atliekamas.

Plazmaferezė pradedama, kai patvirtinama diagnozė. Tačiau, esant gyvybei pavojingam kraujavimui iš plaučių, plazmaferezę siūloma pradėti iš karto nelaukiant tyrimų atsakymo. Paprastai atliekami 4 plazmos pakeitimai po 1 litrą kasdien ar kas antrą dieną. Tęsiama 2–3 savaites arba kol pagerėja ligonio klinikinė būklė ir nerandama serumo anti-GBM antikūnų. Imunosupresiniais vaistais nuslopinama antikūnų gamyba ir apsaugoma nuo vėlesnės hipersintezės, kuri gali prasidėti nutraukus plazmaferezės. Geriamuoju ciklofosfamidų 2 mg/kg doze, palaikant leukocitų kiekį apie $5 \times 10^9/l$, gydoma 6 mėnesius. Prednizolono 1–1,5 mg/kg dozė skiriama nuo pradžios, mažinama prasidėjus klinikinei remisijai. Esant gyvybei pavojingam kraujavimui iš plaučių, 3 dienas gydoma metilprednizolono po 1 g/p., toliau gydymas tęsiamas geriamaisiais gliu-

kokortikoidais. Kartu skiriama intraveninio ciklofosfamido 1 g/m² ir kartoama kas 3–4 savaites pagal kraujo atsikūrimą. Imunosupresinės terapijos trukmė nėra apibrėžta. Paprastai gydoma 3–6 mėnesius, kol pasiekama remisija ir išnyksta anti-GBM antikūnai [4].

Prognozė

5 metų išgyvenamumas viršija 80 proc., mažiau nei 30 proc. liognių reikalinga ilgalaikė dializė. Dauguma ligonių, gydytų imunosupresiniais vaistais ir plazmafereze, kurių ligos atvejai aprašyti literatūroje, dar gyvena.

CHURG-STRAUSS SINDROMAS

Churg-Strauss sindromas (CSS) – sisteminis vaskulitas. Ši liga pirmą kartą buvo aprašyta 1951 metais daktaro Jacob Churg ir daktaro Lotte Strauss, kaip sindromas susidedantis iš astmos, eozinofilų padaugėjimo kraujyje, karščiavimo ir įvairių organų sistemų vaskulito. Churg ir Strauss atrado, kad susiformavusios granulomos ir eozinofilų gausa skiria šią ligą nuo mazginio arterito. CSS priežastis nežinoma, bet manoma, kad sindromą lemia daugelis veiksnių. Genetika gali turėti šiek tiek tokios įtakos ligai atsirasti, bet CSS beveik niekada nepasireiškia dviem tos pačios šeimos nariams.

Klasikiniai simptomai ir požymiai

Astma yra vienas pagrindinių CSS simptomų. Kiti ankstyvieji požymiai: nosies polipai ir alerginis rinitas. Kitu ligos etapu būdinga eozinofilija, padidėjęs eozinofilų skaičius kraujyje arba audiniuose. Normaliai eozinofilų būna ne daugiau kaip 5 proc., o CSS atveju gali siekti net 60 proc.

Trečiasis ligos etapas – vaskulitas, kuris apima odą, plaučius, nervų sistemą, inkstus ir kitus organus. Ypač reikėtų paminėti žalojamąjį poveikį nervų sistemai, kuris sukelia stiprų dilgčiojimą, tirpimą, šaudantį skausmą ir raumenų nusilpimą, rankų ir kojų jėgos sumažėjimą (3 lentelė) [9].

Diagnostika

Astma – skiriamasis bruožas, leidžiantis atpažinti CSS. Tačiau ne visi sergantys astma pacientai serga vaskulitu. Tai specifinis derinys ligos simptomų ir požymių, apimančių tam tikrus organus, ir kraujo tyrimų pokyčiai (visų pirma – eozinofilija), kurie padeda nustatyti diagnozę. Be to, diagnozuoti CSS gali padėti išsami anamnezė, fizinis tyrimas, kraujo tyrimai, krūtinės ląstos rentgeninis ir kiti vaizdo tyrimai, nervų laidumo tyrimai ir audinių biopsijos duomenys (pvz.: plaučių, odos, nervo).

Amerikos reumatologijos kolegija (ARK) nustatė kriterijus, kuriuos turi atitikti pacientas, kad būtų diagnozuotas CSS. ARK atrinko 6 ligos požymius (kriterijus), kurie geriausiai atskirtų CSS nuo kitų vaskulitinių ligų. Kad pacientui būtų diagnozuotas CSS, būtini 4 kriterijai iš 6:

- Astma;
- Eozinofilija > 10 proc. leukocitų;
- Mononeuropatija ar polineuropatija;
- „Lakieji“ plaučių infiltratai;
- Nosies sinusų pažeidimas – skausmas, skausmingumas, pritemimas rentgenogramoje;
- Ekstravazaliniai eozinofilai apie arterijas, arterioles, venules [9].

Gydymas

CSS paprastai reaguoja į gydymą prednizolonu. Iš pradžių, kad ligos remisija būtų pasiekta kuo greičiau, galima skirti

3 lentelė. Churg-Strauss sindromo pažeidžiami organai ir ligos eiga

Organas	Eiga
Nosis	Sinusitas, įskaitant alerginį rinitą Nosies polipai
Plaučiai	Plaučių infiltratai (trečdalis visų pacientų) Kraujavimas į plaučius (retai) Difuzinė intersticinė plaučių liga (retai)
Oda	Išėrimai Čiuopiama purpura Mazgeliai virš odos ar po ja, dažnai spaudžiamose vietose, pvz., alkūnėse
Inkstai	Glomerulonefritas Hipertenzija
Virškinamasis traktas	Vaskulitinis virškinamojo trakto pažeidimas (kartais) Granulomos blužnyje (kartais)
Širdis	Vaskulitinis širdies pažeidimas, gali sukelti širdies nepakankamumą ar širdies priepuolį
Nervų sistema	Periferinių nervų pažeidimas sukelia skausmą, tirpimą ar dilgčiojimą galūnėse

didelę dozę geriamojo prednizolono (pvz., 40–60 mg/p.). Po mėnesio prednizolono dozė palaipsniui mažinama. Kiti imunosupresiniai vaistai, kaip antai azatioprinas, *CellCept*, metotreksatas ar ciklofosfamidas, gali būti skiriami papildomai prie prednizolono. Didelės dozės intraveninių gliukokortikoidų (metilprednizolono) gali būti naudingos pacientams, sergantiems sunkia liga ar neįautriems gydymui geriamuoju prednizolonu, derinamu su kitais imuninę sistemą slopinančiais vaistais [9].

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF LUNG VASCULITIS

DIANA BARKAUSKIENĖ, RAIMONDA KLIMAITĖ, MARIUS SLABADA

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: Goodpasture syndrome, Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss syndrome.

Summary. Vasculitis is defined as inflammation supported by necrosis and occlusive changes in the wall of the vein that damages blood circulation in the vein. Clinical syndromes of these diseases are different and complicated. They can appear as primary syndromes or manifestation of some other illness. Very often clinical features of vasculitis are completely different, unusual, having nothing in common with each other. Vasculitis normally do not have any laboratorial pathognomic manifestations and their diagnosis is based on the features of minute anatomy, although they might not be specific in case of concrete attachment. Considering variety and singularity of these diseases their diagnosis is usually based on rejection of other illnesses.

LITERATŪRA

1. Rubin E, Farber JL, editors. Pathology. Third edition. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers; 1999.
2. <http://www.mayoclinic.com/health/wegeners-granulomatosis/DS00833>
3. Popper HH, course director Lung, pleural and mediastinal diseases. Handout part 1 – II Graz; 2010.
4. <http://kidney.niddk.nih.gov/kudiseases/pubs/goodpasture/>
5. <http://emedicine.medscape.com/article/240556-overview>
6. http://www.patient.co.uk/doctor/Goodpasture_proc.275-Disease.htm
7. <http://www.mayoclinic.com/health/churg-strauss-syndrome/DS00855>
8. <http://emedicine.medscape.com/article/333492-overview>
9. <http://www.hopkinsvasculitis.org/types-vasculitis/churgstrauss-syndrome-css/>
10. http://www.rheumatology.org/practice/clinical/patients/diseases_and_conditions/wegeners.asp

Plautinės hipertenzijos etiopatogenezė ir klasifikacija

Skaidrius Miliauskas, Marius Žemaitis

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: plautinė hipertenzija, klasifikacija, dešinės širdies pusės kateterizavimas.

Santrauka. Straipsnyje apžvelgiama plautinės hipertenzijos etiopatogenezė bei pateikiama naujausia klasifikacija.

Plautinė hipertenzija – vidutinio spaudimo plaučių arterijose padidėjimas ≥ 25 mm Hg – patvirtinama atliekant dešinėsios širdies kateterizavimą. Ši hemodinaminė ir patofiziologinė būklė nustatoma sergant daugeliu ligų. Pagal plaučių kapiliarų pleištinį spaudimą (angl. *pulmonary wedge pressure, PWP*), plaučių kraujagyslių pasipriešinimą (angl. *pulmonary vascular resistance, PVR*), širdies indeksą (angl. *cardiac output, CO*) skiriamos įvairios hemodinaminės kategorijos (1 lentelė).

Plaučių hipertenzijos klasifikacija ženkliai pasikeitė nuo 1973 metų, kai Venecijoje įvyko Pasaulio sveikatos organizacijos surengta pirminės plautinės hipertenzijos konferencija. Pirminėje klasifikacijoje buvo skiriamos tik dvi plautinės hipertenzijos formos: pirminė ir antrinė (priklausomai nuo to, ar nustatyta priežastys ir rizikos veiksniai). Po 25 metų antroji konferencija įvyko Prancūzijoje, Eviane, kur buvo priimta penkių plautinės hipertenzijos grupių (panašių patologiniais, klinikiniais požymiais ir gydymo galimybėmis) klasifikacija – plati, išsamesnė klasifikacija, leidusi pradėti klinikinius tyrimus gerai apibrėžtose ligonių grupėse. Šių tyrimų rezultatas – aštuoni plautinei hipertenzijai gydyti aprobuoti vaistai. Trečiasis

pasaulinis plautinės hipertenzijos kongresas įvyko 2003 metais Venecijoje. Būtent šiame renginyje nutarta atsisakyti termino „antrinė plautinė hipertenzija“ kaip labai netikslaus, nepadedančio diagnozuoti bei gydyti, o vietoje „pirminės plaučių hipertenzijos“ pasiūlytas ir vartojamas terminas „idiopatinė“. Kitas didelis pasikeitimas buvo tas, kad Venecijos kongrese plaučių venų okliuzinė liga (PVOL) ir plaučių kapiliarų hemangiomatozė (PKH) iš atskirų grupių perkelta į vieną plaučių arterijos hipertenzijos grupę. 2008 metais paskutinis, ketvirtasis pasaulio plautinės hipertenzijos kongresas įvyko Dana Point, Kalifornijoje. Čia priimta naujausia plautinės hipertenzijos klasifikacija. Šiuo metu plautinė hipertenzija yra klasifikuojama į šešias grupes pagal patologinius, patofiziologinius mechanizmus ir gydymo galimybes (2 lentelė). Reikia pabrėžti, kad, daugėjant vis naujų mokslinių tyrimų duomenų, artimiausiu metu (2013 metais) planuojama priimti naują plautinės hipertenzijos klasifikaciją.

Plautinė hipertenzija atsiranda dėl ryškaus plaučių arterijų sienelių persitvarkymo (sustorėja vidurinis ir vidinis dangalai, yra kompleksinių pleksiforminių pažeidimų). Plaučių venos lieka nepažeistos. Nustatant diagnozę, plautinė hipertenzija dažniausiai jau būna ryški (vidutinis plaučių arterijos spaudimas > 40 mm Hg), ir prognozė priklauso nuo hemodinamikos sutrikimo laipsnio. Dėl nespecifinių simptomų nuo jų pradžios iki diagnostinės kateterizacijos vidutiniškai praeina dveji metai.

PLAUČIŲ ARTERIJOS HIPERTENZIJA

Plaučių arterijos hipertenzija (PAH) (1 grupė) yra reta liga, kuria sergant vidutinis plaučių arterijos spaudimas būna 25 mm Hg ir didesnis; plaučių kapiliarų pleištinis spaudimas – mažesnis nei 15 mm Hg, širdies indeksas normalus arba sumažėjęs, – šie rodikliai patvirtinami atliekant dešinėsios širdies kateterizavimą. Būdinga prekapiliarinė plautinė hipertenzija nesant kitų prekapiliarinės plautinės hipertenzijos priežasčių (plaučių ligų, lėtinės tromboembolinės plautinės hipertenzijos ar kitų retų ligų). Klinikinis vaizdas panašus, patologiniai pokyčiai identiški. Pažeidžiamos smulkiosios plaučių arterijos (< 500 μ m skersmens), formuojasi intimos proliferaciniai ir fibroziniai pokyčiai (koncentriniai, ekcentriniai), adventicijos sustorėjimai su vidutinio ryškumo perivaskuliniais infiltratais, kompleksiniai pokyčiai (pleksiforminiai, išsiplėtimai), tromboziniai pokyčiai. Plaučių venos lieka nepažeistos.

1 lentelė. Plautinės hipertenzijos hemodinaminės kategorijos

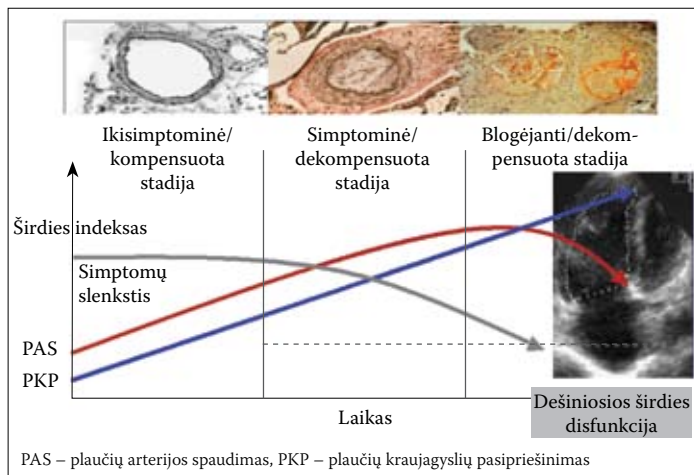
Apibrėžimas	Apibūdinimas	Klinikinė grupė
Prekapiliarinė plautinė hipertenzija	Vidutinis plaučių arterijos spaudimas ≥ 25 mm Hg; plaučių kapiliarų pleištinis spaudimas < 15 mm Hg Normalus arba sumažėjęs širdies indeksas	1. Plaučių arterijos hipertenzija 3. Plautinė hipertenzija dėl plaučių ligų 4. Lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija 5. Plautinė hipertenzija esant neiškiems ar keliems išsivystymo mechanizmams
Pokapiliarinė plautinė hipertenzija	Vidutinis plaučių arterijos spaudimas ≥ 25 mm Hg; plaučių kapiliarų pleištinis spaudimas > 15 mm Hg Normalus arba sumažėjęs širdies indeksas	2. Plautinė hipertenzija dėl kairės širdies pusės ligų
Pasyvi	Transpulmoninis gradientas (vidutinis plaučių arterijos spaudimas ir vidutinis pleištinis plaučių kapiliarų spaudimas) ≤ 12 mm Hg	
Reaktyvi (neproporcinga)	Transpulmoninis gradientas < 12 mm Hg	

2 lentelė. Plautinės hipertenzijos klasifikacija

1. Plaučių arterijos hipertenzija:
 - 1.1. Idiopatinė
 - 1.2. Paveldima
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK1, endoglinas (su įgimta hemoragine teleangiektazija ar be jos)
 - 1.2.3. Nežinoma
 - 1.3. Sukelta vaistų ir toksinų
 - 1.4. Susijusi su:
 - 1.4.1. Jungiamojo audinio ligomis
 - 1.4.2. ŽIV infekcija
 - 1.4.3. Vartų venos hipertenzija
 - 1.4.4. Įgimta širdies liga
 - 1.4.5. Sistozomiazė
 - 1.4.6. Lėtine hemolizine anemija
 - 1.5. Persistuojanti naujagimių plautinė hipertenzija
- 1' Plaučių venų okliuzinė liga arba plaučių kapiliarų hemangiomatozė
2. Plautinė hipertenzija dėl kairės širdies pusės ligos:
 - 2.1. Sistolinė disfunkcija
 - 2.2. Diastolinė disfunkcija
 - 2.3. Vožtuvų liga
3. Plautinė hipertenzija dėl plaučių ligos ir/arba hipoksijos:
 - 3.1. LOPL
 - 3.2. Intersticinė plaučių liga
 - 3.4. Kitos plaučių ligos, kai yra mišri restrikcija ar obstrukcija
 - 3.5. Kvėpavimo sutrikimai miegant
 - 3.6. Alveolinė hipoventiliacija
 - 3.7. Nuolatinis buvimas aukštikalnėse
 - 3.8. Raidos sutrikimai
4. Lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija
5. Plautinė hipertenzija, kurios mechanizmai neaiškūs ir/arba daugialypiai:
 - 5.1. Kraujo ligos: mieloproliferacinės ligos, splenektomija
 - 5.2. Sisteminės ligos: sarkoidozė, plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė, limfangiomolejomatozė
 - 5.3. Metaboliniai sutrikimai: glikogeno sankaupų liga, Gaucher liga, skyd liaukės sutrikimai
 - 5.4. Kita: naviko obstrukcija, fibrozinis mediastinitas, lėtinis inkstų nepakankamumas, kai taikomos dializės

Normaliomis sąlygomis plaučių arterijose žemą kraujospūdį palaiko endotelis, išskirdamas vazokonstriktines ir vazodilatacines medžiagas. Esant PAH, sutrinka šių mediatorių pusiausvyrą, daugiau gaminama vazokonstriktinių medžiagų, sumažėja vazodilatorių kiekis. Pagrindiniai vazodilatoriai yra arachidoninės rūgšties metabolitas prostaglandinas I₂ (prostaciklinas), kurį gamina endotelio ir lygiųjų raumenų ląstelės, ir azoto oksidas (NO). Prostaciklinas ne tik sukelia vazodilataciją, bet ir slopina trombocitų agregaciją ir lygiųjų raumenų proliferaciją. NO taip pat slopina kraujagyslių lygiųjų raumenų proliferaciją. Svarbiausia vazokonstriktoriaus, skatinantis PAH, yra 21 aminorūgšties peptidas endotelinas-1 (ET-1). Esant PAH, ET-1 koncentracija didėja ir yra atvirkščiai proporcinga plaučių kraujotakai ir širdies indeksui. ET-1 veikia per savo receptorių A ir B (atitinkamai žymimus ETA ir ETB). Suaktyvėję ETA ir ETB receptoriai lygiųjų raumenų ląstelėse sukelia vazokonstriktiją, ląstelių proliferaciją ir hipertrofiją. Priešingai, ETB receptorių stimuliacija ant endotelio ląstelių paviršiaus sąlygoja vazodilatorių gamybą, jie yra susiję su ET-1 pašalinimu iš kraujotakos.

Paveldimą PAH lemia kaulų morfogenetinio proteino II tipo receptoriaus (BMPR2) mutacijos. BMPR2 yra heteromerinio kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelės receptoriaus komponentas, kuris dalyvauja transformuojančio augimo faktoriaus β (TGFβ) receptoriaus sąlygojamuose viduląstelinuose procesuose. Esant BMPR2 mutacijoms, sutrinka signalo transdukcija į kraujagyslių lygiųjų raumenų ląsteles ir prasideda kraujagyslių proliferacija. Rečiau



Pav. Plaučių arterijos hipertenzijos eiga

pasitaiko mutacijos, susijusios su į aktyviną panašia kinaze (angl. *activin-like kinase*, *ALK1*), kitu TGFβ receptoriumi, lemiančiu įgimtą hemoraginę teleangiektaziją ir PAH.

Bendrasis sergamumas PAH yra 52 atvejai 1 mln. gyventojų, sergamumas idiopatine PAH – iki 15 atvejų 1 mln. gyventojų. Esant sisteminei sklerodermijai, PAH nustatoma 8–16 proc., esant įgimtai širdies ydai – 4–15 proc., o esant ŽIV infekcijai – 0,5 proc. atvejų. PAH – reta liga, bet rizikos grupėse pasitaiko gan dažnai.

Susirgus plaučių arterijos hipertenzija, atsiradus ligos simptomams, iš pradžių didėja plaučių arterijos spaudimas bei plaučių kraujagyslių pasipriešinimas, o širdies indeksas mažėja (pav.). Progresuojant ligai, mažėja širdies indeksas. Ryškėjant širdies dekomensacijai, mažėja spaudimas plaučių arterijoje.

ETIOPATHOGENESIS AND CLASSIFICATION OF PULMONARY HYPERTENSION

SKAIDRIUS MILIAUSKAS, MARIUS ŽEMAITIS
 DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
 LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: pulmonary hypertension, classification, right heart catheterization.

Summary. Etiopathogenesis of pulmonary hypertension have been reviewed and most recent classification presented.

LITERATŪRA

1. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. J Am Coll Card. Vol. 54, No. 1, Suppl 5, 2009.
2. Sitbon O et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. J Am Coll Cardiol 2002; 40:780-8.
3. Nagaya N, et al. Plasma Brain Natriuretic Peptide as a Prognostic Indicator in Patients With Primary Pulmonary Hypertension. Circulation 2000;102:865-870.
4. Hatano S, Strasser T. Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO Meeting. October 15–17, 1973, Geneva: World Health Organization, 1975.
5. Fishman AP. Clinical classification of pulmonary hypertension. Clin Chest Med 2001;22:385–91.
6. ESC/ERS Guidelines. European Heart Journal (2009) 30, 2493–2537. Peacock AJ et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2007;30:104-9. Gibbs JSR. Making a diagnosis in PAH. Eur Respir Rev 2007;16:8-12. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009;53:1573-1619.
10. Humbert M et al. Survival in Patients With Idiopathic, Familial, and Anorexigen-Associated Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Management Era Circulation. 2010;122:156-163.
11. Gailė N, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008; 371:2093-100.
12. M. Delcroix et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension: a plea for earlier parenteral prostacyclin therapy Eur Respir Rev 2009; 18: 114, 253–259.

Nemedikamentiniai bronchų sekreto šalinimo metodai sergant cistine fibroze

Virginija Kalinauskaitė, Kęstutis Malakauskas
LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

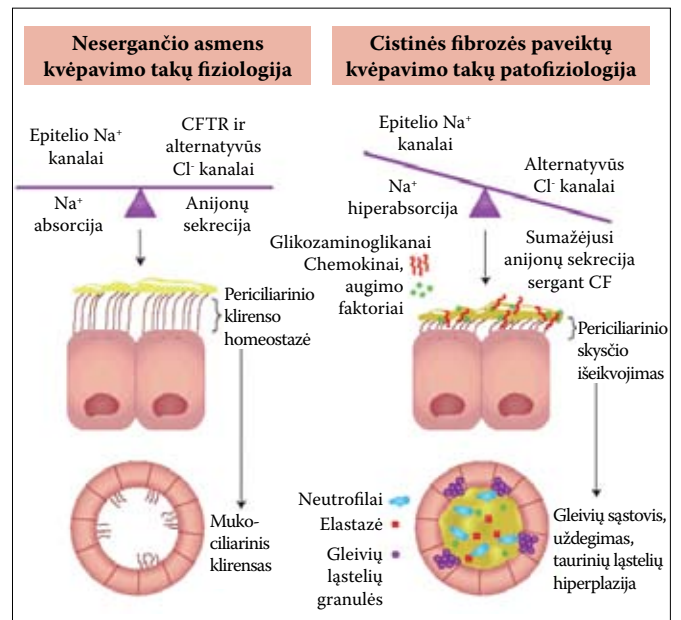
Reikšminiai žodžiai: cistinė fibrozė, kvėpavimo takai, fizinės terapijos metodai.

Santrauka. Straipsnyje aptariami nemedikamentiniai bronchų sekreto šalinimo metodai sergant cistine fibroze (CF). Jie skiriami į aktyvių paciento pastangų reikalingus ir nereikalingus metodus. Kai CF eiga stabili, prioritetiniai – aktyvių paciento pastangų reikalingi metodai, o CF paūmėjus vyrauja aktyvių pastangų nereikalingi metodai.

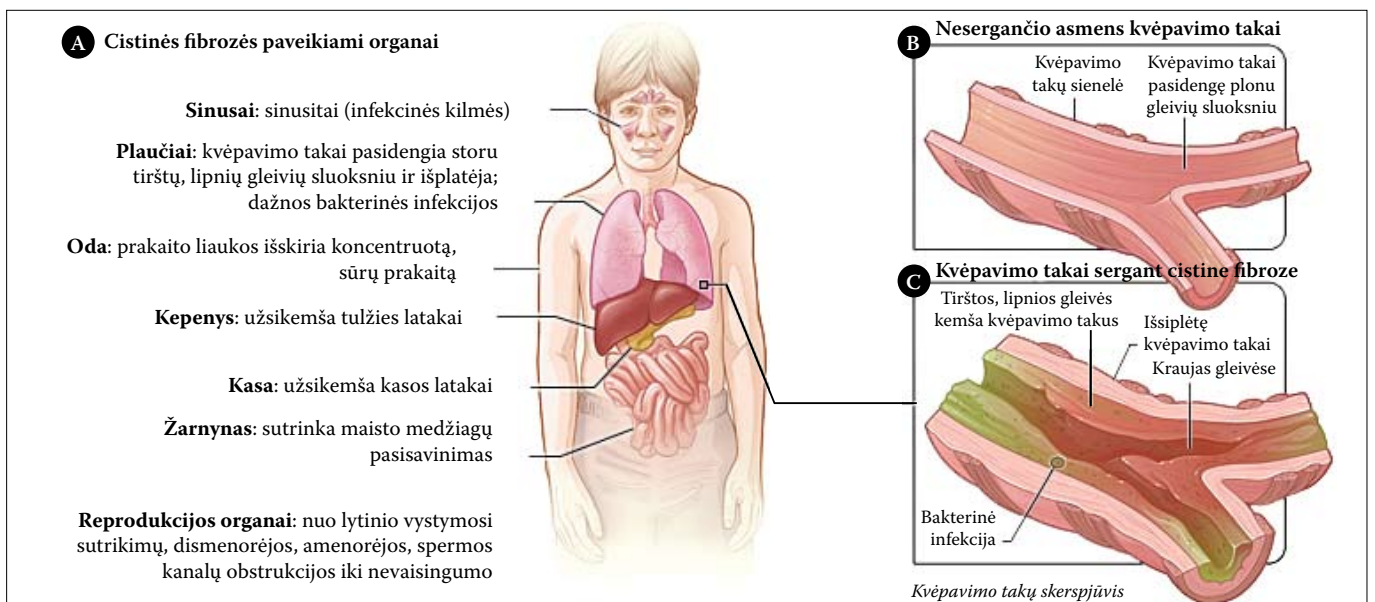
Cistinė fibrozė (CF) – tai genetinė, autosominiu recesyviniu būdu paveldima liga, pasireiškianti daugelio organizmo sistemų sutrikimu, sąlygotu egzokrininių liaukų funkcijos pažeidimo. Dažniausiai sutrinka plaučių funkcija dėl kvėpavimo takuose susidarancio tiršto, klampaus sekreto bei sunkesnio jo pašalinimo (1 pav.). Kliniškai pasireiškia užsitęsęs kosulys (dažnai su skrepliu), dusulys, neįprastai sūrus prakaitas, pasikartojančios bei ilgai trunkančios kvėpavimo takų infekcinės ligos. CF ligonius galima atskirti ir iš būdingos išvaizdos – jauni mažo svorio ir dėl sulėtėjusio augimo nedidelio ūgio asmenys „būgno lazdelių“ pirštais bei „laikrodžio stikliuko“ nagais. Pasaulinės sveikatos organizacijos duomenimis, Europoje CF serga 1 iš 2000–3000 naujagimių, tačiau dėl sunkios ligos eigos suaugusiųjų amžiaus sulaukia nedaugelis.

CISTINĖS FIBROZĖS SUKELIAMO PLAUČIŲ PAŽEIDIMO PATOGENEZĖ

CF atvejais VII chromosomoje randama transmembraninę potencialą reguliuojantį baltymą (CFTR) koduojančio



2 pav. Cistine fibroze sergančio ir nesergančio asmens virpamojo epitelio pokyčiai



1 pav. Cistinės fibrozės paveikiami organai ir poveikis kvėpavimo sistemai

geno mutacija. Šis genas reguliuoja chloro, natrio, bikarbonatų ir kitų jonų kanalų funkciją, taip pat įvairius kitus ląstelėse vykstančius procesus. Esant jo mutacijai, sutrinka liaukų latakėlių epitelio chloro kanalų funkcija. Tai lemia gleivių sutirštėjimą įvairiuose organuose.

CFTR baltymas veikia kaip chloro jonų kanalas, per kurį jonai iš ląstelės patenka į tarpląstelinį skystį (sumažėja chloro ir natrio reabsorbcija prakaito liaukose, todėl prakaitė padidėja chloro ir natrio kiekis, sumažėja chloro sekrecija į kvėpavimo takus). Dėl šio baltymo geno mutacijos, sutrinka chloro jonų sekrecija per epitelinę membraną – sukuriama osmosinis gradientas, dėl kurio mažiau vandens patenka į paviršinį epitelio sluoksnį. CFTR baltymas slopina ir natrio absorbciją. Stingant jo, per epitelio natrio jonų kanalus absorbuojama pernelyg daug natrio ir vandens. Taip išsekvojamas kvėpavimo takų paviršiuje esančio vandens kiekis, gaminamos gleivės tampa labai tirštos, pamažu tirštėja bronchų sekretas, kuris darosi labai koncentruotas, pažeidžiamos kvėpavimo takų epitelio blakstienėlės ir sutrikdomas mukociliarinis klirensas (2 pav.) – visa tai sukelia sekreto sąstovį kvėpavimo takuose. Kai kuriems ligoniams sutrinka bikarbonatų jonų pernaša, todėl sumažėja išskiriamų gleivių pH (padidėja rūgštingumas). Tai lemia padidėjusią gleivių precipitaciją ir gleivių kamščių susidarymą.

Dėl sutirštėjusio sekreto ir lėtesnio jo pašalinimo apatiniuose kvėpavimo takuose linkę telktis patogeniniai mikroorganizmai, sukeliantys dažnas ir ilgai besitęsiančias kvėpavimo takų infekcines ligas. Bronchų gleivinę infiltruoja polimorfonukleariniai fagocitai. Uždegimo ląstelės (neutrofilai, makrofagai) ir bakterijos išskiria proteolizinių fermentų, ardančių bronchų jungiamąjį audinį. Atsiranda negrįžtamų struktūrinių kvėpavimo takų pokyčių: bronhektazės, virpamojo epitelio metaplazija į daugiasluoksnį plokščiąjį, fibrozė.

PROBLEMA

Vienas aktualiausių uždavinių, gydant CF sergantį asmenį, – pagerinti tiršto, klampaus sekreto pašalinimą iš kvėpavimo takų. Sveiko žmogaus kvėpavimo takuose esantis virpamasis epitelis padeda sekreto drenažui vykti savaime, be jokių papildomų priemonių, todėl kvėpavimas esti normalus. CF sergančiam pacientui reikalinga pagalba, kuri priklausau nuo ligos eigos konkrečiu metu (įprasta eiga ar paūmėjimas). Kai liga stabili, pacientas gyvena įprastinį gyvenimą, reguliariai atlieka mankštą, daugiausia krūtinės ląstai treniruoti, papildydamas ją kvėpavimo pratimais bei įvairiais fizinės terapijos metodais, kurių pasirinkimas dabar yra didelis. Ligai paūmėjus, kai kurie metodai gali būti žalingi, todėl svarbu prieš skiriant kvėpavimo takų sekreto pašalinimą gerinančias procedūras, tinkamai įvertinti klinikinę situaciją.

METODAI, GERINANTYS SEKRETO PASIŠALINIMĄ

Daugelio ligų atveju pirmenybė teikiama medikamentiniam gydymui, neretai tuo ir apsiribojama, o CF ligoniui laiku neskyrus tinkamo nemedikamentinio gydymo beveik neįmanoma išvengti ligos paūmėjimo bei spartaus būklės blogėjimo ar pasiekti gerų gydymo rezultatų. Gydančiojo gydytojo tikslas – trumpinti susidarančio tąsaus, klampaus sekreto buvimo kvėpavimo takuose laiką, gerinti jo pašalinimą, retinti ligos paūmėjimus, išlaikyti kiek įmanoma geresnę plaučių funkciją bei fizinio krūvio toleravimą. Tai pasiekti galima taikant įvairius bronchų sekreto pašalinimą gerinančius metodus (lentelė) atskirai ar derinant tarpusavyje bei tinkamai gydant vaistais. Kokias procedūras pasirinkti konkrečiu atveju, sprendžia gydytojas, visapusiškai įvertinęs paciento bendrąją būklę, ligos eigą (įprasta eiga ar paūmėjimas), esamas ar galimas komplikacijas.

Aktyvių paciento pastangų reikalingi bronchų sekreto šalinimo būdai

Taikomi aktyviems, kliniškai stabilios būklės CF ligoniams, o esant CF paūmėjimui, ypač sunkiam, – rečiau.

Fizinis aktyvumas. Viena dažnesnių fizinio aktyvumo formų – aerobikos pratimai; efektyvūs ir rekomenduojami visiems funkciškai pajėgiems CF ligoniams. Pratimai atliekami tiek individualiai, tiek grupėmis, bet veiksmingesni individualūs užsiėmimai – geriau perprantama pratimų technika, mažesnė tikimybė patogeniniais mikroorganizmais užkrėsti kitą ar užsikrėsti pačiam. Aerobikos programos turi būti sudaromos kiekvienam asmeniui individualiai pagal bendrąją būklę, fizinį pajėgumą, krūvio toleravimą, gretutines ligas. Svarbu stiprinti ir širdies bei kraujagyslių sistemą, užsiėmimų metu skatinti pacientų savarankiškumą, saviraišką ir taip didinti pasitikėjimą savimi. Vien tinkamas fizinis aktyvumas pagerina savijautą, tačiau kartu taikant ir kitas sekreto pašalinimą skatinančias priemones, rezultatas būna akivaizdesnis ir greitesnis, nors ir trumpalaikis. Norint, kad poveikis truktų ilgiau, pratimus bei kitus pasirinktus sekreto pašalinimą skatinančius metodus reikia taikyti reguliariai, nepertraukiamai. Kasdien monotoniškai daromi fiziniai pratimai vargina pacientą, mažina motyvaciją juos reguliariai ir kokybiškai atlikti, dėl to nukenčia jų efektyvumas. Dėl šios priežasties CF ligoniams reikalinga artimųjų pagalba, kuriant aktyvios gyvensenos modelį šeimoje bei fizinį aktyvumą integruojant į kasdienę veiklą. Pastebėtas gana stiprus ryšys tarp reguliariai atliekamų fizinių pratimų ir geros plaučių funkcijos išsilaikymo.

Fizinis aktyvumas CF ligoniams dažnai asocijuojasi su pabodusia mankšta fizioterapijos salėje, palatoje ar namuose, visgi fizinis aktyvumas gali būti labai įvairus – tai ir pasivaikščiojimas, išvykos į gamtą, orientacinis sportas, plaukiojimas baidarėmis, dviračio mynimas, tre-

Lentelė. Sekreto iš kvėpavimo takų pašalinimą gerinantys metodai

Fizinės terapijos metodai		Pastabos
Reikalingi aktyvių paciento pastangų	Fizinis aktyvumas	Vien mankšta reikšmingai plaučių funkcijos nepagerina, tačiau gerina bendrąją paciento savijautą Judėsiai skatina išjudėti kvėpavimo takuose esantį sekretą Fiziniai pratimai didina išvermę, jėgą, gerina gyvenimo kokybę
	Aktyvus kvėpavimas	Nereikia jokios įrangos Tinka bet kurio amžiaus ligoniui
	Iškvėpimas naudojant PEEP prietaisą	Padeda atpalaiduoti sekretą
	Iškvėpimas naudojant vibraciją sukeliantį PEEP prietaisą	Didina pasišalinančio sekreto tūrį Paprasčiausiai atlikti savarankiškai Padeda kosint išvengti slėgio svyravimų plaučiuose
	Autogeninis drenažas	Itin tinka esant bronchų hiperreaktyvumui, nes išvengiama kosulio ir kvėpavimo takų užsidarymo Reikia motyvacijos ir susikaupimo Sunku atlikti jaunesiems pacientams Savarankiškai atliekama procedūra
Nereikalingi aktyvių paciento pastangų	Krūtinės ląstos perkusija	Pozicinio drenažo ir krūtinės ląstos perkusijos pagrindinis tikslas – pagreitinti sekreto pašalinimą iš kvėpavimo takų veikiant gravitacinei jėgai (itin veiksminga pacientams, turintiems bronchektazių)
	Pozicinis drenažas	Veikiant nustatytus pozicinius taškus pagerinamas sekreto šalinimas iš įvairių plaučių vietų
	Kosulio refleksą sukėlimas naudojant „kosulio asistentą“	Kosulio refleksą sukelia slėgių skirtumai Saugu
	Aukšto dažnio krūtinės ląstos vibracija	Reikalinga slaugytoja, padedanti atlikti šią procedūrą Krūtinės suvaržymo pojūtis, sunku įkvėpti Nerekomenduojama sunkiai sergantiems CF ligoniams
	Mechaninė aspiracija	Paprastai taikomi paūmėjimo metu, kai neefektyvios neinvazinės priemonės

PEEP – prietaisai, sukuriantys teigiamą slėgį iškvėpimo pabaigoje

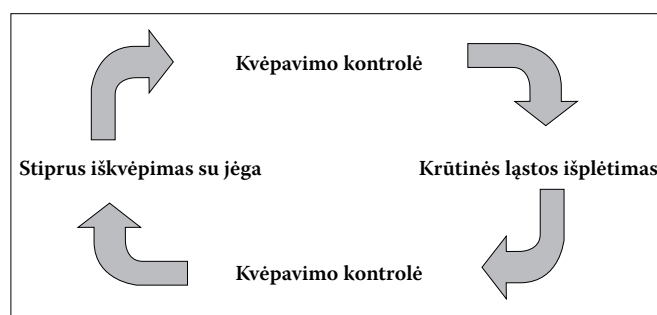
niruotės ant bėgimo takelio, šokių pamokos, maudynės, plaukiojimas vandens paviršiuje, naudojant kvėpavimui skirtą vamzdelį ir t. t., tačiau yra keletas sporto šakų, kurios sergant šia liga gali būti labiau žalingos nei naudingos:

- kontaktinis sportas (kovos menai, regbis);
- nardymas su akvalangu (nepatartinas dėl pneumotorakso rizikos);
- jodinėjimas tampa rizikingas, jei kartu atliekamas ir žirgų prižiūrėtojo darbas, susijęs su didele tikimybe įkvėpti grybelių sporų;
- treniruotės su sunkiais svoriais pavojingos tiems pacientams, kurie turi implantuotus veninius kateterius ir rizikuoja įgyti išvaržą kateterio vietoje.

Prieš pasirenkant vieną ar kitą sporto rūšį, pacientas turėtų apsilankyti pas jį gydantį gydytoją ir atlikti reikalingus tyrimus širdies ir plaučių būklei įvertinti.

Mankšta, derinama su kitais fizinės terapijos metodais, turi būti atliekama bent vieną kartą (rekomenduojama du tris kartus) per dieną, priklausomai nuo simptomų.

Aktyvus kvėpavimas – tai fizinės terapijos metodas, kai cikliškai kartojamas kvėpavimas įvairia technika: kvėpavimo kontrolė → krūtinės ląstos išplėtimas → kvėpavimo kontrolė → stiprus iškvėpimas su jėga (3 pav.), atliekamas nepertraukiamai fizioterapeuto re-



3 pav. Aktyvus kvėpavimo ciklas

komenduotą laiką (paprastai keletą kartų arba trumpiau, jei pacientas pavargsta). Aktyviu kvėpavimu siekiama CF ligoniui padėti produktyviau atsikosėti, nesukeliant hipoksemijos pavojaus ar bronchų obstrukcijos.

Pirmasis pratimas vadinamas kvėpavimo kontrolė: kvėpuojama nuleidus pečius, atsipalaidavus, įprastai, ramiai, apatine krūtinės ląstos dalimi ir pilvu (vadinamasis pilvinis kvėpavimas). Pratimas atliekamas ne tik kaip sudedamoji aktyvaus kvėpavimo ciklo dalis, bet ir kaip atpalaiduojantis pratimas tarp kitų fizinės terapijos procedūrų, leidžiantis pailsėti kvėpuojamiesiems raumenims. Po kvėpavimo kontrolės daromi krūtinės ląstos išplėtimo pratimai: giliai įkvėpus pro nosį į krūtinės ląstą,



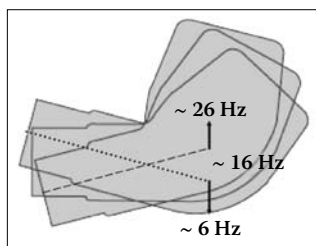
4 pav. PEEP prietaisas su kauke

<http://www.cfmedicine.com/htmldocs/CFText/physiotherapy.htm>



5 pav. Kandiklio formos PEEP prietaisas

<http://www.cfmedicine.com/htmldocs/CFText/physiotherapy.htm>



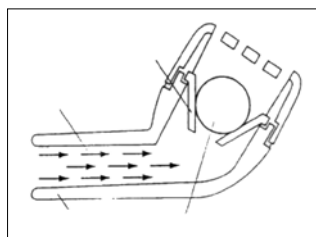
6 pav. PEEP prietaiso sukeltos vibracijos dažnis priklausomai nuo laikymo kampo

<http://www.cfw.org/docs/ipp-cf/bluebook/bluebooklet2009websiteversion.pdf>



7 pav. FLUTTER prietaisas

https://secure.c8.hostexcellence.com/products/index.php?main_page=product_info&products_id=191&zenid=6rsp410r9smd3ns6j5f2gdqdi3



8 pav. FLUTTER prietaiso mechanizmas

<http://www.passthefrac.com/Physio%20for%20doctors.htm>



9 pav. ACAPELLA® prietaisas

<http://www.cfmedicine.com/htmldocs/CFText/physiotherapy.htm>

oras sulaikomas keletui sekundžių ir ramiai iškvepiamas pro burną. Kartojama 3 ar 4 kartus. Atsipalaidavimui – vėl kvėpavimo kontrolės pratimas. Per šiuos tris kvėpavimo etapus iš smulkiųjų kvėpavimo takų skatinamas išjudėti sekretas. Ciklas baigiamas forsuotu iškvėpimu: stipriai, su jėga iškvepiamas oras pro plačiai atvertą burną – taip susikaupęs sekretas skatinamas judėti iš smulkiųjų bronchų į stambiuosius ir pasišalinti. Vienas ar du stiprūs iškvėpimai derinami su kvėpavimo kontrole, kad pacientas nepavargtų ir išlaikytų reikalingą tempą. Ciklas kartojamas.

Vaikai šios kvėpavimo technikos mokomi nuo dvejų metų (arba individualiai nuo tada, kai pradeda suvokti). Svarbiausias veiksmas – forsuotas iškvėpimas. Priklausomai nuo plaučių tūrio, kuriuo atliekamas pūtimas, valosi skirtingi kvėpavimo takai. Didelio oro tūrio iškvėpimas (kai iškvepiant dalyvauja krūtinės ląsta) padeda šalinti

sekretą iš viršutinių, vidutinio ar mažesnio tūrio – iš apatinių, labiau periferinių kvėpavimo takų.

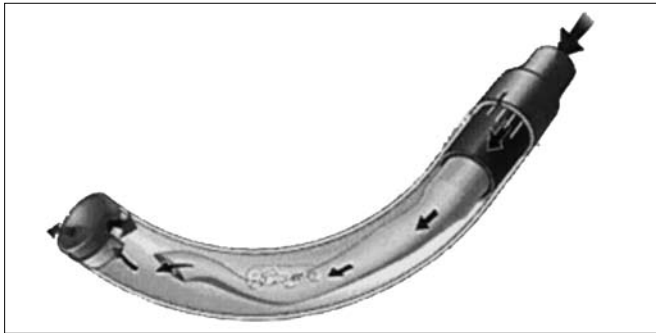
Aktyvaus kvėpavimo ciklas gali būti atliekamas bet kokiaje padėtyje: sėdint, gulint ant nugaros, ant šono, ant pilvo (priklauso nuo to, kokioje padėtyje atsikosėjimo efektas būna geriausias). Jis derinamas su poziciniu drenažu, krūtinės ląstos perkusija ir vibracija (kvėpavimo kontrolės etapas derinamas su perkusija; krūtinės ląstos išplėtimas – su vibracija iškvėpimo metu, o iškvepiant forsuotai nereikia nei vibracijos, nei perkusijos).

Prietaisai, sukuriantys teigiamą slėgį iškvėpimo pabaigoje (PEEP prietaisai) (4, 5 pav.). Teigiamas slėgis iškvėpimo fazėje naudojamas siekiant atverti smulkiuosius kvėpavimo takus ir neleisti jiems subliūkšti, palengvinti oro cirkuliaciją juose ir gerinti tūsaus, klampaus sekreto pasišalinimą.

Iškvėpimas taikant lengvą pasipriešinimą (10–20 cm vandens stulpelio) sudaro geresnes sąlygas judėti sekretui iš kvėpavimo takų, ypač iš smulkiųjų bronchų, nes sukuriama slėgis neleidžia pastariesiems subliūkšti ir taip susiaurinti broncho spindžio, kas trukdo sekretui judėti. Prietaisai yra labai paprasti naudoti, todėl nereikia medicinos personalo pagalbos. Galima rinktis iš kelių rūšių: kaukės ar kandiklio pavidalo; kuris iš jų tinkamesnis/praktiškesnis, kol kas neišsiaiškinta. Kai pacientui nusprendžiama skirti šį PEEP prietaisą, parenkamas vienas iš aštuonių galimų pasipriešinimo variantų (skersmuo nuo 1,5–5 mm) 10–20 cm vandens stulpelio slėgiui vidurinėje iškvėpimo fazėje sukelti. Pasipriešinimas reguliariai matuojamas manometru. Procedūra atliekama sėdimose ar pozicinio drenažo padėtyje. Svarbus kvėpavimo dažnis, aktyvus iškvėpimas pro veido kaukę ar kandiklį. Metodas paprastai taikomas po pūtimo, kosėjimo ir kvėpavimo kontrolės procedūrų. Ciklas kartojamas tiek kartų, kiek reikia pasiekti maksimaliam sekreto valymuisi iš kvėpavimo takų.

Gali būti derinamas ir su kitais fizinės terapijos metodais.

Vibraciją sukeliantis PEEP prietaisas – tai patbulintas įprastinis PEEP prietaisas, sukeliantis pasipriešinimą iškvepiamam orui sukurdamas jo virpesius. Šie veiksniai skatina išjudėti kvėpavimo takuose susikaupusį sekretą bei spartina jo pasišalinimą. Jis itin efektyvus kenčiantiems nuo gausesnės tiršto, tūsaus sekreto gamybos ir sutrikusio jo šalinimo iškvėpimo metu dėl per anksti subliūkstančių kvėpavimo takų. Paprasta naudoti bet kurio amžiaus pacientams tiek medicinos įstaigose, tiek namuose, nereikalinga medicinos personalo pagalba, todėl neribojamas savarankiškumas. Procedūra atliekama patogioje padėtyje (paprastai sėdint), kvėpuojant įprastai ir išpučiant orą į vibracines bangas sukeliantį prietaisą. Keičiant priemonės laikymo kampą (6 pav.), galima sunkinti ar lengvinti sukuriamą pasipriešinimą (keliant didesniu kampu nei 90°, matuojant nuo krūtinės ląstos, procedūra sunkinama, mažiau nei 90° – lengvinama).



10 pav. RC-Cornet prietaisas

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526054207000085>

Vibraciją sukiantys PEEP prietaisai paprastai neskiriami pacientams, kuriems buvo įvykęs spontaninis pneumotoraksas, kuriems radiologiniu tyrimu nustatyta plaučių pūšlių (bulų), turintiems ausies būgnelio perforaciją.

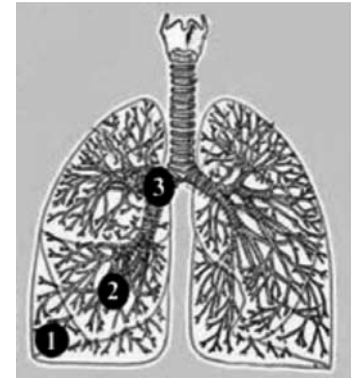
Vibraciją sukiančių PEEP prietaisų yra keletas: FLUTTER, ACAPELLA, RC-Cornet®, RC-Cornet-N®. Lietuvoje dažniau naudojami FLUTTER ir ACAPELLA.

FLUTTER® (7, 8 pav.) – mažas iš plastiko pagamintas prietaisas, korpuse turintis didelį iškvėpamo oro srovės judinamą metalinį rutulį. Dėl staigių išpučiamos oro srovės sukuriama trūkinėjimų/vibracijų sukeliama kontroliuojamo teigiamo vibracinio spaudimo gerėja kvėpavimo takuose esančio sekreto drenažas. Prietaisas gali būti naudojamas tik vertikaliaje padėtyje; nuo laikymo kampo priklauso sukiamų vibracijų dažnis. Procedūra atliekama dešimties–penkiolikos iškvėpimų serijomis su kvėpavimo kontrolės (skirtos atpalaiduoti kvėpuojamuosius raumenis) pratimais tarp jų. Pratimo trukmė – 15–20 min. su pertraukomis, priklausomai nuo paciento poreikių ir galimybių. Vibraciją sukiantys prietaisai gali būti naudojami tiek kaip sudedamoji, tiek kaip savarakiška fizinės terapijos dalis.

ACAPELLA® (9 pav.) – vibraciją sukiantis PEEP prietaisas su nustatomu pasipriešinimo lygmeniu, nepriklausomu nuo prietaiso laikymo padėties. Dėl to ACAPELLA, priešingai nei FLUTTER, patogus naudoti ir pozicinio drenažo padėtyse, nesukeliant pacientui nepatogumo ir nesumažinant gydymo efektyvumo.

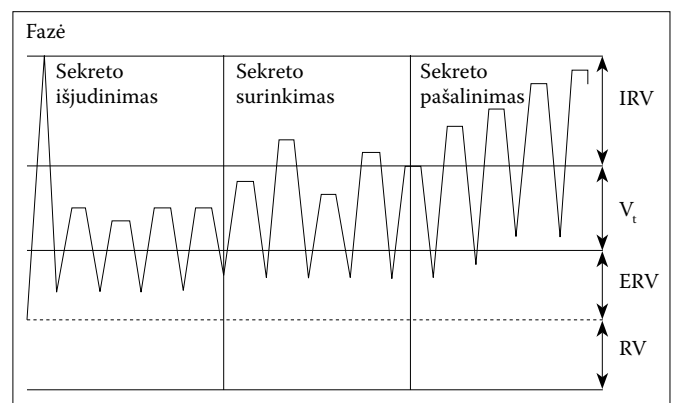
Jei vibraciją sukiančiais prietaisais nepavyksta išprovokuoti produktyvaus kosulio, šią procedūrą reikėtų derinti su stipriu iškvėpimu atvira burna bei kitais fizinės terapijos metodais.

RC-Cornet® ir RC-Cornet-N® (10 pav.) – vibraciją sukiantys PEEP prietaisai veikimo mechanizmu ir efektyvumu panašūs į FLUTTER bei ACAPELLA. Jie gali būti naudojami ne tik vertikaliaje padėtyje. Prietaisą sudaro kandiklis, žarnelė, lenktas vamzdelis, garso sklendės bei anga higienai. Teigiamo slėgio svyravimai, reguliuojami kandikliu, išplečia kvėpavimo takus, o juose susiformuojanti vibracija padeda išjudinti, suskystinti susikaupusį



12 pav. Autogeninio drenažo fazėse veikiami kvėpavimo takai

- 1) sekreto išjudinimo fazė
- 2) sekreto surinkimo fazė
- 3) sekreto pašalinimo fazė



11 pav. Autogeninio drenažo metu naudojami plaučių tūriai

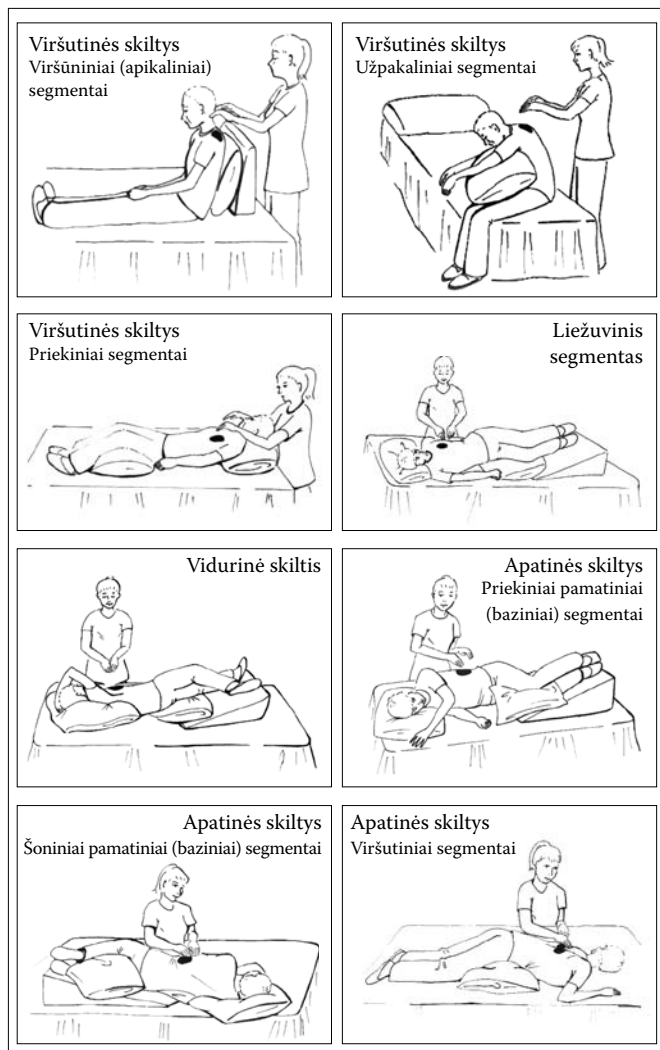
IRV – rezervinis įkvėpimo tūris; V_t – kvėpuojamasis tūris; ERV – rezervinis iškvėpimo tūris; RV – liekamasis tūris.

tirštą, lipnų sekretą bei palengvinti jo pašalinimą. RC-Cornet skirtas pagerinti sekreto pašalinimą iš bronchų, o RC-Cornet-N – iš sinusų. Šie prietaisai gali būti naudojami ir su vaistų purkštuvais.

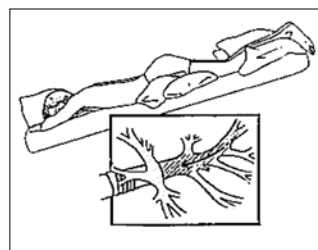
Autogeninis drenažas – tai grupė kvėpavimo pratimų, skirtų išjudinti, surinkti bei pašalinti gleivingą, klampų sekretą iš plaučių, kvėpuojant įvairaus dydžio plaučių tūriais. Skiriamos trys fazės – sekreto išjudinimo, surinkimo ir pašalinimo, atitinkamai naudojant mažo, vidutinio ir didelio plaučių tūrio pratimus (11 pav.). Pūtimas dideliu plaučių tūriu padeda šalinti sekretą iš viršutinių, vidutiniu ar mažesniu tūriu – iš apatinių, labiau periferinių kvėpavimo takų (12 pav.).

Pratimus atlikti apmoko kvalifikuotas asmuo. Įkvėpiama lėtai pro nosį, kiek įmanoma giliau, kvėpavimas sulaikomas 3–4 sekundėms ir iškvėpiama lėtai pro burną, be jėgos, pajuntant, kaip susitraukia pilvo sienos raumenys.

Sekreto išjudinimo fazėje oras iškvėpiamas maksimaliai ir pilviniu kvėpavimu įkvėpiamas mažas jo kiekis. Pacientas gali išgirsti traškėjimą kvėpavimo takuose. Toks kvėpavimo ciklas atliekamas mažiausiai tris kartus, valingai valdant norą kosėti. Surinkimo fazėje, kai kvėpavimo takuose traškėjimas pradeda garsėti, atliekami vidutinio oro kiekio įkvėpimai (kaip ir išjudinimo fazėje,



13 pav. Perkusijos taškai



14 pav. Pozicinis taškas pagal bronchų anatomiją

<http://www.urban-rehab.org/chest-physiotherapy-singapore.html>



15 pav. Poziciniam drenažui skirta lova

<http://www.lynchhc.com/brands/Plinth%202000/505e-5-section-drainage-plinth-electric/>

tik keičiasi įkvėpimo oro tūris). Pacientas turi pajusti, kad įkvėpto oro srovė pasiekia vidurinę krūtinės ląstos dalį. Šis kvėpavimo ciklas taip pat kartojamas mažiau tris kartus. Šalinimo fazėje, girdint garsų traškėjimą kvėpavimo takuose, atliekamas ilgas, lėtas, kiek įmanoma gilesnis įkvėpimas. Kartojama ne mažiau kaip tris kartus. Tada švelniai, bet su pastangomis išpučiamas oras (kartais to pakanka išjudintam sekretui pašalinti), jei reikia – pakosėjama. Autogeninis drenažas kartojamas tol, kol

pavyksta pašalinti didžiąją dalį susikaupusio sekreto arba pacientui pritrūksta jėgų tęsti procedūrą. Padeda esant ryškiam švokštimui, polinkiumi į kvėpavimo takų kolapsą ir itin veiksmingas kenčiantiems nuo varginančio kosulio. Sunku autogeninį drenažą taikyti vaikams, nes metodo efektyvumas priklauso nuo suvokimo, sąmoningumo ir įdedamų pastangų.

Aktyvių paciento pastangų nereikalingi bronchų sekreto šalinimo būdai

Šie metodai taikomi esant sunkiai paciento būklei ar gretutinėms ligoms, ribojančioms aktyvių asmens pastangų reikalingų procedūrų atlikimą, CF paūmėjimo metu. Jie gali būti naudojami ir kaip ilgalaikės kompleksinės fizinės terapijos, gerinančios bronchų sekreto pašalinimą, sudedamoji dalis kliniškai stabilios būklės CF ligoniams.

Krūtinės ląstos perkusija atliekama 15–20 sekundžių ir daroma ne trumpesnė kaip 5 sekundžių pertrauka, kad būtų išvengta plaučių funkcijos pablogėjimo sunkesniems pacientams. Procedūra atliekama medicinos personalo. Duomenų, kad mechaninė perkusija efektyvumu pranoktų atliekamą rankomis, nėra. Pagal tai, kurios sritys perkutuojamos, valosi skirtingi plaučių segmentai (13 pav.). Kaip ir kiekvienas aprašytas metodas, taip ir šis, derinamas su kitomis procedūromis, padeda greičiau pasiekti laukiamų rezultatų. Krūtinės ląstos perkusiją pacientas gali atlikti sau pats ar padedamas artimųjų.

Pozicinis drenažas grindžiamas sunkio jėgos principu – keičiant lovos/kūno padėtį skatinamas sekreto judėjimas ir pašalinimas iš kvėpavimo takų. Remiantis bronchų medžio anatomija sukurta 11 įvairių lovos/kūno padėčių (14 pav.).

Kiekviena padėtis padeda pagerinti sekreto pašalinimą iš skirtingų plaučių skilčių ar segmentų (16 pav.), procedūra dažnai derinama su aktyvaus kvėpavimo ciklu, PEEP prietaisu ir krūtinės ląstos perkusija. Nusprendus taikyti pozicinį drenažą, turi būti individualiai parenkama padėtis, kurioje esant sekretas pašalinama geriausiai (šiam tikslui sukurta specialios lovos, kuo tikslesnei reikiamai kūno padėčiai išgauti; 15 pav.). Režimas keičiamas atsižvelgiant į ligos eigą, simptomus, jų kaitą bei procedūros toleravimą. Kūdikams ir suaugusiesiems, turintiems gastroezofaginį reflüksą, metodas gali būti pavojingas dėl padidėjusios aspiracinės pneumonijos rizikos.

Kosulio reflekso sukėlimas naudojant „kosulio asistentą“ – tai saugus, patogus klampaus sekreto šalinimo iš kvėpavimo takų metodas, sukeliantis kosulio refleksą, tinkamas sunkiai atsikosintiems pacientams (sergantiems CF, lėtine obstrukcine plaučių liga, raumenų ligomis, sąlygojančiomis kvėpuojamųjų raumenų silpnumą ir t. t.). Pro kaukę lėta srove tiekiamas teigiamo slėgio oras staiga pakeičiamas į neigiamo slėgio oro tėkmę ir taip sukeliamas kosulio refleksas. Naudojantis šiuo prietaisu (17 pav.) išvengiama komplikacijų, galinčių kilti taikant invazines procedūras (pvz., aspiruojant

mechaniškai ar bronchoskopu), atliekamas šalinti tąsiam sekretui, susikaupusiam kvėpavimo takuose. Prietaisų yra valdomų rankiniu būdu ir automatiškai.

Aukšto dažnio krūtinės ląstos vibracija – tai pasyvus kvėpavimo takų fizinės terapijos metodas, mechaniškai lengvinantis sekreto pašalinimą iš plaučių. Tam naudojama liemenė, sujungta su oro srovės impulsų generatoriumi. Dažni ir staigūs oro srovės impulsai sukelia krūtinės ląstos vibraciją (18 a pav.). Jau yra sukurta, liemenė vibracines bangas generuojanti prie liemenės pritvirtintais dviem varikliukais, veikiančiais mažų baterijų pagrindu (18 b pav.). Ji patogesnė, nes yra mobili, neprijungta prie stacionarių prietaisų.

Liemenių sukeliama vibracija išjudina ir suskaido bronchų sekretą į mažesnes daleles, kurios judėdamos proksimalesnių kvėpavimo takų link palengvina atsikojimą.

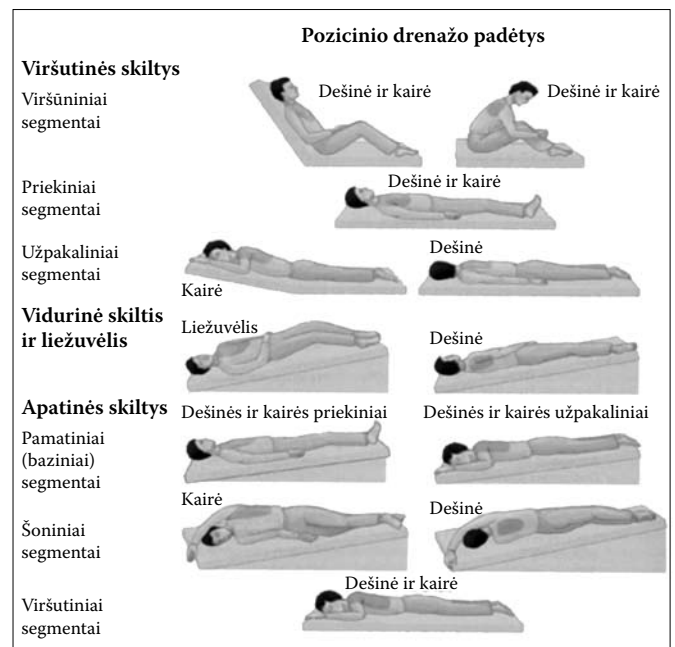
CF PAŪMĖJIMO METU TAIKOMI METODAI

Nėra įrodymais pagrįstų rekomendacijų, kokius metodus taikyti CF paūmėjus, tačiau vyrauja aktyvių paciento pastangų nereikalingi metodai. Pasirinkimas turi atitikti pablogėjusią paciento plaučių funkciją, bendrąją būklę, sumažėjusį fizinio krūvio toleravimą. Reikia atsižvelgti ir į kai kurias komplikacijas, lydinčias CF, bei fizinės terapijos ypatumus jų metu: 1) oras pleuros ertmėje; 2) kraujo atkosėjimas.

Paūmėjimų metu, kai oro pleuros ertmėje kiekis nedidelis, taikomi įprasti fizinės terapijos metodai, tačiau patariama vengti veiklos, kuriai reikia rankų jėgos, teigiamo slėgio principu veikiančių priemonių naudojimo, mažinti pratimų intensyvumą. Reikėtų tęsti aktyvaus kvėpavimo ciklus ar atlikti autogeninį drenažą. Sekreto šaliniimą gerinančios procedūros neturėtų sukelti priepuolinio kosulio, bloginančio pneumotoraksu sergančio paciento būklę.

Jei ligonis atkosi skreplių su kraujo priemaiša, taip pat taikomi įprasti fizinės terapijos metodai. Šiuo atveju prioritetiniai yra PEEP prietaisai, kurie padeda stabilizuoti kvėpavimo takus, tačiau patariama vengti naudoti vibraciją sukeliančius prietaisus. Siekiama kiek įmanoma apsaugoti nuo priepuolinio kosulio.

Jei ligonis atkosi vidutinį kiekį kraujo (< 250 ml/24 val.), patariama vengti krūtinės ląstos perkusijos, vibraciją sukeliančių PEEP prietaisų bei liemenių naudojimo, kūno padėties, kai galva esti žemiau bendros kūno ašies. Intensyvus kosulys taip pat gali pabloginti situaciją, todėl patariama vietoj kosulio, skatinamo atliekant įprastus kvėpavimo, pūtimo pratimus, pasistengti švelniai atsikrenkšti. Vengtinas intensyvus, bet skatintinas lengvas fizinis krūvis – pasivaikščiavimas ar važiavimas dviračiu, nedidinant širdies susitraukimų dažnio ir spaudimo plaučių arterijoje.



16 pav. Pozicinio drenažo padėtys



17 pav. „Kosulio asistentas“

<http://www.anthemhs.com/Catalog/Online-Catalog-Product.aspx?pid=306>



18 a, b pav. Aukšto dažnio krūtinės ląstos vibraciją sukeliančios liemenės

a) staigių oro srovių, sukeliančių krūtinės ląstos perkusijos ir vibracijos efektą, principu veikianti liemenė; b) tiesioginės vibracijos principu veikianti liemenė

a) <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526054207000085>; b) <http://www.oxycafe.eu/ATEMTERAPIE/Sekretolyse/VibraVest-hochfrequente-Vibrations-Weste.html>

Jei kraujo atkosėjama daug (> 250 ml/24 val.), sekreto pasišalinimą gerinančios procedūros netaikomas. Jei buvo atlikta bronchų arterijos embolija, reabilitacija pradedama nuo įprastų kvėpavimo pratimų, palaipsniui įtraukiant aktyvaus kvėpavimo ciklo bei autogeninio drėnažo procedūras.

Gerėjant CF paūmėjimą patiriančio paciento būklei procedūros ir fiziniai pratimai sunkinami palaipsniui. Sunkiai sergantiems pacientams, atliekantiems fizinius pratimus, tikslinga tiekti papildomai deguonies, kad kraujyje būtų palaikomas pakankamas kiekis deguonies (kontroliuojant SpO₂) ir nesumažėtų kraujo įsotinimas deguonimi.

Tiek paūmėjimo, tiek komplikacijų metu sekreto skystėjimą skatina ir lengvina jo pasišalinimą tinkamas patalpos oro drėkinimas.

Esant sunkiai paciento būklei, kai susikaupęs sekretas sparčiai blogina kvėpavimą, ir nėra galimybių kitais, neinvaziniais, metodais sukelti sekreto pasišalinimą, galima išsiurbti jį mechaniškai (pro nosį, intubacinį vamzdelį) ar bronchoskijos metu atliekant aspiraciją.

APIBENDRINIMAS

CF sergančio asmens gydymas yra kompleksinis, viena būtinų jo sudedamųjų dalių – fizinės terapijos metodai. Todėl tiek ligai esant stabiliai, tiek paūmėjusiai, kartu su vaistais svarbu parinkti ir taikyti individualų bei veiksmingą nemedikamentinį bronchų sekreto šalinimo metodą ar jų derinius. Esant stabiliai ligai, dažniausiai taikomi aktyvių paciento pastangų reikalingi fizinės terapijos metodai, ligos paūmėjimo metu – vyrauja nereikalingi aktyvių pastangų. CF ligoniams individualiai parinkti ir reguliariai taikomi sekreto šalinimą gerinantys fizinės terapijos metodai lengvina respiracinius simptomus, gali retinti kvėpavimo takų infekcijų, jų sukeltamų komplikacijų bei ligos paūmėjimų dažnumą.

NONPHARMACOLOGIC METHODS FOR REMOVAL OF BRONCHIAL SECRETION IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Key words: cystic fibrosis, airway, physical therapy techniques.

Summary. This article discusses the nonpharmacologic methods of disposal of bronchial secretion in patients with cystic fibrosis. Methods are divided into active patient efforts requiring and do not requiring. With a steady course of the disease becomes priorities for the active efforts requiring methods. Exacerbation of cystic fibrosis at the time dominated by an active effort not requiring methods.

LITERATŪRA

1. Agent P, Morrison L, Prasad A. Standards of Care and good clinical Practice for the Physiotherapy Management of Cystic Fibrosis. Cystic Fibrosis Trust, Association of Chartered Physiotherapists in Cystic Fibrosis, 2011; 2nd Ed; 15-20.
2. Bradley JM, Moran FM, Elborn JS. Evidence for physical therapies (airway clearance and physical training) in cystic fibrosis: An overview of five Cochrane systematic reviews. *Resp Med* 2006; 100: 191-201.
3. Fink JB. Forced Expiratory Technique, Directed Cough, and Autogenic Drainage. *Respir Care* 2007; 52: 1210-23.
4. Yu H, Hanes M, Chrisp CE, Boucher JC, Deretic V. Microbial Pathogenesis in Cystic Fibrosis: Pulmonary Clearance of Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and Inflammation in a Mouse Model of Repeated Respiratory Challenge. *Infect Immun* 1998; 66: 280-8.
5. Lester MK, Flume PA. Airway- Clearance Therapy Guidelines and Implementation. *Respir Care* 2009; 54: 733-53.
6. McCool FD, Rosen MJ. Nonpharmacologic airway clearance therapies: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 250-9.
7. McIlwaine M., Van Ginderdeuren F. Physiotherapy for people with Cystic Fibrosis: from infant to adult. 2009; 4th Ed: 5-26.
8. Pisi G, Chetta A. Airway clearance therapy in cystic fibrosis patients. Short review; *Acta Biomed*, 2009; 80: 102-106.
9. Ratjen FA. Cystic Fibrosis: Pathogenesis and Future Treatment Strategies. *Respir Care* 2009; 54: 595-602.
10. Scherer TA, Barandun J, Martinez E, Wanner A, Rubin EM. Effect of High-Frequency Oral Airway and Chest Wall Oscillation and Conventional Chest Physical Therapy on Expectorations in Patients With Stable Cystic Fibrosis. *Chest* 1998; 113: 1019-27.

Gripo pamokos Lietuvoje ir gairės ateičiai

Alfredas Bagdonas ¹, Oksana Valentij ²

¹ Kauno klinikinės ligoninės 1-asis vidaus ligų skyrius, ² LSMU MA Šeimos klinika

Reikšminiai žodžiai: gripas, pandemija, epidemiologija, komplikacijos, antivirusiniai vaistai, gydymas, profilaktika.

Santrauka. Gripas yra viena iš labiausiai paplitusių ir grėsmingiausių ūminių viršutinių kvėpavimo takų infekcinių ligų. Lietuvos miestuose epidemijos metu sergamumas pasiekia 20–50 proc., o liga pavojinga tuo, jog nepavyksta išvengti grėsmingų komplikacijų ir mirties atvejų. Kadangi Lietuvoje skiepijasi kritiškai mažai gyventojų, išvengti skausmingų gripo padarinių artimiausioje ateityje nepavyks. Apie tai būtina plačiau informuoti visuomenę. Straipsnyje aptariama gripo pandemijas sąlygojantys veiksniai, 2009–2011 metų laikotarpio epidemiologinė gripo situacija Lietuvoje, gresiančios gripo komplikacijos, gydymo ir profilaktikos ypatumai, skiepų svarba apsisaugoti nuo gripo.

Pirmą kartą gripas buvo paminėtas 412 m. pr. Kr. Hipokrato. Būtent tada medicinos tėvas aprašė ligą, kurios simptomai (staiga prasidėjęs karščiavimas, galvos, raumenų bei gerklės skausmas) labai panašūs į gripo. Liga išsiskyrė tuo, kad ja greitai užsikrėsdavo kiti žmonės. Jeigu susirgdavo bent vienas asmuo, po kelių dienų ligonių jau buvo dešimtys, o po savaitės – šimtai. Kildavo tikros epidemijos, kurios minimos seniausiose istoriniuose metraščiuose [3, 4]. Didžiausia ir liūdnei pagarsėjusi ispaniškojo gripo pandemija kilo 1918 metais, ją sukėlė A (H1N1) virusas. Nuo šio gripo nukentėjo apie 20–40 proc. visų žemės gyventojų. Per dešimt mėnesių gripo pandemija išplito visame pasaulyje. Per dvejus metus mirė apie 20 mln. žmonių, remiantis kai kuriais duomenimis, skaičius galėjo siekti netgi 40–50 mln., t. y. 2,5 proc. žemės gyventojų. Įdomiausia tai, kad nuo ispaniškojo gripo ir/ar jo sukeltų komplikacijų mirdavo suaugusieji, o vaikai ir senyvo amžiaus žmonės ligai buvo atsparūs [5].

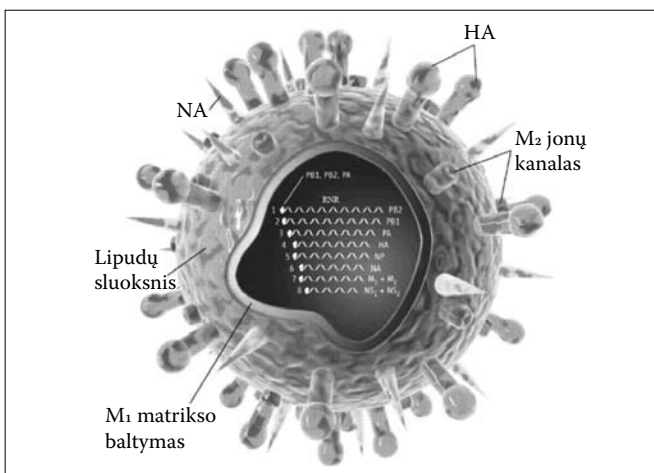
1957–1958 metais išplito A (H2N2) viruso sukelta azijietiško gripo pandemija, per kurią mirė apie 2 mln. žmonių. 1968–1969 metais A (H3N2) virusas, sukėlęs Honkongo gripo pandemiją, nusinešė apie 1 mln. žmonių gyvybes.

GRIPU VIRUSAS

Gripo sukėlėjas (gripo virusas) buvo atrastas 1931 metais Shope, o virusologai Smith, Andrews ir Laidlaw 1933 metais identifikavo A grupės virusą. Po trejų metų Francis atrado B grupės virusą. 1947 metais Taylor pirmasis nustatė C grupės virusą.

Gripo virusas priklauso *Orthomyxoviridae* šeimai ir skiriamas į tris gentis: *Influenzavirus A*, *Influenzavirus B* ir *Influenzavirus C* [6, 7]. B ir C tipo gripo virusai sukelia tik pavienius ir ribotus susirgimų protrūkius ir niekada nesukelia gripo pandemijos [7], pagrindinis sezoninio gripo ir pandemijų kaltininkas yra A tipo gripo virusas [7]. Virusas turi 8 segmentų vienagrاندės RNR genomą. *Influenzavirus B* ir *Influenzavirus C* nustatomi žmonėms. *Influenzavirus A* pagal glikoproteinų (hemagliutinino ir neuraminidazės) antigenines savybes dar skiriami į potipius. *Influenzavirus A* viruso struktūrą sudaro hemagliutininas (HA), neuraminidazė (NA), nukleoproteinai, M₁ (matrikso baltymas), M₂ (jonų kanalas), nestruktūriniai baltymai (NS₁, NS₂), polimerazių kompleksas (PA, PB₁, PB₂-F₂ ir PB₂) (1 pav.). Polimerazių kompleksas koduoja struktūrinius baltymus, atsakingas už viruso reprodukciją ir virulentiškumą, gali būti naudojamas diagnostikos tikslu (PGR, antigeno nustatymas) [7, 8, 9].

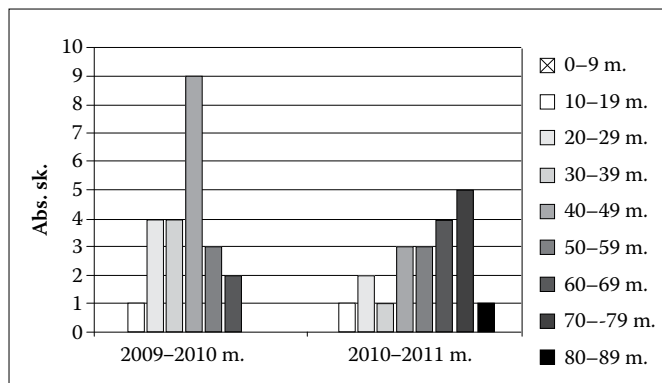
HA ir NA yra išoriniai viruso antigenai. HA gamina apsauginius antigenus, be to, užtikrina viruso prisitvirtinimą prie makroorganizmo ląstelės. NA receptoriai saugo ir



1 pav. Gripo viruso dalelės modelis [10]

Lentelė. Gripo atvejų skaičius 2009–2011 m. laikotarpiu

Metai	Susirgimų gripu skaičius			Mirusiųjų skaičius	Rodiklis 10 tūkst. gyv.
	Iš viso	Moterys	Vyrai		
2009	68750	33414	35336	20	203,67
2010	3385	1640	1745	7	10,14
2011	41596	20371	21225	21	126,55



2 pav. Mirčių pasiskirstymas pagal amžiaus grupes dviejų paskutinių gripo sezonų metu

skatina viruso išsiskyrimą iš infekuotos ląstelės po įvykusios viruso replikacijos. Antikūnai prieš HA lemia pagrindinį imunitetą prieš virusą, o antikūnai prieš NA užkerta kelią viruso plitimui organizme ir slopina uždegimo procesus. Serologiškai buvo išskirta 15 HA ir 9 NA baltymų, kuriuos atitinkamai pavadino (H₁, H₂ ir t. t. bei N₁, N₂ ir t. t.) [7, 8]. Ligą sukelia tik H₁, H₂ ir H₃ deriniai su N₁ ir N₂ [6].

Nuo seno žinoma, kad gripo virusas dažnai mutuoja. Pokyčiai vyksta išoriniuose viruso antigenuose, t. y. hemagliutinine ir neuraminidazėje. Toks evoliucijos mechanizmas užtikrina viruso išlikimą. Naujai susidariusių padermių virusai, atvirksčiai nei jų pirmtakai, specifiniais antikūnais nesurišami. Yra du gripo viruso antigenų kitimo būdai: antigenų dreifas (angl. *drift*) (paviršiaus antigenų taškinės mutacijos, dėl kurių susidaro naujos viruso potipių padermės) bei antigenų poslinkis (angl. *shift*) (mutacija, dėl kurios pasikeičia genomo segmento struktūra).

Antigenų dreifas sukelia santykinai nereikšmingus, smulkius NA ir HA antigenų pokyčius. Tokios mutacijos kartojasi kas 2–3 metus, jos įvyksta spontaniškai. Mutavęs virusas, cirkuliuodamas visuomenėje, dažnai sukelia epidemijas.

Reikšmingas ir pavojingas antigenų mutacijas išprovokuoja antigenų poslinkis. Tai lemia susidarymą visiškai naujų gripo viruso potipių, prieš kuriuos žmogaus organizmo imuninė sistema bejėgė. Tai savo ruožtu sąlygoja pandemiją bei didelį mirtingumą. Antigenų poslinkiai būdingiausi A tipo gripo virusams ir gali kartotis kartą per dešimtmetį [7, 11–14].

EPIDEMIOLOGIJOS YPATUMAI

Pagrindinis gripo infekcijos šaltinis – sergantis žmogus. Tačiau gamtoje yra ir gripo viruso rezervuarų – žinduoliai (kiaulės, arkliai) bei paukščiai (naminiai, laukiniai); jie svarbūs naujų žmogaus gripo viruso potipių forma-

vimuisi. Sergantis gripu kitą asmenį užkrečia oro lašiniu būdu kvėpuodamas, kalbėdamas, rėkdamas, kosėdamas ar čiaudėdamas. Inkubacinis gripo periodas vidutiniškai trunka iki 48 valandų, rečiau – 72 valandas [1, 2]. Šiuo laikotarpiu sergantis asmuo saugus, t. y. neišskiria arba visai neišskiria viruso [15, 16]. Gripo epidemijos kyla sezoniskai ir priklauso nuo šalies geografinės padėties, dažniausiai šaltuoju metų laiku, ligos protrūkiai registruojami nuo gruodžio iki kovo mėnesio. Lietuvoje gripo epidemijos dažniausios sausio–kovo mėnesiais.

Įdomiausia ir viena iš didžiausių mįslių yra ta, kad didžiąją laiko dalį gripo virusas populiacijoje necirkuliuoja. Epidemija trunka apie 1–3 mėnesius, po to gripo virusas „dingsta“. Kur jis cirkuliuoja likusį laiką, kur ir kaip įvyksta antigenų dreifas, iki šiol tiksliai neaišku. Labiausiai tikėtina hipotezė – gripo virusas cirkuliuoja pusiaujo zonoje, kur sergamumas gripu registruojamas ištisus metus. Kaip minėta, dėl viruso genų mutacijų kylančios pandemijos yra neprognozuojamos ir nenuspėjamos, o jų pasekmės gali būti labai sunkios, mirtingumas didelis [17].

Gripo atvejų statistiniai rodikliai, remiantis Lietuvos užkrečiamųjų ligų ir AIDS centro duomenimis apie gyventojų sergamumą užkrečiamosiomis ligomis, pateikti lentelėje. Mirčių pasiskirstymas pagal amžiaus grupes pateiktas 2 paveiksle [18].

Analizuojant mirties nuo gripo atvejus, nustatyta, jog didžioji dalis mirusiųjų (71,4 proc.) nebuvo pasiskiepiję specifine gripo vakcina, o apie likusiųjų skiepijimą duomenų nėra [18]. Tai skatina manyti, jog nuo gripo pasiskiepiję asmenys gripu nesusergo, o jei susirgo, tai ligos eiga buvo lengvesnė, grėsmingų komplikacijų rizika mažesnė. Sergamumas gripu 2011–2012 m. sezonu Lietuvoje buvo mažas, galutinių sergamumo ir mirtingumo analizės duomenų dar nėra.

Pagrindinis veiksnys, lemiantis epidemijos plitimą bei sunkumą, – populiacijos imuniteto laipsnis. Jeigu atsiranda virusas su visiškai naujais antigenais, prieš kuriuos nėra antikūnų, arba populiacijos imunitetas menkas, įvyksta ligos protrūkis. Tačiau, jeigu antikūnų prieš virusą populiacijoje visiškai nėra, tai paskatina epidemiją plisti visame pasaulyje ir gali kilti pandemija. Tokios pandemijos „bangos“ gali tęstis keletą metų, kol populiacijoje susiformuoja geras imuninis atsakas.

GRESIANČIOS KOMPLIKACIJOS

Kaip sako dauguma specialistų, gripas nėra toks baisus kaip jo sukeltos komplikacijos, o jų gripas gali sukelti iš tiesų daug. Susirgus gripu, pirmiausia pažeidžiamas kvėpavimo takų virpamasis epitelis, kurio pagrindinė fiziologinė funkcija – apsaugoti ir pašalinti iš kvėpavimo takų galimą sukėlėją. Dėl pažeidimų virpamasis epitelis praranda savo apsaugines savybes ir negali efektyviai apsaugoti makroorganizmo nuo tolesnio sukėlėjo plitimo ir antrinės infekcijos. Be to, dėl viruso sąlygojamos citolizės išsiskiria labai daug prouždegimo citokinų ir chemokinų. Ši „citokinų audra“ sukelia ir kitų organų bei kraujagyslių pažeidimą, su ja siejamas ženklus širdies ir kraujagyslių sistemos ligų (infarkto, insulto) padažnėjimas vyresnio amžiaus asmenų grupėje gripo epidemijos metu.

Efektyvus poveikis „Inhaliacija iš vidaus“



Bronchipret® TI geriamasis tirpalas, **Bronchipret® TP** dengtos tabletės yra nereceptinis augalinis vaistinis preparatas. **Bronchipret® TI**, vartojamas mažinti drėgną kosulį ir lengvinti atsikosėjimą sergant ūminiu bronchitu. **Bronchipret® TP** vartojamas ūminio bronchito sukulto produktyvaus kosulio gydymui, atsikosėjimo gerinimui. **Bronchipret® TI sudėtis.** 1 g tirpalo (atitinka 0,89 ml) yra: 150 mg *Thymus vulgaris* L. ir (ar) *Thymus zygis* L., herba (vaistinių čiobrelių žolės) skystojo ekstrakto (1:2–2,5), 15 mg *Hedera helix* L., folium (gebenių lapų) skystojo ekstrakto (1:1). **Bronchipret® TP sudėtis.** Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 60 mg *Primula veris* L. Ir (ar) *Primula elatior* (L.) Hill., radix (raktažolių šaknų) sausojo ekstrakto (5,3–7,8:1); ekstrakcijos tirpiklis 47,4 % (V/V) etanolis; 160 mg *Thymus vulgaris* L. ir (ar) *Thymus zygis* L., herba (vaistinių čiobrelių žolės) sausojo ekstrakto (4–8:1). **Bronchipret® vartoti negalima:** jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) gebenėms, čiobreliams arba kitiems *Lamiaceae* (lūpažiedžiams augalams), beržams, paprastiesiems kiečiams, salierams arba bet kuriai pagalbinei medžiagai. **Specialių atsargumo priemonių reikia:** jeigu simptomai išlieka ilgiau nei 1 savaitę arba jeigu prasideda dusulys, karščiavimas, o skrepliai tampa pūlingi arba juose atsiranda kraujo priemaišų, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją. **Sąveika su kitais vaistais nežinoma. Nėštumas ir žindymo laikotarpis:** tyrimų atlikta nepakankamai, todėl šio vaistinio preparato nėštumo ir žindymo laikotarpiu reikėtų nevartoti. **Vairavimas ir mechanizmų valdymas.** Apie poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus nežinoma. **Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Bronchipret® TI medžiagas.** Šiame vaistiniame preparate yra 7 % alkoholio, t. y. iki 0,30 g alkoholio 5,4 mililitruose, o tai atitinka 8 ml alaus arba 3 ml vyno. Preparatas kenksmingas sergantiems alkoholizmu. **Informacija sergantiems cukriniu diabetu.** Vienkartinėje suaugusiems skirtoje Bronchipret® TI dozėje (5,4 ml) yra 0,18 angliavandenių. Vienoje Bronchipret® TP plėvele dengtoje tabletėje yra vidutiniškai 0,02 skaičiuojamų angliavandenių vieneto. **Vartojimas.** Bronchipret® TI 1–6 metų amžiaus vaikams po 3,2 ml x 3 per parą, iki 12 metų po 4,3 ml x 3 per parą, vyresniems nei 12 metų ir suaugusiems po 5,4 ml x 3 per parą. Bronchipret® TP vyresniems nei 12 metų ir suaugusiems po 1 tabletę x 3 per parą. **Šalutinis poveikis.** Bronchipret®, kaip ir visi vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį. Retais atvejais gali pasireikšti padidėjusio jautrumo reakciją, pvz., bėrimas. Be to, gali atsirasti ir tokių padidėjusio jautrumo reakcijų: dusulys, dilgėlinė, veido, burnos arba/ir gerklės paburkimas. Kartais gali pasireikšti virškinimo trakto sutrikimų, pvz., diegliai, pykinimas ir vėmimas. **Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas:** BIONORICA SE, Kerscheneinerstrasse 11-15, 92318 Neumarkt i.d.Opf. Vokietija. **Vietinis rinkodaros teisės turėtojas atstovas:** Lietuvos ir Vokietijos UAB "Kauno medicinos centras", Šiaurės pr. 8^a, LT-49155 Kaunas, tel. + 370 37 38 68 30. *Prašome įdėmiai perskaityti pakuotės lapelį ir vaistą vartoti kaip nurodyta. Jei simptomai nepraeina ar atsirado šalutinis poveikis, dėl tolesnio vaisto vartojimo būtina pasitarti su gydytoju ar vaistininku.*

Gripo sukeltos komplikacijos vystosi sparčiai, gali apimti visas gyvybiškai svarbias organizmo sistemas, būtent dėl to ši liga tokia nuspėjama.

Gripo sukeltos komplikacijos:

- Kvėpavimo sistemos (otitas, sinusitas, rinitas, tracheitas, pirminė gripinė pneumonija, antrinė bakterinė pneumonija, pleuros empiema, plaučių abscesas, ūminis kvėpavimo nepakankamumas);
- Širdies ir kraujagyslių sistemos (miokarditas, perikarditas, širdies nepakankamumas);
- Kraujodaros sistemos;
- Genitourinarinės sistemos (glomerulonefritas);
- Nervų sistemos (meningitas, meningoencefalitas, encefalitas, neuritas, neuralgija, poliradikuloneuritas);
- Raumenų sistemos (miozitas).

Pagrindinės gripo komplikacijų grupės:

- Komplikacijos tiesiogiai susijusios su ligos eiga (hemoraginė plaučių edema, ūminis kvėpavimo nepakankamumas, meningitas, serozinis meningoencefalitas, toksinis šokas);
- Komplikacijos, su beprasidedančia antrine bakterine infekcija (pneumonija, otitas, sinusitas, glomerulonefritas, pūlinis meningitas, sepsinės būklės).

Gripo bakterinės komplikacijos paprastai vystosi kiek vėliau, kai paciento būklė pagerėja, sumažėja karščiavimas, pacientas lyg ir sveiksta nuo gripo. Tada prasideda antroji karščiavimo banga, ir būklė vėl ima blogėti.

Pirminė virusinė/gripinė pneumonija reta, tačiau viena sunkiausių komplikacijų, kurią tiesiogiai sukelia gripo virusas. Ši grėsminga komplikacija dažniau nustatoma gripo pandemijų metu ir, nepaisant šiuolaikinio gydymo, daugiau kaip 40 proc. hospitalizuotų pacientų neišvengiamai miršta. 2009 metų A tipo gripo viruso epidemijos metu Meksikoje iš 18 hospitalizuotų dėl pirminės gripinės pneumonijos (vėliau verifikuotos kaip H1N1 potipio) dešimčiai pacientų per pirmąsias 24 valandas ligoninėje išsivystė respiracinis distresas ir, nepaisant taikytų visų šiuolaikinio gydymo priemonių, 7 pacientai mirė [28].

Gripinė pneumonija paprastai prasideda per pirmąsias dvi sirgimo paras, iš pradžių kosulys neproduktyvus, vėliau skrepliuojama kraujingais skrepliais, progresuoja kvėpavimo nepakankamumas, išryškėja sunki intoksikacija, difuzinė mialgija, atkaklus karščiavimas. Nors ligos pradžioje nenustatoma aiškių radiologinių pneumonijos požymių, vėliau pastebima plaučių edema ir respiraciniam distresui būdingų radiologinių pokyčių. Ženklus laktatdehidrogenazės ir kreatinfosfokinazės kiekio padidėjimas laikomas blogos prognozės požymiu. Pacientų prognozei lemiamos reikšmės turi anksti pradėtas gydymas antivirusiniais vaistais, tinkama hidratacija, oksigenoterapija bei nepavėluota intubacija/ventiliacija. Pirmine virusine pneumonija anksčiau dažniau susirgdavo vyresnio amžiaus asmenys, ypač sergantys lėtinėmis plaučių ar širdies ligomis, tačiau, remiantis naujaisiais sergamumo duomenimis, ligos aukomis tampa jauni asmenys, iki tol buvę visiškai sveiki [20, 21].

Antrinė bakterinė pneumonija – dažniausia komplikacija, dėl kurios pacientą tenka hospitalizuoti. Kadangi pneumonija vystosi dėl viruso pažeisto virpamojo epitelio bei nusilpusio imuninio atsako, jos eiga sunkesnė, didesnė komplikacijų ir blogos prognozės tikimybė nei sergant įprasta visuomenėje įgyta pneumonija. Svarbu

tai, jog, be tipinių, dažniausiai pasitaikančių visuomenėje įgytos pneumonijos sukėlėjų (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ir kitų gramneigiamų enterobakterijų), labai didelė *Staphylococcus aureus* (įskaitant ir MRSA padermes) tikimybė. Todėl antrinei pneumonijai gydyti empiriškai pasirenkamas antibiotikas turėtų veikti ir ši grėsmingą sukėlėją. Antrinė bakterinė pneumonija prasideda staiga, maždaug po 5–7 parų nuo susirgimo gripu pradžios, pacientas vėl pradeda karščiuoti, atsiranda pūlingas skrepliuojimas, dusulys. Esant stafilokokinei pneumonijai, ligos eiga dažniau sunki, greitai progresuojanti, o intrahospitalinis mirtingumas gali siekti 33 proc. [7, 20–23]. Kasmet nuo gripo ir jo sąlygotų komplikacijų JAV miršta 36 tūkst. asmenų ir daugiau kaip 200 tūkst. hospitalizuojama. Didžiausias mirtingumas (iki 90 proc. visų mirties atvejų) vyresnių kaip 65 m. amžiaus asmenų grupėje ne tik nuo plaučių ligų komplikacijų, bet ir dramatiško lėtinių širdies ir kraujagyslių ligų pablogėjimo. Todėl šios amžiaus grupės asmenims būtina skiepytis.

Viena iš problemų, ypač išryškėjusių 2009–2010 m. gripo pandemijos metu, yra ta, jog nėra greitos ir klinikinėje praktikoje plačiau prieinamos gripo viruso laboratorinės diagnostikos. Paaikškėjo, jog dažnai taikytų greito (rezultatas gaunamas per valandą) gripo viruso antigeno nustatymo testai yra tik vidutinio (63 proc.) jautrumo nustatant sezoninio gripo virusą, o jų jautrumas identifikuojant pandeminį H1N1 gripo virusą nepriimtinais menkas. Kiti tyrimo metodai užima daugiau laiko arba sunkiau prieinami ir brangūs.

Bendradarbiaujant JAV ir Didžiosios Britanijos genetikams bandyta išsiaiškinti, kodėl gripo virusas vienus sunkiai susargdina ir/ar nužudo, o kiti perserga lengvai. Išanalizavę studijų rezultatus, tyrėjai paskelbė, jog atrado geną, atsakingą už žmogaus reakciją į gripo viruso sukeltą infekciją – IFITM3 (interferoną indukuojantys transmembraniniai baltymai; angl. *interferon inducible transmembrane protein family members*). Mokslininkai teigia: jeigu ląstelėje yra didelis kiekis baltymo, koduojančio IFITM3, tai viruso plitimas sutrikdomas, o jeigu IFITM3 kiekis mažas, virusas greičiau ir lengviau replikuojasi, greitai plinta ir sukelia sunkesnę ligą bei komplikacijas. Šis atradimas ateityje gali padėti sukurti efektyvesnius vaistus bei vakciną nuo gripo [24].

GYDYMO YPATUMAI

Gripui gydyti skiriami antivirusiniai vaistai, profilaktikai – pokontaktinė profilaktika antivirusiniais vaistais, skiepijimas ir gripo viruso plitimą ribojančios priemonės. Remiantis Sveikatos apsaugos agentūros (angl. *Health Protection Agency, HPA*) pateiktomis gydymo rekomendacijomis, dabar gripui gydyti skirtingi tik neuraminidazės inhibitoriai, oseltamiviro bei zanamiviro preparatai, kurie veikia *Influenzavirus A* ir *Influenzavirus B*. Anksčiau Lietuvoje plačiai vartoti nukleozidų analogai – rimantadinas ir amantadinas – dėl riboto veiksmingumo bei sparčiai didėjančio gripo virusų atsparumo šiems vaistams rutininiam gripo gydymui nerekomenduojami. Lietuvoje prieš keletą metų gripo epidemijos laikotarpiu buvo atliktas klinikinis tyrimas, kuriuo vertintas oseltamiviro efektyvumas. Tyrime dalyvavo 13–97 metų asmenys, kuriems pirmieji gripo simptomai pasireiškė prieš 36 valandas. Tiriamieji buvo suskirstyti į dvi grupes: vieni vartojo po 75 mg oseltamiviro du kartus

per parą 5 paras, o kiti – placebą du kartus per parą 5 paras. Įvertinus tiriamųjų būklę po 12 val. paaiškėjo, kad oseltamivirą vartoję asmenys jautėsi geriau nei placebo grupės, o po 24 val. gydymo oseltamivirą vartoję pacientai mažiau karščiavo, jiems silpniau skaudėjo galvą ir raumenis [26]. Antivirusinis gydymas turi būti pradėtas kuo anksčiau, bet ne vėliau kaip per 48 valandas nuo ligos pradžios. Preparato pasirinkimas priklauso nuo rizikos veiksnių (t. y. kokiai rizikos grupei priklauso asmuo), klinikinės būklės, kokio antivirusiniai preparatai jau buvo vartoti anksčiau, kokios gripo padermės cirkuliuoja, koks jų atsparumas, dabartinės epidemiologijos.

Profilaktiškai vartojant antivirusinius vaistus išvengiama susirgimo gripu, bet ne ikiklinikinės jo formos. Toks asmuo lieka infekcijos šaltinis. Todėl chemoprofilaktika nėra veiksminga priemonė nutraukti viruso perdavimą ir negali pakeisti skiepavimo, kuris tebėra pagrindinė gripo valdymo ir profilaktikos priemonė. Nors nė viena vakcina 100 proc. neapsaugo nuo susirgimo, tik skiepai gali iš esmės pakeisti sergamumą, sunkių komplikacijų ir mirties nuo gripo statistiką. Nerimą kelia tai, jog Lietuvoje plinta neigiamas požiūris į skiepimąsi nuo gripo. Žiniasklaidoje skleidžiami įvairūs mitai apie vakcinų neveiksmingumą, didelį šalutinį poveikį, propaguojantys skiepimą neretai apkaltinami farmacijos kompanijų pelno interesų atstovavimu. Dėl to Lietuvoje per pastaruosius kelerius metus kasmet nuo gripo pasiskiepija tik apie 6 proc. gyventojų. Remiantis PSO duomenimis, mūsų šalis pagal šį rodiklį užima vieną paskutinių vietų Europos Sąjungoje. Kitose Europos valstybėse (Didžiojoje Britanijoje skiepiasi apie 75 proc., Nyderlanduose – apie 80 proc. gyventojų), kur skiepai yra įprastas apsisaugojimo nuo gripo būdas, mirtingumas nuo gripo komplikacijų daug mažesnis.

JAV plačiai naudojama trivalentė intranazalinė gyvo susilpninto gripo viruso vakcina, o 2013–2014 metų gripo sezonui planuojama sukurti keturvalentę gyvo susilpninto gripo viruso vakciną. Jomis bus skiepjami visi sveiki asmenys nuo 2 iki 49 metų amžiaus [27].

PSO paskelbė prioritėtines grupes asmenų, kurie turėtų būti skiepjami:

1. Šešių mėnesių ir vyresni vaikai, sergantys lėtinėmis širdies ar plaučių, medžiagų apykaitos ar inkstų ligomis, lėtine kepenų liga, lėtinėmis nervų ligomis ar turinčius imuniteto nepakankamumą;
2. Senyvo amžiaus žmonės, peržengę šalyse nustatytą amžiaus ribą, nepriklausomai nuo kitų rizikos veiksnių;
3. Nėščios moterys;
4. Sveikatos priežiūros darbuotojai, įskaitant dirbančius senelių globos ar neįgalių žmonių namuose;
5. Kiti, nurodomi valstybinės duomenų bazės ir kuriuos skiepyti yra galimybių.

APIBENDRINIMAS

Gripas yra viena iš labiausiai paplitusių ir grėsmingiausių ūminių viršutinių kvėpavimo takų infekcijų. Lietuvos miestuose epidemijų metu sergamumas pasiekia 20–50 proc., o liga pavojinga tuo, jog nepavyksta išvengti grėsmingų komplikacijų ir mirties atvejų. Dažniausiai pasitaikanti sunki gripo komplikacija – antrinė bakterinė pneumonija, retesnė, bet daugumai hospitalizuotų pacientų mirtina

– pirminė gripinė pneumonija. Šių pacientų prognozė labiausiai priklauso nuo laiku nustatytos diagnozės, nepavėluoto hospitalizavimo, adekvataus gydymo antibiotikais bei anksti skirtų antivirusinių vaistų. Didžiausias mirtingumas nuo gripo ir jo sukeltų komplikacijų yra vyresnių nei 65 m. asmenų grupėje. Pagrindinis gripo ir jo komplikacijų profilaktikos būdas – skiepimas. Kadangi skiepimosi mastas Lietuvoje yra kritiškai mažas, išvengti skausmingų gripo padarinių artimiausioje ateityje nepavyks. Apie tai būtina plačiau informuoti visuomenę, didinti pilietinės atsakomybės suvokimą, nes nepalankų požiūrį į skiepus dažniausiai lemia žinių apie skiepus stoka. Daugiau dėmesio reikėtų skirti tikslinių populiacijos grupių – sveikatos priežiūros darbuotojų ir tėvų – mokymui.

LESSONS OF INFLUENZA IN LITHUANIA AND GUIDELINES FOR THE FUTURE

ALFREDAS BAGDONAS¹, OKSANA VALENTIJ²

¹ KAUNAS CLINICAL HOSPITAL, FIRST DEPARTMENT OF INTERNAL DISEASES

² HOSPITAL OF LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES KAUNO CLINICS, FAMILY MEDICINE CLINIC

Keywords: influenza, pandemic, epidemiology, complications, antiviral medications, treatment, prevention.

Summary. Influenza is one of the most common and life-threatening of acute upper respiratory tract infections. During epidemic in Lithuanian cities morbidity reaches 20–50 pct., flu is a severe condition, because sometimes there is no possibilities to avoid/prevent threatening complications and even death. Whereas extent of vaccination in Lithuania is critical low, prevent the painful consequences of influenza in the near future will fail. So society must be widely informed about that. In the article discusses *Influenzavirus* variability causes, flu epidemics and pandemics influencing factors, epidemiological situation in Lithuania during 2009–2011 period, also mentions/referred about the imminent complications of influenza that effect vital body systems, of prevention and treatment features, and the importance of flu vaccination.

LITERATŪRA

1. Influenza: Viral Infections: Merck Manual Home Edition". Merck. Retrieved 2008-03-15;
2. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza Lancet Infect Dis. 2005 Nov; 5 (11): 718–25.
3. Martin, P; Martin-Granel E (June 2006). "2,500-year evolution of the term epidemic". *Emerg Infect Dis* 12 (6): 976–80. doi:10.3201/eid1206.051263. PMID16707055.
4. Hippocrates; Adams, Francis (transl.) (400 BCE). "Of the Epidemics". Retrieved 2006-10-18.
5. Christina E. Mills, James M. Robins & Marc Lipsitch Transmissibility of 1918 pandemic influenza Nature 432, 904–906 (16 December 2004) doi:10.1038/nature03063.
6. Cox NJ, Subbarao K: Global epidemiology of influenza: Past and present. *Annu Rev Med* 2000; 51: 407–421.
7. Treanor JJ: Influenza virus. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. Vol. 2. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). Philadelphia, PA. Elsevier, 2005, pp 2060–2085;
8. LaForce FM, Nichol KL, Cox NJ: Influenza: Virology, epidemiology, disease, and prevention. *Am J Prev Med* 1994; Suppl): 31–44.
9. Taubenberger JK: The origin and virulence of the 1918 "Spanish" influenza virus. *Proc Am Philos Soc* 2006; 150:86–12.
10. Illustration: Chris Bickel/Science. Reprinted with permission from Science Vol.312, page 380 (21 April 2006) © 2006 by AAAS.
11. Monto AS: Epidemiology of influenza. *Vaccine* 2008; 26 (Suppl 4):D45–D48.
12. Stephenson I, Zambon M: The epidemiology of influenza. *Occup Med (Lond)* 2002; 52:241–247.
13. Cannell JJ, Zasloff M, Garland CF, et al: On the epidemiology of influenza. *Virol J* 2008; 5:29

Dažnai sergantis vaikas: kada įtarti lėtinę plaučių ligą

Laimutė Vaidelienė

LSMU MA Vaikų ligų klinika

Reikšminiai žodžiai: dažnai sergantis vaikas, lėtinės plaučių ligos, imunodeficitas, vaikai.

Santrauka. Daugelis vaikų, pradėję lankyti kolektyvą, pradeda dažnai sirgti. Dažnas kvėpavimo takų infekcijas paprastai lemia imuninės sistemos nebrandumas, anatominiai-fiziologiniai vaiko organizmo ypatumai. Gydytojui svarbu atskirti, ar dažnos infekcijos nėra rimtos lėtinės kvėpavimo organų ligos išraiška, nes daugumos lėtinių plaučių ligų eiga labai priklauso nuo ankstyvos diagnostikos ir laiku pradėto gydymo. Kadangi nėra patikimų, įrodymais pagrįstų dažnai sergančių vaikų tyrimo ir diagnostikos metodikų visiems galimiems klinikiniais atvejams, tikimės, kad straipsnyje pateiktos bendros, tarptautiniu lygiu pripažintų specialistų patirtimi pagrįstos rekomendacijos bus naudingos gydytojams praktikams.

Kiekvienas vaikų ligų gydytojas susiduria su dažnai sergančio vaiko problema. Daugelis vaikų, pradėję lankyti kolektyvą (vaikų darželį), pradeda dažnai sirgti kvėpavimo organų in-

fekcinėmis ligomis. Studijos rodo, kad pradėjęs lankyti darželį, vaikas gali sirgti 12–14 kartų per metus [1, 3, 9, 10, 11]. Taip yra todėl, kad vaiko organizmas pirmą kartą susiduria su daugybe naujų virusų ir bakterijų. Per kitus metus susidaro imunitetas, ir mažyliai serga rečiau. Tačiau, jei keturmetis serga kas mėnesį ir kiekvienas ligos epizodas trunka bent po savaitę, susidaro įspūdis, kad vaikas serga nuolat. Tokių vaikų tėvams visuomet neramu, kodėl jų vaikas taip dažnai serga. Didžiąją dalį vaikų ligų sudaro viršutinių kvėpavimo takų (VKT) ligos, o dažniausi jų sukėlėjai – virusai. Veiksniai, lemiantys dažnas infekcines ligas, yra imuninės sistemos lėtesnis vystymasis, fiziologiniai vaikų kvėpavimo takų anatomijos ypatumai bei socialiniai aspektai [3, 13, 14]. Tokiems vaikams dažniau nustatomi lėtinės infekcijos židiniai nosiaryklėje, lydinčios ir alerginės ligos [1, 3].

Gydytojui svarbu atskirti, ar dažnos kvėpavimo takų infekcijos yra tik su amžiumi susijusio imuninės sistemos nebrandumo pasekmė ar rimtos, lėtinės ligos išraiška.

1 lentelė. Dažnai sergančio vaiko ankstyvo tyrimo indikacijos

Būklės, kai reikalingas tolesnis dažnai sergančio vaiko tyrimas

- Ligos simptomai sunkūs, persistuojantys, neįprasti ir pasikartojantys (angliškas akronimas SPUR: *Severe, Persistent, Unusual, Recurrent*)
- Kvėpavimo takų infekcijas lydi ekstrapulmoninės infekcijos ir kitos ligos (pvz., artropatija)
- Šeiminė anamnezė: neaiškios infekcijos, ankstyvos mirtys, dauginis organų pažeidimas
- Sunkios infekcijos
- Persistuojančios infekcijos, atsparios gydymui
- Neįprasti sukėlėjai (pvz., *Pseudomonas aeruginosa*, *Pneumocystis jirovecii*)
- Pasikartojančios infekcijos

Ligos anamnezės aspektai, kai reikalingas tolesnis vaiko tyrimas

- Reikšmingi lėtiniai kvėpavimo takų simptomai: sloga, užburkusis nosis, sinusitas, knarkimas
- Simptomai nuo pirmųjų gyvenimo dienų
- Staigūs simptomų pradžia
- Pasikartojantis švokštimas (visų pirma išsiaiškinti, ar vaikas tikrai švokščia)
- Lėtinis produktyvus kosulys (atskirti nuo pasikartojančių naujų ūminių ligų)
- Sunkesni simptomai po maitinimo ar gulint (GERL, aspiracija)
- Įtariamas sisteminis imuniteto nepakankamumas
- Simptomai tęsiasi, neišnyksta, sunkėja

Fizinio tyrimo duomenys, kai reikalingas tolesnis vaiko tyrimas

- Lėtinės hipoksijos požymiai: būgno lazdelių formos pirštai, „laikrodžio stikliukų“ nagai
- Bloga fizinė raida, svorio netekimas, augimo sutrikimai
- VKT patologija: tonzilių ar adenoidų hipertrofija, nuolatinė sloga, nosies polipai
- Ryškios krūtinės deformacijos
- Stridoras (vienfazis ar dvifazis)
- Nuolatinis, monofoninis, asimetriškas švokštimas
- Širdies ar sisteminės ligos požymiai



1 pav.
Užnosinė rinorėja

GYDYMAS DEGUONIMI Namuose

Viena iš dažnesnių priežasčių, sukeliančių sunkų lėtinį kvėpavimo nepakankamumą, – tai lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL). Sergantiems LOPL (ir kitomis plaučių ligomis) ligoniams, kuriems yra sunkus kvėpavimo nepakankamumas, taikomas ilgalaikis gydymas deguonimi namuose, **ŠIUO TIKSLU NAUDOJAMI DEGUONIES KONCENTRATORIAI.**

Ilgalaikis gydymas deguonimi namuose gali būti nemokamas (kompensuojamas Valstybinės ligonių kasos).

NUOMOJAME deguonies koncentratorius

Dėl išsamios informacijos kreiptis:

Vilniuje

UAB AGA, Didlaukio g. 69
www.deguoniesterapija.lt

NEMOKAMA linija: 8 800 23222

Tel. (8 5) 278 7787

Faksas (8 5) 270 1191

Deguonies koncentratorius
pristatome pacientui į namus
visoje Lietuvoje



Kaune

UAB „Euritra“, Jonavos g. 260
transport@euritra.lt

Tel. (8 37) 330 970

Mob. 8 698 72915

Faksas (8 37) 330 237

THE LINDE GROUP

AGA

2 lentelė. Ligų diferencinė diagnostika tiriant dažnai sergantį vaiką, kuriam įtariama lėtinė kvėpavimo organų liga

Viršutinių kvėpavimo takų ligos	Apatinių kvėpavimo takų ligos
<ul style="list-style-type: none"> Infekcijos židinyje nosiaryklėje: <ul style="list-style-type: none"> adenoiditas, rinosinusitas pasikartojantis otitas lėtinis, pasikartojantis tonzilitas Alergija: alerginis rinitas GERL Viršutinių kvėpavimo takų anatominiai defektai Genetinės ligos, pažeidžiančios viršutinius ir apatinius kvėpavimo takus (CF, PCD) 	<ul style="list-style-type: none"> Alergija: astma; Infekcija: <ul style="list-style-type: none"> poinfekcinis kosulys lėtinės pūlinės plaučių ligos (CF, PCD, bronchektazės, kt.) tuberkuliozė Kitos plaučių ligos: intersticinės, autoimuninės, kt. Kvėpavimo takų svetimkūnis Anatominiai defektai Imunodeficito būklės
Reikalinga ANG ligų gydytojo konsultacija	Reikalinga vaikų pulmonologo-alergologo konsultacija

KURIAM PACIENTUI REIKALINGAS NUODUGNESNIS TYRIMAS

Dažnai sergantys vaikai skundžiasi užsitęsusia ar nuolatine sloga, pasikartojančiu ar nuolatiniu kosuliu, pasunkėjusiu kvėpavimu, švokštimu ir dusuliu; skrepliavimu, karščiaavimu (ar subfebrilia temperatūra), liguista savijauta. Šie simptomai būdingi daugeliui ūminių ir lėtinių kvėpavimo organų ligų.

Visų pirma rekomenduojama pagalvoti apie dažniausias priežastis: įprastas kvėpavimo takų infekcijas (dažniausiai virusines), alergiją bei gastroezofaginį refliuksą (GERL) [3, 12]. Tyrimų duomenimis, apie 30 proc. dažnai sergančių vaikų nustatoma astma ar alerginis rinitas [14, 15]. Norint atmesti kitą lėtinę patologiją, svarbu išsiaiškinti:

- Ar kvėpavimo takų infekcijos eiga yra įprasta;
- Kaip vaikas jaučiasi remisijos metu;
- Ar atmestos dažniausios pasikartojančių kvėpavimo organų infekcijų priežastys;
- Ar buvo skirtas tinkamas gydymas;
- Ar normali vaiko fizinė raida.

1 lentelėje nurodomos būklės, kurioms esant reikia nedelsiant ištirti dažnai sergantį vaiką [3].

Paprastai virusinė kvėpavimo takų infekcija tęsiasi apie 7–8 dienas, tačiau gali užtrukti iki 2 sav. Normaliam vaikui virusinės infekcijos simptomų gali būti 6 mėnesius per metus. Ankstyvas vaikų darželio lankymas padidina šių infekcijų tikimybę, ir tai gali išgąsdinti jaunos tėvus. Tačiau nesant 1 lentelėje nurodytų simptomų bei radinių, pasikartojančiomis nekomplikuotomis virusinėmis infekcinėmis ligomis mažiau nei 15 kartų per metus sergantys vaikai neturėtų būti papildomai tiriami [1, 3]. Esant būklių ar simptomų, reikalingų papildomo tyrimo, vaikai turėtų būti tiriami dėl daugelio galimų ligų, nurodomų 2 lentelėje.

KADA ĮTARTI PERSISTUOJANČIĄ VIRŠUTINIŲ KVĖPAVIMO TAKŲ INFEKCIJĄ

Infekcijos židinyje nosiaryklėje yra bene svarbiausia ikimokyklinio amžiaus vaikų dažno sirgimo priežastis.

Ūminį, pasikartojantį ar lėtinį adenoiditą, rinosinusitą, tonzilitą ar otitą reikėtų įtarti kiekvienam vaikui, patirian-

čiam šių simptomų [4]:

- Nuolatinė, atsinaujinanti sloga;
- Užburkusi nosis, pūlingas sekretas;
- Užnosinė rinorėja (1 pav.);
- Pasikartojantis otitas;
- Kosulys, ypač naktį;
- Knarkimas;
- Pasikartojantis bronchitas, pneumonija;
- Efektvus antibakterinis gydymas;
- Neefektvus astmos profilaktinis gydymas.

Šie vaikai turėtų būti konsultuojami ausų, nosies, gerklės ligų gydytojo. Jo konsultacija gali padėti diagnozuoti ir GERL, kuri dažnai sergantiems vaikams pasireiškia netipiniais, dažnai lėtiniais laringofaringiniais simptomais [5]:

- Užkimimu, krenkštimu;
- Ryklės perštėjimu, „kąsnio“ ryklėje pojūčiu;
- Kosuliu;
- Mukorėja (tąsus sekretas);
- Nemaloniu kvapu iš burnos.

Reikia nepamiršti, kad adenoidų hipertrofija, dažnai pasikartojantis rinosinusitas, otitas gali būti nulemti nosies gleivinės alerginio uždegimo. Todėl šiuos vaikus būtina siųsti pas vaikų alergologą tirti dėl galimo alerginio rinito.

Atmetus dažniausias ligas, reikia išsiaiškinti, ar pasikartojantis rinosinusitas, otitas nėra išraiška retų, vaikystėje pasidedančių ligų: cistinės fibrozės (CF), pirminės cilių diskinezijos, imunodeficito būklės.

KADA ĮTARTI LĒTINĒ APATINIŲ KVĖPAVIMO TAKŲ LIGĄ

Astma – dažniausia lėtinė apatinių kvėpavimo takų (AKT) liga, įtariama visada, kai vaikui kartojasi švokštimo epizodai, kosulys, obstrukcinis bronchitas. Astma tikėtina, kai:

- nustatomas įsijautrinimas įkvėpimiesiems ar maisto alergenams;
- yra alerginių ligų šeimoje;
- bronchų obstrukciją provokuoja alergenai bei kiti aplinkos veiksniai, nesant aiškių kvėpavimo takų infekcijos požymių;
- veiksmingi broncholitikai;
- vyresniems vaikams nustatoma pokyčių spiogramoje ir bronchų hiperreaktyvumas.

Po vaikų bronchų astmos diagnoze dažnai „pasislepia“ ir kitos viršutinių (adenoiditas, alerginis rinitas, rinosinusitas) bei apatinių kvėpavimo takų ligos: poinfekcinis kosulys, kvėpavimo takų svetimkūniai, anatominiai kvėpavimo organų defektai.

Poinfekcinis kosulys gali likti po persirgtos ūminės kvėpavimo takų infekcinės ligos. Mažiems vaikams po bronchiolito kosulys, sunkesnis alsavimas ir bronchų obstrukcija gali laikytis mėnesiais ar net metais. Persirgus kokliušu (*Bordetella pertussis*) ar mikoplazmine infekcija, dėl sutrikdyto mukociliarinio klirenso bei padidėjusio bronchų reaktyvumo, priepuolinis kosulys gali išlikti iki 2–6 mėn. [2, 3].

Kvėpavimo takų svetimkūnis turi būti įtartas iki tol buvusiam sveikam vaikui, kai po užspringimo pradeda kartotis AKT ligos. Diagnostiką sunkina tai, kad pacientas ar jo artimieji springimą dažnai neigia. Be to, maisto

produktai, plastmasiniai daiktai bei kitos nerentgenokontrastinės medžiagos nepastebimos krūtinės ląstos rentgenogramoje. Jei yra nors menkiausia svetimkūnio tikimybė, būtina atlikti bronchoskopiją.

Igimti anatomiciniai kvėpavimo organų defektai (pvz., laringo-, tracheo-, bronchomaliacija) ankstyvame amžiuje gali likti nepastebėti, nes naujagimis ir pirmųjų mėnesių kūdikis nepatiria didesnio fizinio krūvio, o ramybėje simptomai gali būti neryškūs. Tik susirgus pirmąja kvėpavimo takų infekcine liga, išryškėja ir tęsiasi stridoras, karkimas ar švokštimas. Cistiniai dariniai plaučiuose gali būti diagnozuoti atsitiktinai ar atsiradus infekcijos požymių. Broncho stenozė ar spaudimas iš išorės daugelį metų gali imituoti sunkios eigos astmos simptomus ir būti atrasti tik atlikus bronchoskopiją ir kompiuterinį krūtinės ląstos tyrimą (2 pav.).

Į astmos panašiais simptomais gali pasireikšti ir lėtinės pūlinės plaučių ligos, imunodeficito būklės. Jomis gali sirgti iki 10 proc. dažnai sergančių vaikų [15]. Tačiau tokiais atvejais virusines infekcijas greitai keičia bakterinė pneumonija ir lėtinis produktyvus kosulys. Britų torakalistų draugija (angl. *British Thoracic Society, BTS*) rekomenduoja lėtiniu vadinti kosulį, kuris tęsiasi ilgiau nei 8 sav. [3]. Tačiau kosinčio vaiko ištyrimo spartą lemia ne produktyvus kosulio trukmė, o bendra vaiko būklė: jei vaikas jaučiasi blogai, jis turi būti ištirtas nedelsiant. Jungtinėje Karalystėje atlikta studija rodo, kad užsitęsusių izoliuotą produktyvų kosulį vaikams astma sąlygoja retai [3, 20]. Dažniausia tokio vaikų kosulio priežastis – bakterinis bronchitas [3, 16]. Vis dėlto šio tyrimo autoriai rekomenduoja ilgai produktyviai kosinčius vaikus tirti ir dėl kitų plaučių ligų [17]: lėtinių pūlinių plaučių ligų, kitų lėtinių infekcijų, intersticinių plaučių ligų, kt. Panašias rekomendacijas teikia ir JAV specialistai (3 lentelė) [6].

LĒTINĖS PŪLINĖS PLAUCIŲ LIGOS

Lėtinės pūlinės plaučių ligos vaikystėje priskiriamos retų ligų grupei, tačiau jos labai svarbios, nes sąlygoja nuola-



2 pav. Netipinė aortos eiga ir jos spaudžiamas apatinis trachėjos trečdalis – „sunkios astmos“ tikroji priežastis

tines plaučių infekcijas, mitybos ir augimo sutrikimus ir pereina į lėtinį kvėpavimo nepakankamumą. Šių ligų grupei priklauso cistinė fibrozė (CF), pirminė cilijų diskinezija (PCD), idiopatinės bronhektazės, taip pat imunodeficitas, kitos retos ligos.

Lėtinę pūlinę plaučių ligą dažnai sergančiam vaikui reikia įtarti šiais atvejais:

- Pastovus arba nuolat pasikartojantis produktyvus kosulys, atkosint pūlingų skreplių;
- Sunkios eigos pasikartojanti pneumonija, linkusi užsistėti, atspari įprastiniam gydymui;
- Asimetriniai ar lokalūs pokyčiai plaučiuose ir remisijos metu;
- Netipiški sukėlėjai;
- Vaikas prastai auga.

Viena iš dažniau diagnozuojamų lėtinių pūlinių plaučių ligų – **cistinė fibrozė**. Jai būdingas įvairių organų pažeidimas, lėtinė progresuojanti eiga ir didelis mirštamumas jaunystėje. Ankstyva ligos diagnostika, laiku pradėtas gy-

3 lentelė. Dažnai sergančių ir kosinčių vaikų tyrimo kryptys, atmetus astmos diagnozę [6]

Produktyvus kosulys, pneumonija	Aspiracija	Retos infekcijos	Intersticinės plaučių ligos	Anatomiciniai kvėpavimo takų defektai	Retos būklės	Širdies patologija
<ul style="list-style-type: none"> • CF • PCD • Persirgta sunki pneumonija • Bronhektazės • Imunodeficitas • Svetimkūnis • Anatomiciniai defektai • Tracheozofaginė fistulė 	<ul style="list-style-type: none"> • Neurologiniai sutrikimai • Rijimo sutrikimai • Silpnas kosulio refleksas • Nervų-raumenų ligos • Gerklų patologija • Sunkus GERL • Tracheozofaginė fistulė 	<ul style="list-style-type: none"> • TB • Kitos mikobakterijos • Parazitai • Grybelinės infekcijos • Igimtos infekcijos (CMV) 	<ul style="list-style-type: none"> • Autoimuninės ligos • Citotoksiniai vaistai • Jonizuojančioji spinduliuotė 	<ul style="list-style-type: none"> • Tracheobronchomaliacija • Augliai (hemangiomas, kremzliniai dariniai) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pirminiai ir antriniai augliai 	<ul style="list-style-type: none"> • Plautinė hipertenzija • Kardialinės kilmės edema
<ul style="list-style-type: none"> • Cl prakaite tyrimas • Bronchoskopija • Cilijų biopsija • Imunologinis tyrimas • Krūtinės ląstos KT • Kontrastiniai tyrimai 	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrastinis • BaSO₄ tyrimas • Bronchoskopija + BAL • Vaizdo fluoroskopija 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Matoux</i> mėginys • Bronchoskopija + BAL • KT • Imunologiniai tyrimai 	<ul style="list-style-type: none"> • Autoimuniniai žymenys • KT • Plaučių biopsija 	<ul style="list-style-type: none"> • Bronchoskopija • KT • MRT 	<ul style="list-style-type: none"> • Bronchoskopija • KT • MRT 	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiologo konsultacija • Echokardiografija

dymas ir nuolatinė priežiūra pailgina gyvenimo trukmę, pagerina jo kokybę, padidina darbingumą ir padeda pacientams integruotis į visuomenę.

Priklausomai nuo vaiko amžiaus, liga pasireiškia skirtingose organų sistemose ir nevienodais klinikiniais požymiais. Naujagimystėje būna mekonijaus žarnų nepraeinamumas, užsitęsusi naujagimių gelta, rečiau sergama pneumonija. Kūdikystėje ir vaikystėje vargina dažnos kvėpavimo takų infekcijos, sunki pneumonija, empiema; būna steatorėja, kepenų, kasos pažeidimų, galimas tiesiosios žarnos iškritimas, dažnas fizinės raidos sulėtėjimas. Paauglystėje svarbiausias simptomas – lėtinis kosulys su skrepliu, dusulys, dažnai kartu diagnozuojamas lėtinis sinusitas, nosies polipai; vystosi bronhektazės, pastebimi lėtinės hipoksijos požymiai („būgno lazdelių“ pirštai).

CF turi būti įtarta pacientams, sergantiems lėtine plaučių liga, nustačius tipinius CF sukėlėjus: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* (ypač mukoidinės padermės), *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* ir kt.

CF diagnozuojama atlikus:

- prakaito tyrimą (matuojant chloro jonų koncentraciją arba NaCl jonų laidumą prakaitu);
- genetinius tyrimus (ieškoma CFTR geno mutacijų);
- papildomai elastazės kiekio išmatose tyrimą virškinimo sistemos sutrikimams įvertinti.

Pirminė cilijų diskinezija (PCD) – virpamojo epitelio gaurelių struktūros ir/arba funkcijos sutrikimas – reta patologija. Naujagimystėje ji gali pasireikšti pneumonija, ataklia tachipnėja ir naujagimių respiraciniu distresu ar nuolatinė sloga bei nosies obstrukcija gleivingu, pūlingu sekretu. 50 proc. pacientų nustatoma *situs inversus*. Vyresniems vaikams būdingas nuolatinis produktyvus kosulys, skrepliu, netipinės formos astma, viršutinių kvėpavimo takų pažeidimai (sinusitas, lėtinė pūlinė sloga, lėtinis eksudacinis otitas, klausos silpnėjimas), GERL, vėliau – bronhektazės [8].

PCD diagnostika komplikauta, nes nei genetinis tyrimas, nei pagrindiniai tyrimai – nosies epitelio nuobūžų biopsijų, elektroninė mikroskopija bei didelio greičio vaizdo mikroskopija (nustatanti virpamojo epitelio gaurelių virpėjimo dažnį ir sinchroniškumą bei gaurelių ultrastruktūrą ir padėtį) – Lietuvoje neatliekami. Tuo tarpu atrankai naudojamas sacharino mėginys mažiems vaikams netinkamas.

PCD reikia įtarti vaikui, kuriam viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų simptomų yra nuo naujagimystės. Svarbu atskirti antrinę, virusų sukeltą cilijų disfunkciją, todėl, įtariant šią ligą, tyrimai turi būti kartojami po kelių mėnesių.

Idiopatinės bronhektazės vaikams pasitaiko retai. Paplitimas stiprios ekonomikos šalyse – 1 atvejis 15 tūkst. [3, 18, 19]. Bronhektazėms būdingi šie klinikiniai simptomai:

- Lėtinis produktyvus kosulys, trunkantis > 8 sav.;
- Netipinė, atspari gydymui astma;
- Neįprasti sukėlėjai skreplių pasėlyje, sergant užsitęsusia pneumonija (pvz., *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*);
- Pasikartojantys ar nuolatiniai pokyčiai plaučiuose tiriant rentgenų;
- Buvusi infekcija, sukelta ligą predisponuojančių sukėlėjų (*Bordetella pertussis*, adenovirusų serotipai 7, 14 ar 21);

- Nuolatinė sekrecija, kosulys, skrepliuavimas;
- Auskultuojant – nuolat girdėti karkalų;
- Lokali bronchų obstrukcija (taip pat ir dešinėsios vidurinės skilties sindromas).

Vaikai, kuriems įtariamos bronhektazės, turi būti nuodugniai tiriami, ieškant pirminės šios ligos priežasties (CF, PCD, kt.). Studijos rodo, kad 50 proc. atvejų tai keičia gydymo strategiją [3].

Įgimto ir įgyto imunodeficito būklių yra daug, joms diagnozuoti reikalingi patyrę imunologai. Tačiau pirmiausia tokie vaikai dėl nuolatinių bakterinių infekcijų patenka pas vaikų pulmonologus. Įgimtas pirminis imunodeficitas vaikams nustatomas retai (1 atvejis 10 tūkst.), todėl imunologinis tyrimas turi būti atliekamas po to, kai atmestos dažnesnės ligos [14, 15].

Imunodeficito būklėms būdingas straipsnio pradžioje pateiktas apibūdinimas SPUR – sunkios, persistuojančios, neįprastos ir pasikartojančios ligos. Kartu būna hepatosplenomegalija, artropatija, augimo sutrikimų ir šeiminių imunodeficito anamnezė. Ne tik neutropenija, bet ir limfopenija (< 2,8 × 10⁹/l) gali būti sunkaus kombinuoto imunodeficito požymis [3, 19]. Imunodeficitą reikia įtarti, kai [3, 14, 15]:

- 8 ir daugiau kartų per metus vaikas serga otitu;
- 2 ir daugiau sunkių sinusų infekcijų (pvz., reikalingu intraveninio antibakterinio gydymo) per metus;
- yra persistuojanti burnos ar odos kandidozė;
- 2 ir daugiau mėnesių neefektyvus nuolatinis antibakterinis gydymas;
- infekcijai gydyti nuolat reikia intraveninių antibiotikų;
- kartojasi bronchitas, pneumonija, abscesai, nustatoma bronhektazių.

Nuo imunodeficito tipo priklauso infekcijos etiologija: inkapsuliuoti mikroorganizmai, *Pneumocystis jiroveci* ir enterovirusai būdingi antikūnų nepakankamumui; lėtinės granuliozinės ligos pasireiškia *B. cepacia* infekcijomis, o netuberkuliozinių mikobakterijų diseminacija gali būti gama interferono/IL-12 sutrikimų pasekmė.

Imunologinis tyrimas (imunograma, imunoglobulinai ir jų poklasiai, atsakas į skiepus, komplemento tyrimai, ŽIV testas), krūtinės ląstos KT, bronchoskopija ir bronchų nuoplovų tyrimai dažnai nėra pakankami imunodeficito diagnozei nustatyti. Tada rekomenduojama atvira plaučių biopsija.

KITOS LĒTINĖS INFEKCIJOS

Tuberkuliozei (TB) taip pat būdingi kvėpavimo organų simptomai (kosulys, skrepliuavimas, bronchų obstrukcija, atspari įprastam gydymui pneumonija). Kartu būna ir sisteminių požymių: karščiavimas (subfebrili temperatūra popietės valandomis), anoreksija, svorio mažėjimas, naktinis prakaitavimas, silpnumas, galvos skausmai, mažakraujystė, limfadenopatija, mazginė eritema.

TB diagnostikai ypač svarbi išsami anamnezė: gyvenimo anamnezė, rizikos veiksniai, kontaktai su sergančiais TB, ankstesnės ligos, TB simptomai. Pradiniame diagnostikos etape atliekamas tuberkulino mėginys bei radiologinis tyrimas: priekinė, šoninė krūtinės ląstos rentgenogra-

mos, tomograma, KT. Būtina tuberkuliozės mikobakterijų (TM) paieška:

- Mikroskopija dėl RAB;
- Kultūra BACTEC terpėse;
- PGR – genetiniams atsparumo vaistams tyrimams;
- Histologija – TB granuloma;
- Imunologiniai tyrimai (T-SPOT TB, Quantiferon TB-GOLD: nustatomas T limfocitų gaminamas IFN- γ).

INTERSTICINĖS PLAUČIŲ LIGOS

Vaikų intersticinės plaučių ligos (IPL) labai retos. Tai grupė intersticiumo uždegimo ligų, kurių morfologinis pagrindas gali būti įvairus, o priežastis dažnai nenustatoma. IPL gali būti susijusi su alerginėmis, autoimuninėmis ligomis, imunodeficitu būkle [3, 14, 15].

Vaikų IPL klinikinė raiška labai įvairi:

- Kosulys, tachipnėja, respiracinis distresas, trunkantis ilgiau nei mėnesį;
- Nespecifiniai kvėpavimo sutrikimai dažnai skatina įtarti astmą;
- Krepitacija plaučiuose;
- Užsitęsęs karščiavimas;
- Netipiški pokyčiai rentgenogramose;
- Pažengus ligai – cianozė, būgnas lazdelių formos pirštai, kiti lėtinės hipoksijos požymiai;
- Dauginio organų pažeidimo požymiai: odos, sąnarių, akių pakitimai, inkstų patologija.

Nors yra daugybė tyrimų, galinčių padėti diagnozuoti IPL (kvėpavimo funkcijos, dujų difuzijos tyrimai, KT, bronchoskopija, kt.), auksinis standartas tebėra atvira plaučių biopsija ir histologinis tyrimas. Empirinis gydymas geriamaisiais gliukokortikoidais gali būti alternatyvus diagnostikos metodas.

KITŲ ORGANŲ SISTEMŲ PATOLOGIJOS SĄLYGOTI KVĖPAVIMO SISTEMOS SUTRIKIMAI

Dažniausiai kvėpavimo sutrikimus ir kvėpavimo nepakankamumą sąlygoja centrinės nervų sistemos patologija (pvz., vaikų cerebrinis paralyžius): dėl rijimo sutrikimų ir blogo kosulio reflekso vystosi aspiracinė pneumonija ir nervų-raumenų ligos (pvz., raumenų distrofijos), lemiančios hipoventiliaciją, mažą kosulio jėgą, prastą kvėpavimo takų klirensą ir bakterines infekcijas. Anatomiciniai krūtinės ląstos defektai dar labiau apsunkina ventiliaciją, blogina kvėpavimo takų klirensą. Visais atvejais kartojasi kvėpavimo organų infekcijos, dažnos pneumonijos, vystosi lėtiniai plaučių pažeidimai.

Patyrusio neurologo ir vaikų pulmonologo konsultacijos labai svarbios diagnozuojant šias ligas. Nervų-raumenų ligoms diagnozuoti svarbiausi tyrimai yra spiograma, kvėpavimo raumenų jėgos tyrimai bei miego tyrimai ar kapnograma, kraujo dujų tyrimas nakties metu, rodantis pradinės stadijos lėtinį kvėpavimo nepakankamumą – naktinę hipoventiliaciją.

APIBENDRINIMAS

- Ankstyva vaiko socializacija ir kolektyvo lankymas didina riziką dažnai sirgti kvėpavimo organų ligomis.

- Gerai surinkta anamnezė ir adekvatus ligonio tyrimas – raktas į daugelį atsakymų, gydant dažnai sergančius vaikus.
- Svarbu atmesti dažniausias pasikartojančių kvėpavimo takų infekcijų priežastis: įprastas virusines infekcijas, alergiją (astmą, alerginį rinitą) ir GERL.
- Nepamiršti, kad dažną sirgimą neretai lemia viršutinių kvėpavimo takų patologija ir lėtinė infekcija nosiaryklėje. Dažnai sergantis vaikas turi būti konsultuojamas ANG ligų gydytojo.
- Atkreipti dėmesį į vaiko fizinę raidą, aplinkos veiksnius, gretutinę patologiją.
- Įtarus lėtinę kvėpavimo takų ligą, vaikas turi būti konsultuojamas patyrusio vaikų pulmonologo-alergologo.
- Daugelis retų lėtinių kvėpavimo organų ligų gali būti nesunkiai diagnozuojamos, svarbiausia – jas įtarti.
- Pradiniai tyrimai įtarus lėtinę plaučių ligą: krūtinės ląstos rentgenograma ir spirometrija (> 5 m. vaikams).
- Imunodeficitu būklė nėra dažna pasikartojančių kvėpavimo takų infekcinių ligų priežastis – rekomenduojama nepervertinti imuninės sistemos tyrimų bei imunostimuliatorių reikšmės.

FREQUENTLY ILL CHILD: WHEN TO SUSPECT A CHRONIC RESPIRATORY DISEASE

LAIMUTĖ VAIDELIENĖ

DEPARTMENT OF CHILDREN DISEASES
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: frequently ill child, recurrent respiratory infections, chronic lung diseases, child, immunodeficiency.

Summary. Many of the children, that attend kinder-garden, often start to suffer from recurrent respiratory disease. Immature immune system, anatomical-physiological characteristics of the child's body and the social factors lead to frequent respiratory infections. For doctors it is important to distinguish whether the infection is caused by serious chronic respiratory disease, because the course of the majority of chronic lung diseases is highly dependent on early diagnosis and timely treatment. In the absence of reliable, evidence-based recommendations for all possible clinical scenarios, we hope that the professional experience-based recommendations, given in this article, will be useful for clinicians.

LITERATŪRA

1. Markova T, Chuvirov D. Frequently ill children. Adv Exp Med Biol, 2007, Vol 601: 301-6.
2. Bush A. Vaikų lėtinio kosulio gydymas. Vaikų pulmonologija ir alergologija, 2006, IX tomas, Nr. 1 (3098-3112).
3. Bush A. Recurrent respiratory infections. Pediatr Clin North Am, 2009, 56: 67-100.
4. Rinosinusito, nosies polipozės ir alerginio rinito diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Red. S. Vaitkus, 2006, Kaunas.
5. Pribuišienė R, Uloza V. Gastroezofaginio reflukso ligos laringofaringinė forma. Mokomoji knyga. Kaunas, KMU leidykla; 2005.
6. Carek PJ, Benich III JJ. Evaluation of the patient with chronic cough. Am Fam Physician. 2011 Oct 15; 84(8): 887-92.
7. Lietuvos cistinės fibrozės diagnostikos ir gydymo sutarimas. Red. A. Valiulis, Vilniaus universiteto leidykla, Vilnius, 2010.
8. Coren ME, et al., Primary ciliary dyskinesia in children – age at diagnosis and symptom history. Acta Paediatr 2002; 91:667-9.
9. Chang SH, Yang YH, Chiang BL. Infectious pathogens in pediatric patients with primary immunodeficiencies. J Microbiol Immunol Infect 39. 503-515.2006; Abstract.
10. Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C. DEFI Study Group, et al: Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. Clin Infect Dis 46. 1547-1554.2008; Abstract.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 20) redakcijoje.

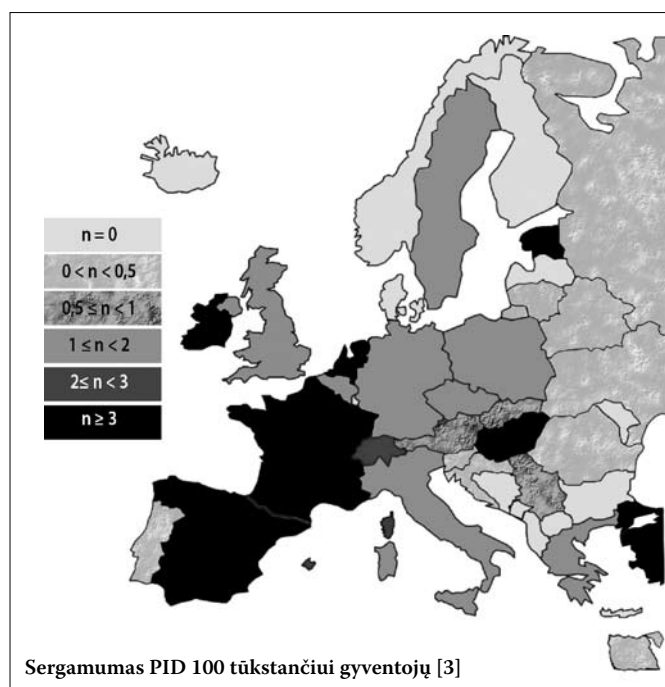
Kvėpavimo takų infekcijos esant imuniteto nepakankamumui

Greta Dvareckaitė, Brigita Šitkauskienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: kvėpavimo takų infekcijos, imuniteto nepakankamumas, imunodeficitas.

Santrauka. Straipsnyje aptariamas kvėpavimo takų infekcijų dažnumas ir pobūdis esant imuniteto nepakankamumui.



Pav. Dokumentuotas pirminio imunodeficito dažnumas Europoje

Kvėpavimo takų infekcijos – dažnas reiškinys imunodeficito sąlygomis [1], tačiau tik nedaugelio pacientų, sergančių kvėpavimo takų infekcinėmis ligomis, imunitetas yra nepakankamas. Straipsnyje aptariama, kada pacientui reikėtų įtarti imunodeficito būklę ir kokie patogenai šiems pacientams dažniausiai sukelia kvėpavimo takų infekcijas.

Imunodeficitas – savarankiškų ligų ar lydinčių sindromų grupė [2]. Bendras požymis – imuninės sistemos nepakankamumas. Imunodeficitas gali būti pirminis ir antrinis. Pirminis imunodeficitas (PID) – įgimti imuninės sistemos pokyčiai, paprastai sukelti genetinio defekto [2]. JAV atliktų tyrimų duomenimis, PID nustatomas vienam iš 1200 gyventojų [3]. PID paplitimas Europoje, remiantis ESID (angl. *European Society of Immunodeficiencies*) duomenimis, pateikiamas paveiksle [3].

Antrinį imunodeficitą gali lemti įvairios priežastys. Jis pasireiškia sergant sunkiomis užsitęsusiomis infekcinėmis, piktybinėmis, autoimuninėmis ligomis ir pan. [5]. Imunodeficitas skiriamas ir atsižvelgiant į tai, kuri imuniteto dalis yra pažeista: humoralinis, ląstelinis, komplemento ar fagocitozės [2]. Esant imunosupresijai, pacientai tampa imlūs infekcijoms, o kvėpavimo sistemos organai yra vieni dažniausiai pažeidžiamų [6].

Nuo to, kuri imuniteto grandis pažeista, priklauso infekcijos pobūdis (lentelė).

Lentelė. Imuniteto pažeidimo pobūdis ir infekcijos tipas

	Pažeistas komponentas	Pagrindinės priežastys	Pagrindiniai patogenai
Humoralinis imunodeficitas	B limfocitai, plazminės ląstelės, antikūnai	Pirminis humoralinis imunodeficitas Dauginė mieloma Lėtinė limfocitų leukemija AIDS	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Hemophilus influenzae</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Giardia intestinalis</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i>
Ląstelinis imunodeficitas	T limfocitai	Kaulų čiulpų ar kita transplantacija AIDS Vėžio chemoterapija Limfoma Gliukokortikoidai	Viduląsteliniai patogenai, įskaitant <i>Herpes simplex</i> , Citomegalo virusas, <i>Ebstein-Barr</i> virusas, <i>Mycobacterium</i> , <i>Listeria</i> , grybelinės infekcijos (<i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Pneumocystis</i>)
Fagocituojančių ląstelių defektas	Neutrofilai	Leukemijos chemoterapija Kaulų čiulpų transplantacija Lėtinė granulomatozinė liga	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i>
Komplemento trūkumas	Komplemento sistema	Įgimtas imunodeficitas	<i>Neisseria</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>

Neutropenija, besitęsianti ilgiau kaip septynias dienas, siejama su grybelinės infekcijos rizika, ypač invazine aspergilioze [6]. Ląstelinio imuniteto sutrikimai yra susiję su tuberkuliozės infekcija ir *Pneumocystis jiroveci* sukelta pneumonija [6].

KADA, ESANT KVĖPAVIMO TAKŲ INFEKCIJAI, REIKĖTŲ ĮTARTI IMUNODEFICITĄ

Suaugusiesiems pasikartojančias kvėpavimo takų infekcines ligas dažniausiai lemia kvėpavimo takų anatomicinis defektas (pvz.: bronhektazės, navikai, striktūros, svetimkūniai) arba antrinė imuniteto supresija, bet PID taip pat turėtų būti įtrauktas į diferencinę diagnozę. Dauguma PID būklių būna nustatomos jau kūdikystėje arba vaikystėje, nes šie pacientai dažnai hospitalizuojami dėl sunkių infekcijų ir sulėtėjusio augimo bei raidos [2]. Tačiau kai kurios imunodeficitu būklės, pavyzdžiui, antikūnų defektai sergant įprastiniu kintamuoju imunodeficitu, gali likti nepastebėtos iki suaugusiojo amžiaus.

Imunodeficitas turėtų būti įtariamas šiais atvejais:

- Jei apatinių kvėpavimo takų infekcinės ligos kartojasi, atsparios įprastiniam gydymui arba sukeltos oportunistinių ar neįprastų patogenų [7].
- Jei pneumonija kartojasi ne toje pačioje, o vis kitoje plaučių dalyje; kyla neįprastų komplikacijų (pvz.: pneumocistos, ertminiai pažeidimai).
- Bendroje populiacijoje pneumonijos kartojimasis (daugiau kaip du kartus per gyvenimą) yra neįprastas reiškinys. Tokiu atveju taip pat reikėtų įtarti imunodeficitą [7].

Pacientai, kuriems pneumonija kartojasi tam tikroje anatomicinėje srityje (pvz., dešiniojoje vidurinėje skiltyje), dažniausiai turi įgimtą anatomicinę anomaliją [7]. Jei pasikartojanti infekcija apima įvairius plaučių plotus, didesnė sisteminės ligos tikimybė (pvz.: cistinės fibrozės, vaskulito, imunodeficitu). Suaugusiesiems PID turėtų būti įtartas kartojantis apatinių kvėpavimo takų infekcinėms ligoms kartu su kitos lokalizacijos infekcijomis, kaip antai sinusitu ar otitu [8].

Jeffrey Modell Foundation parengė „10 perspėjamųjų ženklų“ klausimyną, padedantį įtarti PID [4]. Šis klausimynas sukurtas siekiant didinti gydytojų ir visuomenės budrumą PID atžvilgiu [4]. PID reikėtų įtarti šiais atvejais:

- 4 ir daugiau vidinės ausies uždegimų per metus;
- 2 ir daugiau sinusitų per metus;
- Gydant tinkamais antibiotikais, infekcija tęsiasi du ir daugiau mėnesių;
- 2 ir daugiau plaučių uždegimų per metus;
- Sulėtėjęs kūdikio augimas ir raida;
- Pasikartojantys furunkuliai, karbunkulai ar vidaus organų abscesai;
- Persistuojanti grybelinė infekcija vyresniems nei vienerių metų asmenims;
- Intraveninių antibiotikų poreikis infekcijoms gydyti;
- Dviejų ar daugiau skirtingų sukėlėjų sukeltos persistuojančios infekcijos;
- Šeiminė PID anamnezė [4].

KVĖPAVIMO TAKŲ INFEKCIJOS ESANT PIRMINIAM IMUNODEFICITUI

Kvėpavimo takai, ypač apatiniai, yra dažniausias infekcijų taikinyss sergant imunodeficitu. [9]. Ilgėjant sergančių PID gyvenimo trukmei, daugėja kvėpavimo takų ligų komplikacijų: ūminių arba lėtinių infekcijų, predisponuojančių piktybinių navikų formavimąsi, struktūrinius pažeidimus bei sutrikusias uždegimo reakcijas, skatinančias audinių pažeidimą (pvz.: granulomas, plaučių fibrozę) [9]. Daugumai pacientų, sergančių imunodeficitu, kai stinga antikūnų, kartojasi ūminės ir vystosi lėtinės kvėpavimo takų infekcijos, skatinančios formuotis bronhektazės [10]. Kvėpavimo takų infekcijos ir kvėpavimo funkcijos nepakankamumas yra dažniausia imunodeficitu būklės pacientų ankstyvos mirties priežastis [10].

Kai PID lengvesnės formos, pacientai gali būti mažiau imlūs oportunistiniams ar neįprastiems patogenams. Jie dažniau serga sunkesnės eigos sinopulmoninėmis infekcijomis, sukeliomis įprastų mikroorganizmų: *S. pneumoniae*, *H. influenza* arba *M. catarrhalis* [10]. Pacientams, sergantiems sunkesniu PID, ypač esant pažeistiems T limfocitams arba fagocituojančių ląstelių funkcijai, oportunistinių ar neįprastų patogenų sukeltų infekcijų rizika didesnė.

Pneumonija, sukelta *Pneumocystis jirovecii*, *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Aspergillus* arba citomegalo viruso, asmenims, kurių imunitetas normalus ir kurie pastaruoju metu nebuvo hospitalizuoti, pasitaiko retai [11]. Jei nustatoma, kad pneumoniją sukėlė šie mikroorganizmai, reikėtų pagalvoti apie galimą imunodeficitą.

KVĖPAVIMO TAKŲ INFEKCIJOS POBŪDIS PAGAL PID TIPĄ

Humoralinio imunodeficitu atveju sutrinka antikūnų gamyba, dėl to kartojasi sunkios eigos viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų infekcinės ligos, sukeliomos inkapsuliuotų bakterijų (pvz., *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) [12]. Būdingos ir netipinių bakterijų sukeltos infekcijos [13]. Esant imunoglobulino (Ig) G poklasių nepakankamumui, dažni ir įprastinių patogenų sukeltos pneumonijos atvejai [14]. Sergant humoraliniu imunodeficitu, dažnai kartojasi bakterinės infekcijos: vaikystėje dažnesnis vidurinės ausies uždegimas, sinusitas, pneumonija, suaugus vidurinės ausies uždegimas pasitaiko rečiau. Šio tipo PID sergantiems pacientams dažnai pasikartojančios apatinių kvėpavimo takų infekcinės ligos skatina formuotis bronhektazės [2]. Priklausomai nuo specifinio imunodeficitu, kuriuo serga pacientas, tipo skiriasi klinikinio ligos pasireiškimo laikas: pavyzdžiui, sergantiems Brutono liga, infekcijos prasideda kūdikystėje, esant įprastiniam kintamajam imunodeficitui – antrą trečią gyvenimo dešimtmetį.

Ląstelinio imunodeficitu priežastis gali būti įvairūs genetiniai defektai, sutrikdantys T limfocitų funkciją (pvz., DiGeorge sindromas, sunkus kombinuotas imunodeficitas). Sergantys šio tipo imunodeficitu tampa imlūs virusų, pirmuonių ir grybelių infekcijoms [2].

Sunkus kombinuotas imunodeficitas (SKID) pasireiškia dideliu imlumu įvairioms infekcijoms (bakterijų, virusų, grybelių). Sergant SKID, būdingos kvėpavimo takų oportunistinės infekcijos (dažniausiai sukeltos *Pneumocystis jirovecii*, citomegalo viruso, adenoviruso, respiracinio sincitinio viruso, ir/ar 3 tipo paragripo viruso) ir intersticinės ligos [2]. Ligoniai paprastai miršta pirmaisiais gyvenimo metais nuo infekcijų sukeltų komplikacijų [2].

ANTRINIS IMUNODEFICITAS

Antrinis imuniteto nepakankamumas dažnesnis nei pirminis. Jį gali sukelti įvairios priežastys:

- Infekcija (virusinės infekcijos (ŽIV, tymų, *Herpes* virusai); bakterinės infekcijos (pvz., stafilokokai, streptokokai); parazitinės infekcijos (pvz., leišmaniozė)).
- Imunosupresinė terapija (citotoksinė chemoterapija; autoimuninių ligų gydymas; kaulų čiulpų abliacija prieš transplantaciją; gydymas ar profilaktika transplantanto prieš šeiminingą reakciją po kaulų čiulpų transplantacijos; atmetimo reakcijos po solidinio organo transplantacijos gydymas; imunomoduliuojamoji terapija rituksimabu, etanerceptu ir pan.).
- Piktybinės ligos (Hodžkino limfoma; lėtinė limfocitėmija; dauginė mieloma; solidiniai navikai).
- Biocheminės homeostazės sutrikimai (cukrinis diabetas; inkstų funkcijos nepakankamumas; kepenų funkcijos nepakankamumas).
- Autoimuninės ligos (sisteminė raudonoji vilkligė; reumatoidinis artritas; opinis kolitas ir kt.).
- Audinių pažeidimas (periferinių arterijų liga su išemija; nudegimai; splenektomija ir pan.).
- Aplinkos žalingų veiksnių ekspozicija (spinduliuotė (jonizuojančioji, ultravioletinė), toksiniai chemikalai).
- Kitos ligos (chromosomų anomalijos (pvz., Dauno sindromas); raumenų distrofija; hemoglobinopatija; baltymų netekimas (pvz., nefrozinis sindromas)).
- Kitos priežastys (neišnešiotumas; narkomanija; stresas; alogeinė kraujo transfuzija; senėjimas).

Sergančių antriniu imuniteto nepakankamumu daugėja ilgėjant gyvenimo trukmei po solidinių organų ir hematopoetinių ląstelių transplantacijų, daugėjant autoimuninių sutrikimų ir plintant ŽIV/AIDS epidemijai. Imunosupresinė terapija sukelia įvairių imuninio atsako grandžių nepakankamumą, kuris yra substratas oportunistinėms infekcijoms. Šiems pacientams pasireiškia padidėjęs imlumas infekcijoms, kurių virulentiškumas esant normaliam imunitetui mažas. Antriniu imunodeficitu sergantiems pacientams kvėpavimo takų infekcijos yra dažniausios [15], dažniau pasitaiko ir grybelinių plaučių infekcijų [2, 15].

IMUNOSUPRESINĖ TERAPIJA

Imunosupresinė terapija gliukokortikoidais (GK) – itin svarbi gydant autoimunines ligas, atmetimo reakcijas po transplantacijos, bet gydymas sisteminiu poveikio GK didina infekcijos riziką. GK turi platų poveikį imuninei sistemai, ypač T ir B limfocitų atsakui, fagocitų funkcijai.

Nepageidaujamo GK poveikio rizika priklauso nuo dozės, gydymo trukmės, gydomos ligos ir paciento bendrosios būklės. Pavyzdžiui, blogos funkcinės būklės vyresnio amžiaus pacientams imunodeficitu sukeltų komplikacijų dažnumas gydant GK ir kitais imunosupresiniais vaistais yra didesnis [16].

GK nepalankiai veikia pneumonijos patogenezę, nes silpnina alveolinių makrofagų bei neutrofilų fagocitinę funkciją ir mažina uždegimo ląstelių mobilizaciją į infekcijos židinį. Dėl šių priežasčių padidėja bakterinių ir grybelinių infekcijų (*Pneumocystis jirovecii*, *Nocardia spp*, *Aspergillus spp*) ir plaučių pažeidimo, sukeltos virusų (*Cytomegalovirus*, *Varicella zoster* viruso), rizika. *Herpes zoster* dažniau pasitaiko pacientams, vartojantiems nedidelės GK dozės [16]. Tuberkuliozė dažnesnė pacientams, kuriems skiriamos vidutinės ar didelės GK dozės ilgesnį laiką. *Pneumocystis jirovecii* sukeltas pneumonitas siejamas su nuolatinėmis vidutinių ir trumpalaikiu didelių GK dozių vartojimu. Inhaliuojamieji ir išoriškai vartojami GK nėra susiję su didesne sisteminės infekcijos rizika [16].

AUTOIMUNINĖS LIGOS

Autoimuninėmis ligomis sergantys pacientai gali būti imlūs oportunistinėms infekcijoms. Dažniausios šiems pacientams yra bakterinės infekcijos, kurios siejamos su opsonizacijos ir fagocitozės sutrikimais [16]. Pagrindinę ligą lydinčios infekcijos (kvėpavimo sistemos virusinė infekcija bei po to prisidedanti bakterinė ar grybelinė infekcija) taip pat yra dažnos. Šių infekcijų sunkumas ir etiologija priklauso nuo ligos pobūdžio, jos trukmės ir gydymui skiriamos imunosupresijos intensyvumo.

Pacientams, sergantiems jungiamojo audinio ligomis, infekcijos požymius gali būti sunku atskirti nuo pirminės ligos klinikinio pasireiškimo ar gydymo toksinio poveikio.

ŽIV INFEKCIJA/AIDS

Invazinės pneumokokinės infekcijos rizika ŽIV užsikrėtusiems pacientams padidėja iki 50–100 kartų [17]. ŽIV užsikrėtusiems pacientams, vaikystėje skiepytiems konjuguota *S. pneumoniae* polisacharidine vakcina, invazinės pneumokokinės infekcijos atvejai retesni, kai infekciją sukelia vakcinos serotipai, tačiau *S. pneumoniae* infekcijos sukeltos nevakcininių serotipų dažnumas padidėja [17].

Bakterinės plaučių infekcijos yra itin dažnos užsikrėtusiems ŽIV [18]. Kasmetinė rizika susirgti bakterine pneumonija ŽIV užsikrėtusiems pacientams yra 5,5–29 proc., palyginti su 0,7–10 proc. neužsikrėtusiems [18]. Stiprios ekonomikos šalyse bakterinių patogenų, ypač *Pneumocystis jirovecii*, sukeltų ligų dažnumas sumažėjo prasidėjus efektyvios antiretrovirusinės terapijos erai [18].

Bakterinės pneumonijos rizika tiesiogiai susijusi su CD4 (+) ląstelių kiekiu. ŽIV infekcija yra ir pasikartojančios pneumokokinės pneumonijos su bakterijomis rizikos veiksnys [17]. Dėl to „Centers for Disease Control and Prevention“ 1992 metais įtraukė pasikartojančią bakterinę

pneumoniją į AIDS apibrėžiančių būklių aprašą. Ūminė bakterinė pneumonija gali sumažinti CD4 (+) ląstelių kiekį. Pasikartojanti bakterinė pneumonija siejama su išliekančiu plaučių funkcijos sutrikimu ir padidėjusiu mirtingumu [19].

INFEKCIJOS IR ANTRINIS IMUNODEFICITAS

Kai kurios infekcijos gali pačios pažeisti imuninę atsaką ir taip sukelti antrinį imunodeficitą [2], iš virusų (neskaitant ŽIV) – dažniausiai tymų (*morbillivirus*) ir *Herpes* virusai.

Tymų virusas yra vienintelis (be ŽIV) virusas smarkiai slopinantis organizmo imunitetą, o tai gali lemti sunkias superinfekcijas [20]. Viename retrospektyviajame kliniki- niame tyrime, kuriame buvo analizuoti mirtimi pasibaigę tymų infekcijos atvejai Pietų Afrikoje, nustatyta, kad 85 proc. mirčių buvo sukeltos virusinių, bakterinių ar grybelinių plaučių infekcijų, kurios prisidėjo prie tymų infekcijos [20].

Pneumonija ir laringotracheobronchitas yra vienos dažniausių tymų komplikacijų [5]. Šias komplikacijas dažnai sukelia virusai (*Herpes simplex*, *Cytomegalovirus*, *Parainfluenza*, *Adenovirus*, *Coxsackie* ir respiracinis sincitinis virusas) ar tipinės visuomenėje įgytą pneumoniją sukeliančios bakterijos [20]. Tymų sukeliamas imunodeficitas išsivysto dėl T limfocitų pažeidimo bei sumažėjusios antikūnų gamybos [20].

Herpes viruso infekcija taip pat gali sukelti epizodinį ląstelinį imunodeficitą, paprastai praeinantį savaime [21].

Bakterinės infekcijos dažniausiai ženkliai imuniteto neslopina, tačiau išimtis gali būti bakterijos, išskiriančios toksinus – superantigenus (pvz., stafilokokai, streptokokai). Superantigenai jungiasi su MHC II klasės antigenais bei T limfocitų receptoriais ir taip stimuliuoja šias ląsteles. Šie limfocitai gamina uždegimo citokinus, dėl to pasireiškia sindromas, panašus į sepsinį šoką (pvz., stafilokokinis toksinio šoko sindromas). Dėl superantigenų poveikio ligos pradžioje cirkuliuojančių T limfocitų padaugėja, vėliau ima mažėti. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad T limfocitai tampa anergiški ir negali būti pakartotinai aktyvuoti [22].

Mikobakterijos sukelia lėtines infekcijas, ji būdinga, kad jos dalijasi fagocitinėse ląstelėse (monocituose ir makrofaguose). Mikobakterijų išskiriami produktai slopina užkrėstos ląstelės gebėjimą perduoti informaciją kitoms imuninėms ląstelėms, o tai gali padidinti antrinių infekcijų riziką [23].

Parazitinės infekcijos taip pat gali veikti imunosupresiška. Ląstelinis imunitetas pažeidžiamas sergant malarija, leišmaniozės atveju pažeidžiama fagocitinė funkcija, humoralinį imunitetą gali pažeisti helmintai [24].

APIBENDRINIMAS

Imuniteto nepakankamumą gali lemti daugelis priežasčių, todėl gydant kvėpavimo takų infekcijas svarbu įtarti galimą imuninės sistemos pažeidimą, ypač tais atvejais,

kai infekcijos yra dažnos ir linkusios pasikartoti. Svarbu atkreipti dėmesį į tai, kad neretai ir pačios infekcijos, ypač jei jos sunkios, ilgai trunkančios, gali sukelti antrinį imuniteto nepakankamumą ir sąlygoti superinfekciją.

RESPIRATORY TRACT INFECTIONS IN IMMUNODEFICIENCY

GRETA DVARECKAITĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: respiratory infections, immunodeficiency.

Summary. This article discusses the incidence and character of respiratory infections during immunodeficiency.

LITERATŪRA

1. Marcy TW, Reynolds HY. Pulmonary consequences of congenital and acquired primary immunodeficiency states. *Clin Chest Med.* 1989; 10(4):503.
2. Šitkauskienė B. Imunodeficitai. KMU leidykla 2006.
3. Esid.org [Internet]. [cited 2012 02] Available from: <http://www.esid.org/registry-number-of-patients>
4. Info4pi.org [Internet]. [cited 2012 02]. Available from: www.info4pi.org
5. Bonilla FA, Feldweg AM. Secondary immune deficiency due to miscellaneous causes. [updated 2011, cited 2011 12] available from: http://www.uptodate.com/contents/secondary-immune-deficiency-due-to-miscellaneous-causes?source=search_result&search=immunodeficiencies&selectedTitle=1%7E150
6. Naccache JM. Pneumonia in immunocompromised patient. *La Revue du praticien.* 2011 Oct; 61(8): 1095-101.
7. Pasternack MS, Stiehm ER, Feldweg AM. Approach to the adult with recurrent infections. [cited 2011 11]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-recurrent-infections>
8. Rodríguez-Créixems M, Muñoz P, Miranda E, Peláez T, Alonso R, Bouza E. Recurrent pneumococcal bacteremia. A warning of immunodeficiency. *Arch Intern Med.* 1996;156(13):1429.
9. Marcy TW, Reynolds HY. Pulmonary consequences of congenital and acquired primary immunodeficiency states. *Clin Chest Med* 1989; 10:503.
10. Cantani A, Ferrara M. The lung and primary immunodeficiency. *Allergol Immunopathol.* 1988 Nov-Dec; 16(6):429-37.
11. Apisarnthanarak A, Mundy LM. Etiology of community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 2005; 26:47.
12. Ballou MJ. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. *Allergy Clin Immunol.* 2002; 109(4): 581.
13. Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1547.
14. Herrod HG. Clinical significance of IgG subclasses. *Curr Opin Pediatr.* 1993; 5(6): 696.
15. [Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007; 357(25): 2601.
16. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, Kohler JA, Furst DE. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med.* 1994; 96(2): 115.
17. Flannery B, Heffernan RT, Harrison LH, Ray SM, Reingold AL, Hadler J et al. Changes in invasive Pneumococcal disease among HIV-infected adults living in the era of childhood pneumococcal immunization. *Ann Intern Med.* 2006; 144(1):1.
18. Hull MW, Phillips P, Montaner JS. Changing global epidemiology of pulmonary manifestations of HIV/AIDS. *Chest.* 2008; 134(6): 1287.
19. Morris AM, Huang L, Bacchetti P, Turner J, Hopewell PC, Wallace JM et al. Permanent declines in pulmonary function following pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. The Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162(2 Pt 1): 612.
20. Beckford AP, Kaschula RO, Stephen C. Factors associated with fatal cases of measles. A retrospective autopsy study. *S Afr Med J.* 1985; 68(12):858.
21. Rinaldo CR Jr. Immune suppression by herpesviruses. *Annu Rev Med.* 1990; 41:331.
22. Langley R, Patel D, Jackson N, Clow F, Fraser JD. Staphylococcal superantigen super-domains in immune evasion *Crit Rev Immunol.* 2010; 30(2):149.
23. J Reiner NE. Altered cell signaling and mononuclear phagocyte deactivation during intracellular infection. *Immunol Today.* 1994; 15(8):374.
24. Dessaint JP, Capron A. Immunodeficiencies in parasitic diseases. *Immunodef Rev.* 1989; 1(4):311.

DNR kodas ir kvėpavimo sistemos sveikata

Danielius Serapinas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika, Mykolo Romerio universitetas

Reikšminiai žodžiai: mintis, genetika, epigenetika, kvėpavimo sistema.

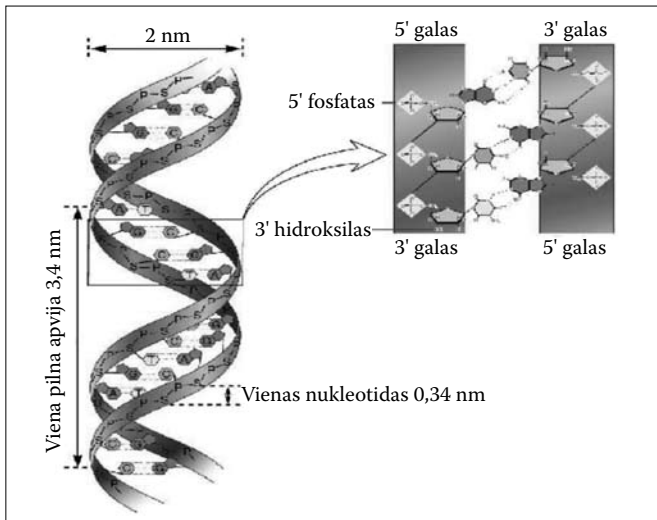
Santrauka. Epigenetinė DNR grandinės reguliacija gali būti esminė suprasti kvėpavimo organų sistemos fiziologijos ir patologijos molekulinį pagrindą. Epigenetiniai veiksniai keičia genų pasireiškimą nekeisdami DNR struktūros bei pasižymi plastiškumu reaguojant į išorinius ir vidinius veiksnius. Naujų mokslinių tyrimų duomenimis, šie veiksniai gali būti ne tik cheminės medžiagos ar maistas, bet ir dvasiniai: pozityvus mąstymas, optimizmas, adekvati reakcija į stresą. Šio straipsnio tikslas – pateikti konceptualią įvairių tyrimų apžvalgą. Nagrinėjant genetinių ir dvasinių veiksnių įtaką kvėpavimo sistemos sutrikimams atsirasti straipsnyje pateikiami pagrindiniai genų veikimo mechanizmai. Apžvalgos duomenys rodo, kad traumuojančios įvykiai ir neigiamos mintys (pyktis, dirglumas) gali paveikti DNR metilinimo procesą ir sutrikdyti genų raišką įvairiose ląstelėse, tuo pačiu paskatinti prasidėti ligą. Tikimasi, kad genetiniai bei epigenetiniai tyrimai ne tik padės geriau suprasti lėtinių kvėpavimo sistemos ligų etiopatogenezės esmę, bet ir parodys, kaip natūralios priemonės (teigiamos mintys) gali prisidėti prie ligų profilaktikos, o ligai prasidėjus – paskatinti sveikimą.

Materialus geno pagrindas yra deoksiribonukleino rūgšties (DNR) molekulė (angl. *deoxyribonucleic acid*, DNA) (1 pav.). Tai genetinės informacijos apie organizmą saugykla. DNR molekulė – polimeras, kurio monomerai yra nukleotidai. Nukleotidą sudaro azoto bazė (adeninas (A), guaninas (G), timinas (T), citozinas (C)), monosacharidas dezoksiribozė ir fosfatas. DNR spiralės karkasą sudaro deoksiribozė ir fosfatas, sujungti į vientisą grandinę fosfodiesterinėmis jungtimis [1]. Taip susijungę nukleotidai sudaro pirminę DNR struktūrą. Žmogaus ląstelės genuose yra apie 6,6 milijardo nukleotidų. Pirminė DNR grandinės struktūra (pvz., TCT-TAGCTATTATCC) nustatoma šiuolaikiniais sekoskaitos aparatais. Antrinę – dvispiralę – DNR molekulės struktūrą palaiko vandenilinės jungtys tarp viena priešais kitą esančių priešingų DNR grandinių azoto bazių (1 pav.). Dėl šių jungčių tarp bazių atsiranda komplementari sąveika: A visada yra prieš T, o G – prieš C. Tuo pačiu komplementarumo principu sintetinama ribonukleino rūgšties (RNR) (angl. *ribonucleic acid*, RNA) molekulė, kurios dėka informacija apie sintetintamus baltymus nunešama iš ląstelės branduolio į citoplazmą [2]. Tačiau esminis DNR ir RNR skirtumas – jų funkcijos. DNR molekulei tenka pagrindinė funkcija – genetinės informacijos saugojimas ir perdavimas dukterinėms ląstelėms ir organizmų palikuonims, o RNR molekulės atlieka įvairias funkcijas: jos perneša aminorūgštis, yra polipeptido sintezės matricos, ribosomų ir chromosomų komponentai. Trys nukleotidai (tripletas) koduoja vieną aminorūgštį. Toks tripletas vadinamas kodonu. Galimi 64 keturių nukleotidų deriniai po tris, o polipeptidus sudarančių aminorūgščių tėra 20, todėl genetinis kodas yra išplėstinis: vieną aminorūgštį dažniausiai koduoja daugiau nei vienas tripletas (pvz., alanas koduojamas tripletu GCA, GCG, GCT, GCC).

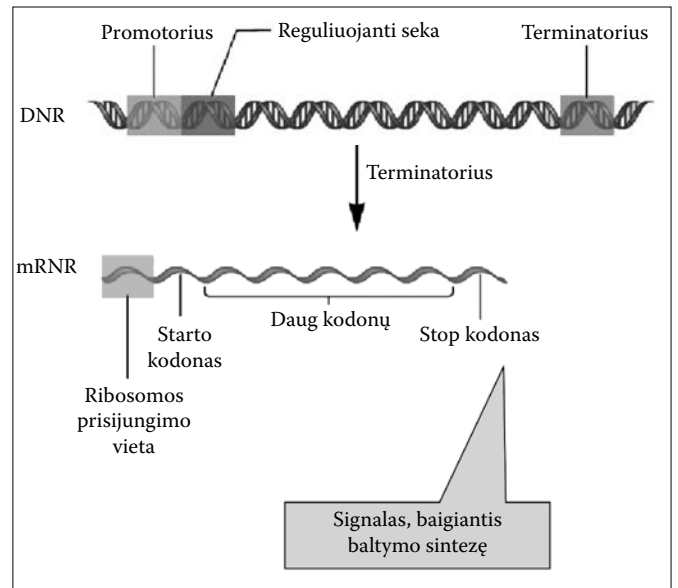
DNR spiralės ląstelės branduolyje turi susisukti daug kartų, nes zigotoje ar bet kurioje kūno ląstelėje esanti DNR spiralė išvyniota užimtų 1,5 metro [1]. DNR spiralizacija yra kelių lygių: pirmiausia DNR spiralė apsieja šarminius baltymus histonus, taip suformuojamos nukleosomos (2 pav.). Kai kurie baltymai ir kitos medžiagos gali jungtis prie DNR vijų griovelį. Tuo būdu jie gali sąveikauti su tam tikromis nukleotidų sekomis ir veikti genų funkcionavimą. Galutinė DNR spiralizacijos forma yra chromosoma. Iš viso ląstelėje yra 46 chromosomos: po 23 chromosomas, gautas iš tėvo ir motinos (3 pav.). Apvaisinimo momentu suformuojamas naujo žmogaus genomai, talpinantis informaciją apie embrioninę raidą, anatomines ir funkcines žmogaus savybes. Nuo to momento prasideda genų nulemta žmogaus raida, kuri, be abejo, sąveikauja ir yra veikiamą išorės aplinkos.

Žmogaus genome yra apie 20–25 tūkst. genų, kurie išsidėsto tam tikra linijine seka ir užima chromosomoje apibrėžtą vietą – lokusą [1]. Genomu vadinama viengubo genų rinkinio visuma, būdinga visai biologinei rūšiai. Geną sudaro įvairių tipų nukleotidų sekos. Unikalioms nukleotidų sekoms – tai koduojančioji ir nekoduojančioji DNR dalis. Koduojančiosios sekos vadinamos egzonais, o tarp jų įsiterpę nekoduojantieji elementai – intronai. Žmogaus genome koduojančioji DNR sudaro tik 1,5 proc. [3].

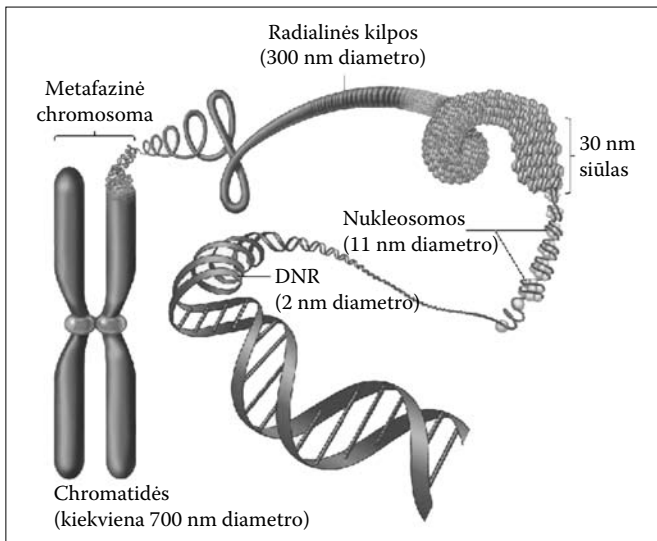
Organizmo raidą ir funkcionalumą užtikrina pagrindiniai genų veiklos procesai **transkripcija** ir **transliacija**. Transkripcija tiesiogiai reiškia „perrašymas“, t. y. kopijos darymo procesas. Genetikoje šis terminas apibūdina genetinės informacijos nurašymo procesą, per kurį pagal dvigrandės DNR molekulės vienos grandinės nukleotidų seką sintetinama viena ribonukleotidinė grandinė (iRNR molekulė) (4 pav.). Kai genas yra transkribuojamas, su-



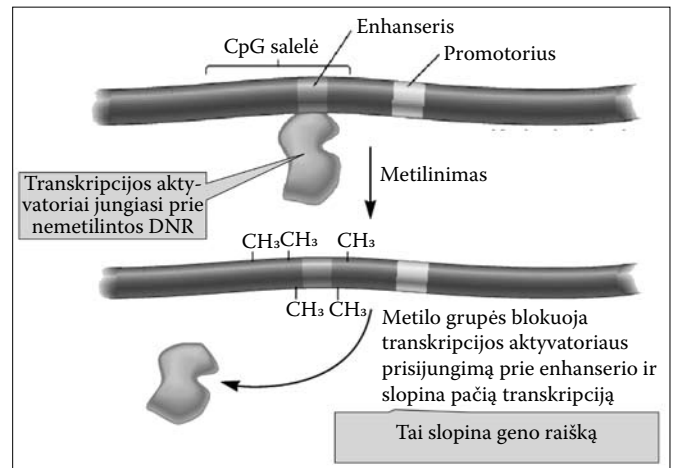
1 pav. DNR spiralės struktūra



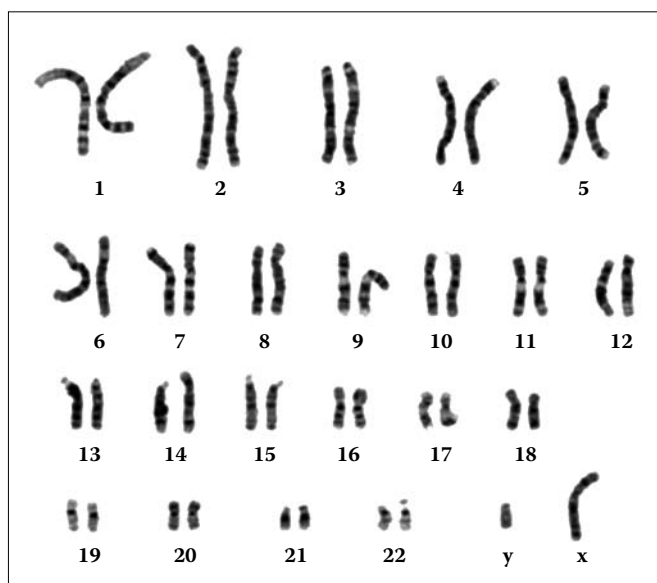
4 pav. Transkripcijos procesas



2 pav. Chromosomos struktūra



5 pav. Geno raiškos užslopinimas metilinant DNR



3 pav. Žmogaus chromosomų rinkinys

sidaro RNR transkriptas, vadinamas informacine iRNR (angl. *messenger RNA = mRNR*). Vykstant šiam procesui DNR struktūra nesikeičia. DNR po transkripcijos išsaugo tą pačią informaciją, kurią turėjo iki jos [4].

Transliacija – tai genetinės informacijos realizavimas ląstelės ribosomose sintetinat polipeptidus (baltymus).

PAVELDIMUMO DĒSNIAI

Genetiniai tyrimai užima vieną iš svarbiausių kryptių šiuolaikiniuose žmogaus tyrimuose. Atlikus daugelį genetinių ir epidemiologinių tyrimų, paaiškėjo, kad beveik visos žmogaus ligos yra susijusios su genais, bet genetinių veiksnių įtaka sirgti įvairiomis ligomis gali būti labai skirtinga. Genams tenka lemiamas vaidmuo sirgti kai kuriomis paveldimomis ligomis, pavyzdžiui, hemofilija, cistine fibroze, Huntingtono liga, Diušeno miodistrofija. Ši ligų kategorija dar vadinama *mendelinėmis* ligomis, nes jų paveldimumas paklūsta Mendelio atrastiems dėsniams [1]. Mendelinės ligos gali būti *autosominės recesyvinės*, kai abu homologiniai genai (tą patį baltymą koduojantys genai: vienas paveldėtas iš tėvo, kitas – iš motinos) turi būti mutavę, kad prasidė-

tų liga. Jei vaikas serga recesyviniu būdu paveldima liga (cistine fibroze, alfa-1 antitripsino nepakankamumu ar kt.), vadinasi, abu jo tėvai yra pakitusio geno nešiotojai, nors patys sveiki. Kai vaikas gimsta tokioje šeimoje, tikimybė, kad paveldės ligą, yra 25 proc. Daugelis žmonių yra tam tikrų pakitusių genų nešiotojai (pvz., kas 20 žmogus yra cistinę fibrozę lemiančio geno nešiotojas). *Autosominiu dominantiniu* būdu paveldimai ligai prasidėti užtenka vieno mutavusio geno. Dar viena grupė ligų: „sukibusios“ su lytinėmis chromosomomis, t. y. ligos, kurių genai paprastai esti X chromosomoje, jomis serga beveik tik vyriškosios lyties asmenys. Šias ligas dažniausiai lemia tas pats genas, nesvarbu, individo amžius, lytis ir etninė arba geografinė kilmė, dėl to jos dar vadinamos *monogeninėmis*.

Kur kas didesnę ligų grupę lemia ne tik genai. Manoma, kad mutavę genai sąveikauja su žalingais aplinkos veiksniais, ir liga yra šios sąveikos rezultatas. Todėl didžioji dalis šių genų vadinami polinkio genais (angl. *pre-disposing genes*) [5]. Kad patologiniai pokyčiai organizme virs-tų klinikiniais simptomais, tokių polinkio genų turi būti daugiau kaip vienas. Taigi tokių ligų genetinis pamatas yra poligeninis. Šių ligų paveldimumo schemas yra kur kas sudėtingesnės negu mendelinių ligų, dėl to jos vadi-namos sudėtingomis nemendelinėmis ligomis. Atskleisti jų molekulinį genetinį pagrindą – ne tik svarbus, bet ir su-dėtingas genetikų uždavinys. Šiai grupei priklauso beveik visos dažniausios žmogaus ligos: aterosklerozė, lėtinė obs-trukcinė plaučių liga, cukrinis diabetas, įvairių lokalizaci-jų vėžys, Alzheimerio liga, reumatoidinis artritas, išsėtinė sklerozė, žarnyno uždegimo ligos, nemaža dalis infekcinių ligų (pavyzdžiui, tuberkuliozė, maliarija) [6]. Sudėtingų nemendelinių ligų kategorijai priskiriama ir astma, kurios genetinių tyrimų apžvalga pateikiama išsamiau.

EPIDEMIOLOGINIAI GENETINIAI ASTMOS TYRIMAI

Genetiniai astmos tyrimai prasidėjo nuo epidemiologinių duomenų analizės. Tiriant astma sergančių asmenų šeimas, paaiškėjo, kad jose antrinių astmos atvejų yra kur kas dau-giau negu kontrolinių asmenų šeimose. Remiantis kai kurių autorių duomenimis, astma sergančių tėvų vaikams riziką susirgti astma yra 20 proc. Rizika susirgti astma yra dešimt kartų didesnė tiems vaikams, kurių abu tėvai serga astma, palyginti su vaikais, kurių nė vienas iš tėvų neserga astma (atitinkamai 64 proc. ir 6 proc.). Taigi galima teigti, kad liga gali būti iš dalies genetinė, bet tiesiogiai dar neįrodyta genų svarba ligos atsiradimui ir raidai. Žalingi aplinkos veiksniai, panašiai veikdami tos pačios šeimos narius, gali sukelti pa-našius simptomus ir skatinti genetinę ligą. Norint nustatyti genetinių veiksnių įtaką ligai, dažnai remiamasi dvynių tyri-mais. Dvyniai esti dviejų tipų: *monozigotiniai* ir *dizigotiniai*. Monozigotiniai dvyniai išsivysto, pasidalijus tai pačiai zigo-tai, todėl jų chromosomų DNR yra praktiškai identiška [2]. Dizigotiniai dvyniai išsivysto iš dviejų skirtingų zigotų. Jų genetinis panašumas siekia vidutiniškai 50 proc., t. y. kaip eilinių vienos šeimos vaikų. Genetiniai dvynių tyrimai yra svarbūs: jeigu genai turi lemiamą įtaką požymiui atsirasti, tai monozigotinių dvynių fenotipinio panašumo laipsnis, t. y. *konkordantiškumas*, turi būti didesnis už dizigotinių dvynių. Visiškai aišku: jeigu vienas monozigotinis dvynys paveldėjo ligos geną (arba genus), tai ir kitas monozigotinis dvynys iš tos pačios poros turi būti paveldėjęs tą patį geną (arba genus). Su dizigotiniais dvyniais yra visiškai kas kita,

paveldėjęs vienam dvyniui ligos geną, tikimybė, kad kitas dizigotinis dvynys turės tą patį geną, sudaro tik 50 proc. Dėl to labai sumažėja rizika susirgti viena arba kita genetinė liga. Kita vertus, jeigu aplinkos, bet ne genetiniai veiksniai yra esminiai, tai *monozigotinių* dvynių konkordantiškumo laipsnis turi būti panašus į dizigotinių. Šiuo atveju genetinis tapatumas tarp monozigotinių dvynių arba genetiniai skirtumai tarp dizigotinių dvynių neturi lemiamos įtakos. Atlikus vieną didžiausių astmos dvynių tyrimą, apėmusį 7 tūkst. dvynių porų, buvo nustatyta, kad mono-zigotinių dvynių konkordantiškumas astmai yra 19 proc., o dizigotinių dvynių – 4,8 proc.

EPIGENETIKA IR KVĖPAVIMO SVEIKATA

Epigenetika nagrinėja įvairių veiksnių įtaką genų raiškai (eks-presijai). Epigenetinės genomo reguliacijos pagrindas – DNR grandinės metilinimas [3]. Kai DNR metilinta, nebegali vykti DNR transkripcija ir nesigamina DNR koduojami baltymai (5 pav.). Tai reiškia, kad tuo atveju geno raiška nevyksta. Dalis genų yra aktyvūs, t. y. jų raiška vyksta, dalies – nevyksta. Katalizuojant fermentui metiltransferazei, metilinamos geno reguliacinės dalies promotoriaus arba greta jo esančios cito-zino ir guanino sankaupos (dar vadinamos CpG salelėmis). Epigenetiniai veiksniai atlieka daugelį svarbių funkcijų, iš ku-rių pati akivaizdžiausia yra audinių specifiškumas. Skirtingi to paties individo audiniai ir ląstelės (pavyzdžiui, alveolocitai, neuronai, hepatocitai, miocitai, žarnyno epitelinės ląstelės, adipocitai) turi tą patį chromosomų rinkinį ir tą pačią DNR seką (su retomis ir dažniausiai funkcinės reikšmės neturin-čiomis somatinėmis DNR mutacijomis), bet jų ląsteliniai fe-notipai ir ląstelinės funkcijos labai skiriasi [2]. Normaliomis sąlygomis pasireiškia ir atlieka savo funkciją tik nemetilitas genas. Ribonukleino rūgšties (RNR) polimerazė tiesiogiai ar jos tarpininkai atpažįsta genų promotoriaus nukleotidų se-kas ir sąlygoja transkripciją. Įvykus promotoriaus metilini-mui, slopinama genų raiška. Tai ypač aktualu tam tikroms ligoms atsirasti. Pavyzdžiui, įvykus naviką slopinančių genų metilini-mui, užslopinama jų raiška [4]. Genų promotorių metilinimas yra vienas pagrindinių šių genų veiklos slopini-mo mechanizmų, nustatomas tiek plaučių vėžio, tiek kitos lokalizacijos navikų atvejais [7]. Naviką slopinančių genų bei genų, dalyvaujančių apoptozės, adhezijos ir DNR repa-racijos procesuose, metilinimas yra ankstyvas plaučių vėžio kancerogenezės procesas. Epigenetinių pokyčių skrepliuose gali būti nustatoma trejais metais anksčiau negu kliniškai diagnozuojamas plaučių vėžys. Kai kurių genų metilinimas susijęs su atsaku į chemoterapiją, kai kuriais klinikiniais požymiais, agresyvesne ligos eiga ir blogesne plaučių vėžio prognoze [7].

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinikos docentas M. Žemaitis vienas pirmųjų Baltijos šalyse tyrė naviką slopinančių genų raišką serume bei plaučių audi-nyje ir nustatė, kad naviką slopinančių genų promotorių metilino serume dažnumas svyravo tarp 0 ir 78 proc., o plaučių navikiniame audinyje – tarp 9 ir 91 proc. [8]. Didesnis metilintų genų navike dažnumas rodo, kad, už-slopinus naviką slopinančio geno raišką, gali suaktyvė-ti navikinis procesas. Svarbu tai, kad šie genų pokyčiai nepaveldimi, o įgyjami per gyvenimą. Kai kurių autorių nuomone, netgi rūkymas gali būti epigenetinis veiksnys, paskatinantis naviką slopinančių genų nuslopinimą. Labai tikėtina, kad ir neigiamos mintys, pyktis, dirglumas veik-damas genų promotoriaus metilinimą gali sutrikdyti na-

viką slopinančių genų veiklą bei paskatinti ligą [9].

Genų raiškos reguliacija nusistovi dar iki gimimo, bet ir suaugusiame organizme genų raiška nuolat kinta [6]. Įvairūs aplinkos veiksniai gali paveikti vaisiaus genų raišką ankstyvuojų raidos periodu ir dar iki gimimo ją pakeisti. Tai įrodo klinikinė patirtis ir eksperimentai su gyvūnais. Pavyzdžiui, dietos, streso poveikis DNR metilinimui nėštumo metu gali būti sąlygotas DNR metilinimą/demetilinimą slopinančių ar aktyvinančių fermentų [10]. Epigenetiniai procesai pasižymi plastiškumu reaguodami į išorinius ir vidinius veiksnius. Nauji moksliniai tyrimai rodo, kad šie veiksniai gali būti ne tik cheminės medžiagos ar maistas, bet ir dvasiniai: pozityvus emocinis nusiteikimas, optimizmas, adekvati reakcija į stresą [4, 12]. Epigenetiniai genų regulatoriai gali būti net mintys. Sveika mityba, teigiama mintys, emocijos per antrinius mediatorius palankiai veikia medžiagų apykaitą, kartu generuoja transkripcijos veiksnius, kurie per vidines ląstelių signalines sistemas veidami genų raišką, turi įtakos sveikatai, ypač psichikos ir kvėpavimo organų. Traumuojantys įvykiai ir neigiamos mintys gali paveikti DNR metilinimo procesą ir sutrikdyti genų raišką smegenų ląstelėse, o kartu sukelti sveikatos sutrikimus žalingam veiksmui paveikus tiek iki gimimo, tiek po gimimo. Tiriant bandžiusiuosius žudyti, turėjusius ankstyvą nepalankią socialinę patirtį, ir tokios neturėjusius, buvo nustatyta specifinių statistiškai reikšmingų NR3C1 geno egzono metilinimo ir raiškos skirtumų [4].

Genai kontroliuojami genomino raiškos reguliavimo – imprintingo, o paties imprintingo mechanizmo sutrikimas gali būti tiesiogiai susijęs su astmos etiopatogeneze. Daugeliu epidemiologinių tyrimų įrodyta, kad astma sergančių vaikų motinos astma serga kur kas dažniau negu tėvai. Tas pats dėsniumas galioja ir padidėjusiems IgE kiekiams. Taigi galima manyti, kad iš motinos paveldimi genai lengviau sukelia ligą negu tėvo genai, arba, kalbant genetikos terminais, motininiai astmos genai yra labiau penetrantiški (skverbūs) negu tėviniai. Epidemiologinių tyrimų rezultatus patvirtino pastarųjų metų molekuliniai genetiniai tyrimai. Astmos genų sukibimo analizė nustatyta, kad 4, 11 ir 16 chromosomų sukibimas daugiausia kyla iš motininių, o ne iš tėvinių alelių [1]. Šie rezultatai svarbūs tuo požiūriu, kad, be tradicinio pozicinio klonavimo, ieškant astmos genų gali būti pasitelkiamos ir epigenetinės taktikos. Netgi tabako rūkymas nėštumo metu gali būti epigenetinis veiksnys, nulemiantis bronchų medžio ląstelių pokyčius, sudarančius sąlygas astmai vaikystėje prasidėti [2, 12].

Organų sistemų senėjimas taip pat priklauso nuo genų bei neogenetinių veiksnių sąveikos. Kiekvienos chromosomos gale yra telomerai, kurie apsaugo chromosomą nuo suirimo ir yra tiesiogiai susiję su senėjimu [6]. Organizmui senstant, telomerai trumpėja, taigi, paveldėjus ilgesnį telomerus koduojantį geną, DNR nuo suirimo geriau saugoma ilgesnį laiką ir ląstelė būna ilgaamžiškesnė. Telomerų trumpėjimo procesą gali pagreitinti ar sulėtinti išoriniai veiksniai (nuolatinis stresas, pyktis pagreitina, o fizinis aktyvumas, gera nuotaika, geranoriškumas, meilė lėtina telomerų trumpėjimą) [10].

Gauti duomenys rodo, kai svarbu būti atsakingam už minčių turinį, nes mūsų gyvenimo patyrimas – mąstymo būdas, emocijos ir elgesys – veikia netgi genus, o šie procesai yra potencialiai grįžtami [9, 10]. Tai patvirtina ir naujai atrastos kvantinės DNR savybės. Nobelio premijos prizinininkas profesorius Luc Montagnier ir Rusijos mokslų akademijos mokslininkas Piotr Gorjaev iškėlė naują DNR

kodo egzistavimo hipotezę, kuri apima ne tik materialinį, bet ir energoinformacinį lygmenį. Prof. Luc Montagnier, atlikęs eksperimentus su bakterijomis ir virusais, įrodė, kad jų DNR elektromagnetinės kilmės [11]. Aiškiau tariant, galima aptikti ir išmatuoti DNR skleidžiamas elektromagnetines bangas, kurios geba sąveikauti su kitais elektromagnetinės kilmės veiksniais (radijo bangomis, mobiliųjų telefonų skleidžiamomis bangomis ar net mintimis) [9]. Ši teorija teigia, kad visi gyvi organizmai susideda iš dviejų medžiagų: materialiosios ir energoinformacinės [11]. Tokie atradimai pagrindžia Pasaulinės sveikatos organizacijos nuostatą, kad žmogaus sveikata net 50 proc. priklauso nuo gyvenamos, o ateityje padės geriau suprasti žmogaus epigenetinių procesų reguliaciją bei išsiaiškinti iki šiol nepažintus daugelio ligų atsiradimo mechanizmus.

DNA CODE AND HEALTH OF RESPIRATORY SYSTEM

DANIELIUS SERAPINAS

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: mind, genetics, epigenetics, respiratory disorders.

Summary. Epigenetic modifications of DNA might be crucial for understanding the molecular basis of respiratory system disorders. One reason for this is that epigenetic factors are sometimes plastic enough to react the external and internal environments. New scientific studies suggest, that these environmental factors can be not only food or chemicals, but also spiritual: positive emotional state, optimism, reaction to stress. The aim of this manuscript is to provide a conceptual background for studies by reviewing key findings from different forms of investigation. In order to provide an understanding the role of genetic and environmental (spiritual) factors in the causation of respiratory disorders here is a simplified account of some of the key features of how genes 'work'. In summary, this review demonstrates that an epigenetic state of a genes responsible for mental health can be established through life experience and thinking manner and is potentially reversible. It is expected, that combined genetic and epigenetic approach will help in complete understanding of etiopathogenetic mechanisms of chronic respiratory disorders and will assist in creating new natural (eg. psychohigiene) methods for disease prevention or early effective treatment.

LITERATŪRA

1. Bruce M. Carlson. Human Embryology and Developmental Biology. 4th Edition, Elsevier Health Sciences, 2008.
2. Sadler T.W. Langmans's Medical embryology, 11th edition. Wolters Kluwer Health|Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
3. Weaver IC, Champagne FA, Brown SE et al. Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life. *Journal of Neuroscience* 2005; 25: 11045-11054.
4. Murgatroyd C, Patchev AV, Wu Y, et al. Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. *Nature Neuroscience* 2009; 12(12): 1559-1566.
5. Harley CB, Liu W, Blasco M, et al. A natural product telomerase activator as part of a health maintenance program. *Rejuvenation Research*. 2011; 14(1): 45-56.
6. Simon NM, Smoller JW, McNamara KL, et al. Telomere shortening and mood disorders: preliminary support for a chronic stress model of accelerated aging. *Biological Psychiatry*. 2006; 60: 432-435.
7. Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *New England Journal of Medicine* 2003; 349: 2042-54.
8. Žemaitis M, Rieger N, Fischer JR. Naviką slopinančių metilintų genų dažnis plaučių vėžio sergančiųjų kraujų serume bei jų ryšys su klinikinėmis plaučių vėžio charakteristikomis. *Medicina (Kaunas)* 2005; 41(2) 123-131.
9. Miller I, Miller RA., Webb B. Quantum Bioholography. *DNA Decipher Journal*. 2011; 1(2): 218-244.
10. Epel E, Daubenmier J, Moskowitz JT, et al. Can meditation slow rate of cellular aging? Cognitive stress, mindfulness, and telomeres. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009; 1172: 34-53.
11. Montagnier L, Aïssa J, Ferris S, et al. Electromagnetic signals are produced by aqueous nanostructures derived from bacterial DNA sequences. *Interdisciplinary Sciences*. 2009; 1(2): 81-90.
12. Hajkova P. Epigenetic reprogramming-taking a lesson from the embryo. *Current Opinion Cell Biology*. 2010; 22: 342-350.

Indakaterolis – naujausias ir pirmasis kartą per parą vartojamas β 2 agonistas lėtinei obstrukcinei plaučių ligai gydyti

Mindaugas Vaitkus

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: ilgai veikiantis β 2 agonistas, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, inhaliuojamasis gydymas, indakaterolis, *Onbrez[®] Breezhaler[®]*.

Santrauka. Naujas bronchus plečiantis vaistas indakaterolis, *Onbrez[®] Breezhaler[®]*, vartojamas palaikomajam lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) gydymui. *Onbrez[®] Breezhaler[®]* – pirmasis β 2 agonistų grupės vaistas, vartojamas vieną kartą per parą, kuris pasižymi ir greita (per 5 min.) veikimo pradžia, ir 24 val. trunkančiu veiksmingu poveikiu. Rekomenduojama *Onbrez[®] Breezhaler[®]* inhaliatoriumi inhaliuojama dozė yra viena 150 μ g kapsulė vieną kartą per parą. Gydytojo nurodymu dozė gali būti didinama iki 300 μ g vieną kartą per parą [6].

Šiame straipsnyje pateikiamų studijų duomenys įrodo, jog indakaterolis ženkliai, ilgam ir kliniškai reikšmingai pagerina plaučių funkciją (FEV_1), smarkiai sumažina dusulį ir pagerina bendrąją sveikatos būklę lyginant su tiotropiu, salmeteroliu ir formoteroliu.

ĮVADAS

LOPL serga apie 210 mln. gyventojų pasaulyje ir net per 82 mln. Europoje. Manoma, jog iki 2020 metų LOPL taps trečia dažniausia mirties priežastimi, ypač vyresnių nei 65 metų asmenų. LOPL pažeidžia plaučių funkciją ir sukelia lėtinį dusulį, kuris labai riboja paciento darbingumą ir blogina finansinę gerovę [1].

Svarbiausia LOPL priežastis yra rūkymas ir kiti žalojantys veiksniai, kurie sukelia lėtinę kvėpavimo takų obstrukciją ir sąlygoja lėtinį dusulį [2].

LOPL daugiausia gydoma bronchus plečiančiais vaistais, kurie yra ilgo ir trumpo veikimo. Vidutinės, sunkios ir labai sunkios LOPL nuolatiniam gydymui, kad palengvėtų simptomai ir liga nepaūmėtų, skiriami vienas ar keli ilgo veikimo β 2 bronchodilatatoriai (salmeterolis, formoterolis) arba anticholinerginis vaistas (tiotropis).

LOPL – nepagydoma, bet gydoma liga. Svarbiausia pagalba LOPL atvejais – pagerinti oro patekimą į plaučius gydant ilgo veikimo β 2 agonistais [3].

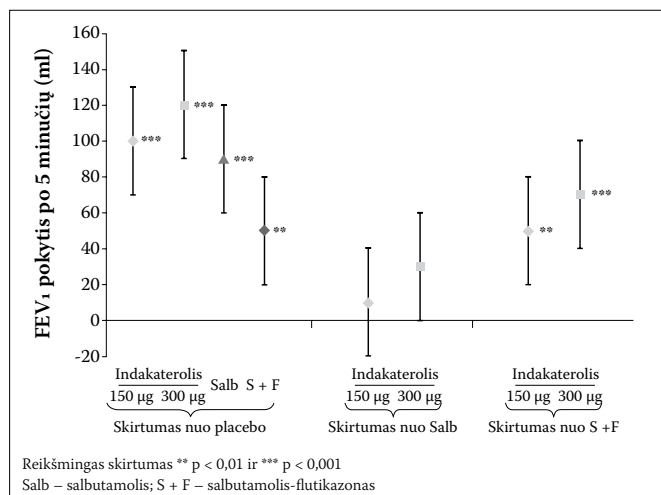
GREITAS POVEIKIS

B. Balint su bendraautoriais atliko studiją, kurioje lygino indakaterolio 150 μ g ir 300 μ g dozių veikimo pradžia su salbutamoliu, salmeteroliu ir flutikazono deriniu bei placebo. Nustatyta, kad abi indakaterolio dozės padidino FEV_1 (atitinkamai 10 ml ir 30 ml) praėjus penkioms mi-

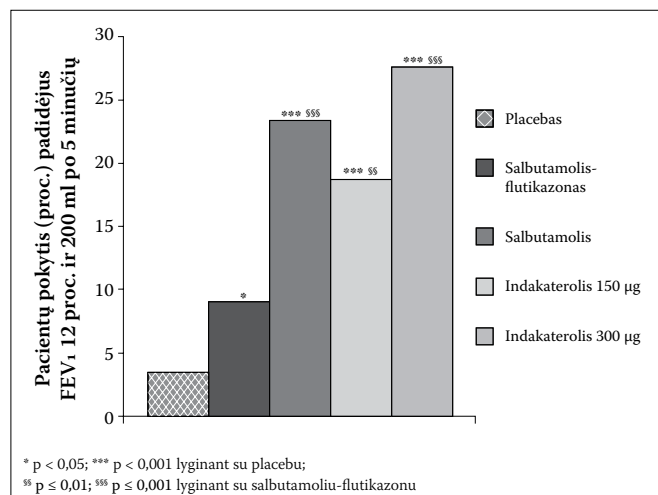
nutėms po vaisto įkvėpimo lyginant su salbutamoliu, kuris iki šiol yra standartinis skubiosios pagalbos greito veikimo bronchodilatatorius (1 pav.). Lyginant abiejų indakaterolio dozių ir salmeterolio bei flutikazono derinio veikimo pradžią nustatytas ženklus FEV_1 pokytis indakaterolio grupėje (atitinkamai 100–120 ml ir 50 ml). Gydant abiem indakaterolio dozėmis, FEV_1 10 proc., 12 proc. ir 15 proc. ar 12 proc. ir 200 ml nuo pradinio dydžio padidėjo reikšmingai didesnei daliai pacientų (2 pav.). Tiriamųjų grupėse nenustatyta pavojingų ar ženklių nepageidaujamų reiškinių, reikšmingų klinikinių pokyčių. Taigi vienkartinės 150 μ g ir 300 μ g indakaterolio dozės pradeda veikti taip pat greitai kaip salbutamolis ir net greičiau nei salmeterolio ir flutikazono derinys [1].

EFEKTYVUMAS

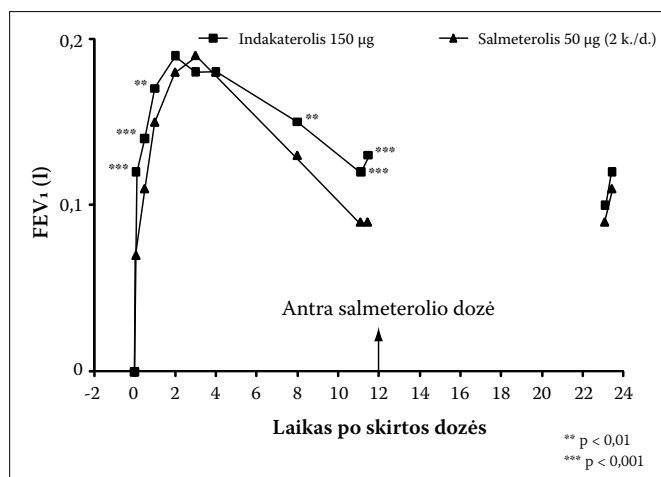
G. Feldman su bendraautoriais INLIGHT studijoje įrodė, jog, gydant 150 μ g indakaterolio vieną kartą per dieną, reikšmingai padidėjęs FEV_1 išlieka net 12 savaičių lyginant su placebo, atitinkamai 190 \pm 28 ml ($p < 0,001$) ir 160 \pm 28 ml ($p < 0,001$). Pacientams matuota rytinė maksimali iškvėpimo oro srovė (angl. *peak expiratory flow; PEF*) – ji po 12 savaičių indakaterolio 150 μ g grupėje buvo ženkliai didesnė nei placebo (atitinkamai 24,6 \pm 3,18 ir 23,6 \pm 3,11 l/min.; $p < 0,001$). Pacientams, kurie vartojo 150 μ g indakaterolio vieną kartą per dieną, reikėjo mažiau skubiosios pagalbos vaistų lyginant su vartojusiais placebo



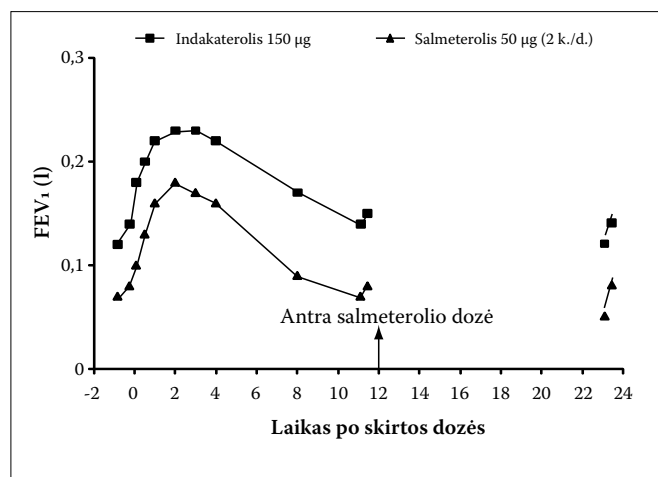
1 pav. FEV₁ pokytis indakaterolio 150 µg bei 300 µg ir placebo grupėse po pirmųjų 5 minučių pavartojus vaisto (vidurkis ± standartinis nuokrypis)



2 pav. Proporcijos pacientų, kuriems po pirmųjų 5 minučių FEV₁ padidėjo 12 proc. ir 200 ml



3a pav. FEV₁ pokytis indakaterolio 150 µg ir salmeterolio 50 µg grupėse (pirmoji tyrimo diena) (p < 0,05)



3b pav. FEV₁ pokytis indakaterolio 150 µg ir salmeterolio 50 µg grupėse (12 tyrimo savaitė) (p < 0,05)

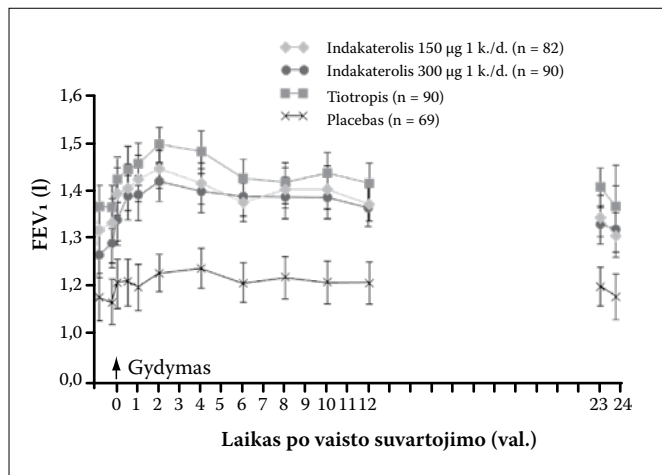
(procentas dienų, kai nereikėjo skubiosios pagalbos vaistų, atitinkamai 54,63 ± 1,942 ir 41,28 ± 2,004; p < 0,001) ir „blogos ligos kontrolės dienų“ buvo 22,2 proc. mažiau nei placebo grupėje (p < 0,001) [4].

R. Buhl su bendraautoriais atliko paralelinių grupių atsitiktinių imčių aklą tyrimą, kurio pagrindinis tikslas – palyginti indakaterolio ir tiotropio vaistų veiksmingumą praėjus 12 savaitėms. Į tyrimą buvo įtraukti vidutine ir sunkia LOPL sergantys pacientai, jie gydyti 150 µg indakaterolio ar 18 µg tiotropio vieną kartą per dieną 12 savaičių. Praėjus 12 savaičių, indakaterolio ir tiotropio poveikis plaučių funkcijai vertinant FEV₁ bei forsuo tą gyvūnė talpą (FVC) buvo panašus (atitinkamai 1,44 ir 1,43 l; p < 0,001). Vis dėlto po pirmųjų 5 minučių pavartojus indakaterolio FEV₁ pokytis buvo 70 ml didesnis (95 proc. PI 60–80; p < 0,001).

Dusulys yra vienas pagrindinių simptomų, ribojančių paciento kasdienę veiklą. Dusulio intensyvumui bei dusulio kitimui tam tikru laikotarpiu ir/ar gydant įvertinti dažniausiai naudojamas tarpinio dusulio indekso (angl. *transition dyspnoea index*; TDI) klausimynas. Pagal šį klausimyną tyrimo kliniškinis pagerėjimas nustatytas net 57,9 proc. in-

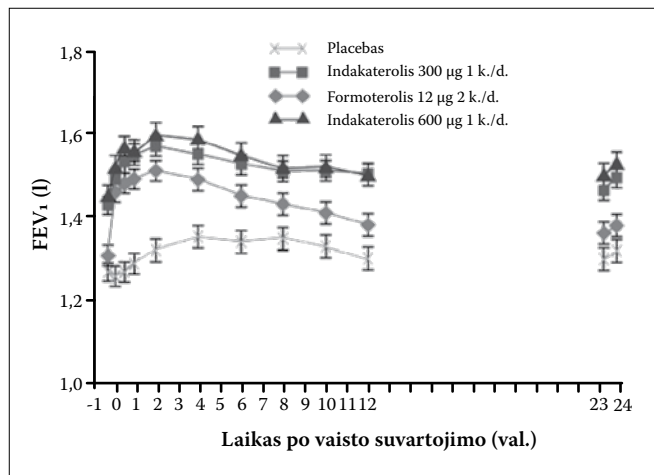
dakaterolio grupės pacientų lyginant su 50,1 proc. tiotropio grupėje. Indakaterolio grupėje dusulys sumažėjo labiau nei tiotropio (atitinkamai TDI 2,01 ± 0,178 ir 1,43 ± 0,178, skirtumas – 0,58; p < 0,001). Paciento bendrajai sveikatai, kasdieniam gyvenimui ir esamai savijautai įvertinti naudojamas šv. Jurgio ligoninės klausimynas (angl. *St. George Respiratory Questionnaire*; SGRQ). Rodiklio sumažėjimas daugiau kaip 4 vienetais nuo buvusio pradinio laikomas mažiausiai reikšmingu klinikišku pokyčiu (angl. *minimal clinically important differences*; MCID), leistinas nuokrypis – 2,4–5,6. Šios studijos duomenimis, indakaterolio grupėje MCID buvo atitinkamai -5,1, tiotropio – -3,0 nuo pradinio dydžio. Kliniškai reikšmingas pagerėjimas indakaterolio grupėje nustatytas 43 proc. pacientų daugiau nei tiotropio. Šalutinių reakcijų dažnumas abiejose grupėse buvo panašus, dažniausios – LOPL paūmėjimas, kosulys ir nazofarinitas. Taigi indakaterolis yra efektyvus broncholitikas kaip tiotropis: jis veiksmingiau negu tiotropis sumažina dusulį bei pagerina su sveikata susijusius gyvenimo kokybės rodiklius ir pradeda veikti net greičiau [5].

Kitame 12 savaičių atsitiktinių imčių paralelinių grupių tyrimo, kurį atliko S. Korn su bendraautoriais, buvo paly-



4 pav. FEV₁ pokytis indakaterolio 150 µg ir 300 µg, tiotropio ir placebo grupėse

Duomenys pateikti vidurkiais ± standartiniu nuokrypiu; p < 0,05 lyginant indakaterolio abi grupes ir tiotropį su placebo visuose taškuose; p < 0,05 lyginant 300 µg indakaterolio su tiotropiu.



5 pav. FEV₁ pokytis indakaterolio 300 µg ir 600 µg, formoterolio 12 µg ir placebo grupėse (12 tyrimo savaitė)

p < 0,001 lyginant indakaterolio abi grupes su placebo; p < 0,05 lyginant formoterolį su placebo; p < 0,05 lyginant formoterolį su indakaterolio abiem grupėmis.

gintas efektyvumas 150 µg indakaterolio, vartojamo vieną kartą per dieną, ir 50 µg salmeterolio – du kartus per dieną. Tyrimo dalyvavo 1618 vidutine ir sunkia LOPL sergantys pacientai. Atlikus spirogramą pirmą parą ir po 12 savaičių nustatyta, kad indakaterolio grupėje FEV₁ padidėjo statistikai reikšmingai, palyginti su salmeterolio grupe (p < 0,001) (3 a, b pav.). Indakaterolis panoko salmeterolį ir pagal forsautos gyvybinės talpos rezultatus. TDI 12-tą savaitę buvo statistiškai reikšmingai didesnis indakaterolio grupėje (p < 0,001), vidutinis skirtumas – 0,63 (95 proc. PI 0,30–0,97). Pacientų skaičius, kuriems TDI padidėjo ≥ 1 balu nuo pradinio, indakaterolio ir salmeterolio grupėse buvo atitinkamai 69,4 proc. ir 62,7 proc. (ŠS – 1,41; 95 proc. PI 1,07–1,85; p < 0,05). Indakaterolio grupėje reikėjo mažiau papildomų salbutamolio inhaliacijų nei salmeterolio; netgi būta dienų, kai salbutamolio nereikėjo iš viso. Bendras šalutinių reakcijų dažnumas abiejose grupėse buvo panašus. Taigi 150 µg indakaterolio vieną kartą per dieną stipriau išplečia bronchus nei 50 µg salmeterolio du kartus per dieną ne tik pirmąją dieną, bet ir po 12 savaičių. Ši studija įrodė, kad indakaterolis labiau sumažina dusulį ir papildomų salbutamolio inhaliacijų skaičių nei salmeterolis [6].

P. Barnes su bendraautoriais atliko atsitiktinių imčių dvigubai aklą tyrimą INHANCE, kuris truko net 26 savaites. Pacientams skirta 150 µg ar 300 µg indakaterolio, 18 µg tiotropio vieną kartą per dieną arba placebo. Tyrimo tikslas – nustatyti indakaterolio efektyvumą ir palyginti su tiotropio po 12 ir 26 savaičių. Po 12 savaičių abiejose indakaterolio grupėse FEV₁ buvo reikšmingai 180 ml ir 220 ml didesnis lyginant su placebo, o tiotropio – 140 ml lyginant su placebo (visi p < 0,001 lyginant su placebo) (4 pav.). TDI indakaterolio 150/300 µg grupėse padidėjo ženkliau nei placebo (atitinkamai 1,00/1,18, p < 0,001), o SGRQ sumažėjo (atitinkamai 3,3/-2,4, p < 0,01). Tiotropio grupėje TDI buvo 0,87 (p < 0,001), o SGRQ – -1,0 (p = SN). J. F. Donohue su bendraautoriais įrodė, jog

LOPL paūmėjimų dažnumas indakaterolio 150 µg grupėje buvo mažesnis nei placebo (0,67; 95 proc. PI 0,46–0,99; p = 0,044). LOPL paūmėjimų skaičius per metus 150/300 µg indakaterolio, 18 µg tiotropio ir placebo grupėse buvo atitinkamai 0,50/0,53, 0,53 ir 0,72. Šis tyrimas įrodė, kad indakaterolis plaučių funkciją pagerina efektyviau už tiotropį ne tik po 12, bet ir po 26 savaičių. Gydant indakateroliu, pasiekiamas ilgalaikis klinikinis efektas, kartu sumažinamas LOPL paūmėjimų dažnumas [8].

R. Dahl su bendraautoriais atliko atsitiktinių imčių tyrimą INVOLVE, kuriame palygino indakaterolio efektyvumą ir saugumą su formoterolio. Pacientai 52 savaites vartojo 300 µg ar 600 µg indakaterolio vieną kartą per dieną, 12 µg formoterolio – du kartus per dieną arba placebo. Gydant abiem indakaterolio dozėmis po 12 savaičių FEV₁ buvo padidėjęs 170 ml lyginant su placebo ir 100 ml – lyginant su formoteroliu (p < 0,001), o po 52 savaičių – net 160 ml lyginant su 50 ml formoterolio grupėje (p < 0,001) (5 pav.). Lyginat su placebo, po 12 savaičių 300 µg ir 600 µg indakaterolio grupėse TDI padidėjo atitinkamai 1,17 ir 1,13 (p < 0,05), o formoterolio grupėje – 0,72 (p < 0,05), po 52 savaičių – atitinkamai 1,00 ir 0,98 bei 0,71 (p < 0,001). Lyginant su formoterolio grupe, indakaterolio abi dozės statistiškai reikšmingai sumažino skubiosios pagalbos vaisto albuterolio poreikį [9].

Taigi atliktų studijų duomenys rodo, jog vieną kartą per dieną vartojamas indakaterolis lemia ženklų, nuolatinių ir kliniškai reikšmingą plaučių funkcijos (FEV₁), dusulio ir sveikatos būklės pagerėjimą lyginant su tiotropiu, salmeteroliu ir formoteroliu, sumažina pagalbinių vaistų poreikį [4–7, 8].

SAUGUMAS IR TOLERAVIMAS

Atlikus studijas su daugiau kaip 6 tūkst. pacientų daugiau kaip 30 pasaulio šalių įrodyta, kad *Onbrez® Breezhaler®* yra saugus ir gerai toleruojamas. Dažniausi vaisto sukeliami šalutiniai reiškiniai yra LOPL paūmėjimas, nazofaringitas

Siekiant maksimalios bronchodilatacijos

kartą per parą vartojamu

Onbrez[®] Breezhaler[®]

NAUJAS



Pirmo pasirinkimo vienintelis kartą per parą vartojamas ilgo veikimo β_2 -agonistas 24 val. palaiko bronchus plečiantį poveikį ir puikią paciento savijautą^{3,4}

- Greita poveiklio pradžia – per 5 minutes nuo pirmosios dozės pavartojimo²
- Plaučių funkcijos pagerėjimas (FEV₁) toks pat veiksmingas kaip ir vartojant tiotropį¹
- Reikšmingas dusulio palengvėjimas ir gyvenimo kokybės pagerėjimas, palyginus su tiotropiu¹
- Reikšmingai mažesnis skubios pagalbos vaistų poreikis palyginus su tiotropiu¹
- Naudodami Onbrez Breezhaler prietaisą pacientai **GIRDI, JAUČIA** ir **MATO**, kad vaistą vartoja tinkamai¹



Vieną kartą per parą
onbrez[®]
breezhaler[®]
indakaterolis

TRUMPŲ PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

Vaistinio preparato pavadinimas. Onbrez Breezhaler 150 mikrogramų ir 300 mikrogramų inhaliaciniai miltečiai, kietos kapsulės. **Kokybinė ir kiekybinė sudėtis.** Niekienoje kapsulėje yra indakaterolio maleato, atitinkančio 150 mikrogramų arba 300 mikrogramų indakaterolio. **Terapinės indikacijos.** Onbrez Breezhaler vartojama palaikomajam bronchus plečiančiam ilgo veikimo plaučių ligai (LOPL) sergančių pacientų kvėpavimo takų obstrukcijos gydymui. **Dužavimas ir vartojimo metodas.** Rekomenduojama kartą per parą Onbrez Breezhaler inhaliatoriumi inhaliuojama dozė yra viena 150 mikrogramų kapsulė. Didžiausia kartą per parą vartojama paros dozė yra 300 mikrogramų. **Sėrysi žmonės.** Sėrysiems pacientams dozės koreguoti nereikia. **Kepenų funkcijos sutrikimas.** Jei yra lengvos ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. **Inkstų funkcijos sutrikimas.** Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia. Vartojimo būdas. Tik inhaliuoti. Onbrez Breezhaler kapsulių galima vartoti tik naudojant Onbrez Breezhaler inhaliatorių. Onbrez Breezhaler kapsulių negalima nuryti. **Kontraindikacijos.** Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, laktozai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai. **Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės.** Astma. Onbrez Breezhaler negalima vartoti astmai gydyti. **Paradoksinis bronchų spazmas.** Onbrez Breezhaler vartojimas, kaip ir bet koks inhaliuojamas gydymas, gali sukelti paradoksinį bronchų spazmą, kuris gali būti pavojingas gyvybei. Jei pasireiškia paradoksinis bronchų spazmas, būtina nedelsiant nutraukti Onbrez Breezhaler vartojimą ir pradėti alternatyvų gydymą. **Ligos pasunkėjimas.** Onbrez Breezhaler netinka iminiui bronchų spazmo epizodui gydyti. Jei gydymo Onbrez Breezhaler metu LOPL pasunkėja, būtina iš naujo įvertinti paciento būklę bei LOPL gydymą. **Negalima skirti didesnis kaip maksimalios, t. y. 300 mikrogramų, Onbrez Breezhaler paros dozės.** **Sisteminis poveikis.** Nors rekomenduojamas Onbrez Breezhaler dozės kliniškai reikšmingo poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai paprastai nesukelia, indakaterolio, kaip ir kitų beta₂ adrenerginių receptorių agonistų, pacientams, sergantiems širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis, traukuliais pasireiškusiomis ligomis, tireotoksikoze, bei ligoniams, kurių reakcija į beta₂ adrenerginių receptorių agonistus būna neįprasta, būtina skirti atsargiai. **Poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai.** Indakaterolis, kaip ir kiti beta₂ adrenerginių receptorių agonistai, kai kuriems pacientams gali sukelti kliniškai reikšmingą poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai: gali didinti širdies susitraukimų dažnį, kraujospūdį ir (arba) atsirasti širdies simptomų. Jei toks poveikis pasireiškia, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti. **Hipokalemija.** Beta₂ adrenerginių receptorių agonistai kai kuriems pacientams gali sukelti reikšmingą hipokalemiją. Kalio koncentracija serume paprastai sumažėja laikinai, papildomai kalio preparatų vartoti nereikia. **Sunkia LOPL sergantiems ligoniams hipokalemiją gali sustiprinti hipokalijs ir kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai, todėl tokiems pacientams širdies ritmo sutrikimo atsiradimo rizika gali padidėti.** **Hipertenzija.** Didelės beta₂ adrenerginių receptorių agonistų dozės inhaliacija gali didinti gliukozės koncentraciją plazmoje. **Cukrinis diabetas sergantį ligonį pradėjus gydyti Onbrez Breezhaler, būtina dažniau tirti gliukozės koncentraciją plazmoje.** **Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika.** Kartu vartojami nitroli simptomatikiniai poveikį sukeliantys preparatai gali stiprinti nepageldojamą Onbrez Breezhaler poveikį. Onbrez Breezhaler negalima vartoti kartu su kitais ilgai veikiančiais beta₂ adrenerginių receptorių agonistais arba vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra ilgai veikiančių beta₂ adrenerginių receptorių agonistų. Kartu vartojami hipokalemiją sukeliantys preparatai gali stiprinti galimą hipokalemiją sukeliantį beta₂ adrenerginių receptorių agonistų poveikį, todėl šių preparatų kartu reikia skirti atsargiai. Beta adrenerginių receptorių blokatoriai gali stiprinti arba neutraluoti beta₂ adrenerginių receptorių agonistų poveikį. **Nepageldojamas poveikis.** Nasofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, sinusitas, cukrinis diabetas ir hiperglikemija, galvos skausmas, širdinė širdies liga, kosulys, ryklės ir gerklų skausmas, anemija, kvėpavimo takų pažeidimas, nesamonių spazmas, periferinė edema. **Receptinis vaistinis preparatas. Pakuotė.** 30 kapsulių ir vienas Onbrez Breezhaler inhaliatorius. **Rinkodaros teisės turėtojas.** Novartis Europharm Limited, Jungtinė Karalystė. **Teksto patikrinimo data.** 2011-05-31

1. Bahl R et al, on behalf of the INTENSITY study Investigators. Blinded, double-blummy, 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. (In press)

2. Balint B, Weib H, Amos C et al. Fast onset of bronchodilation with indacaterol in patients with COPD. Eur Respir J 2009;34 (Suppl.53):E4363.

3. Onbrez Breezhaler preparato charakteristikų santrauka, 2011-05-31

4. GOLD 2011.

Daugiau informacijos apie šį vaistinį preparatą gali suteikti vietinis rinkodaros teisės turėtojo atstovas Novartis Pharma Services Inc. atstovybė Lietuvoje, Konstitucijos pr. 7, LT-09308 Vilnius; tel. (8-5) 2 09 16 50

ir kosulys. Klinikinių tyrimų metaanalizė patvirtino, kad indakaterolis, vartojamas terapinėmis dozėmis stabiliai LOPL gydyti, nedidina sergamumo širdies ir kraujagyslių ligomis bei mirštamumo nuo jų [10]. Apibendrinta pacientų, dalyvavusių klinikiniuose tyrimuose, širdies ir smegenų kraujotakos saugumo duomenų analizė rodo, kad nepageidaujamų reiškinių nei dažnumas, nei santykinė rizika vartojant terapines ir didesnes (600 µg) indakaterolio dozes nepadidėjo lyginant su placebo, salmeteroliu, formoteroliu [12].

Onbrez® Breezhaler® saugumas ir toleravimas panašus į placebo ir kitų ilgo veikimo bronchodilatatorių – nesukelia anticholinerginio poveikio, tachikardijos, įrodyta, jog LOPL vaistu saugu gydyti ilgą laiką [10].

Onbrez® Breezhaler® – pirmasis β₂ agonistų grupės vaistas, kuris vartojamas vieną kartą per parą, o kai vaisto reikia vartoti tik vieną kartą per parą, lyginant su dažnesniu vartojimu, pagerėja gydymo režimo laikymasis, kartu ir gydymo efektyvumas, sumažėja paūmėjimų ir su jais susijusių išlaidų.

ONBREZ® BREEZHALER® INHALIATORIUS

LOPL pacientai gydomi vaistais, kurie į plaučius patenka per inhaliatorių. Dabar naudojami dviejų tipų inhaliatoriai: slėginiai fiksuotų dozių ir miltelių.

Pagrindiniai slėginių fiksuotų dozių inhaliatorių trūkumai – nepakankama vaisto dozė dėl netaisyklingos naudojimo technikos (pvz., inhaliatoriaus paspaudimo ir įkvėpimo nesuderinimas, per stipri įkvėpimo srovė ir kvėpavimas pro nosį) bei šalto freono efektas. Nepaisant trūkumų, šie inhaliatoriai vieni populiariausių pasaulyje astmai ir LOPL gydyti, jais naudojasi vaikai, pagyvenę žmonės, pacientai, sergantys lėtinėmis ligomis, kaip antai, artritu.

Breezhaler® – tai naujas miltelių kapsulės inhaliatorius. Miltelių inhaliatoriai dažniausiai skiriami LOPL pacientams. Kad į plaučius patektų pakankama vaisto dozė, jo reikia įkvėpti tinkamu stiprumu. Daugumos inhaliatorių specifinis oro pasipriešinimas yra 0,04–0,18 cm H₂O/l/min. Miltelių kapsulės inhaliatorių oro srovės pasipriešinimas mažiausias (apytiksliai 0,07 cm H₂O/l/min.), todėl net sunkios LOPL stadijos pacientams lengviau įkvėpti, taigi užtikrinamas reikiamos vaisto dozės patekimas į plaučius. Naujasis inhaliatorius turi ir kitų gerų savitumų, įskaitant taisyklingo įkvėpimo signalą: įkvėpiant besisukanti kapsulė sukuria dūzgimo garsą; taisyklingai įkvėpę pacientai jaučia laktozės skonį; kapsulės yra skaidrios, ir pacientas gali matyti, ar įkvėpė visą vaisto dozę. Palyginti su aerozoliniais inhaliatoriais, naujasis miltelių inhaliatorius lengviau užtaisomas, kapsulei pradurti reikia mažiau jėgos [11].

Onbrez® Breezhaler® negalima gydyti astmos, nes duomenų apie ilgalaikio astmos gydymo baigtis kol kas nėra. *Onbrez® Breezhaler®* netinkamas ir ūminiam bronchų spazmui gydyti, t. y. skubiai pagalbai teikti.

Taigi *Onbrez® Breezhaler®* – mažo pasipriešinimo prietaisas, užtikrinantis tolygų vaisto dozės pasiskirstymą, kuriuo gali būti gydomi bet kokio sunkumo LOPL sergantys pacientai. Įkvėpdami vaistą iš *Onbrez® Breezhaler®* pacientai GIRDI, JAUČIA ir MATO, kad vaistą vartoja tinkamai.

2012 metais paskelbtoje P. Steiropoulos ir bendraautorių indakaterolio klinikinių tyrimų apžvalgoje „Indakaterolis: naujas ilgo veikimo β₂ agonistas LOPL gydyti“, pateikiama tokia ekspertų išvada: indakaterolis, naujas vieną kartą per parą vartojamas ilgo veikimo β₂-agonistas, pradedantis veikti greitai ir sukiantis ilgalaikį nepertraukiamą efektą, visų iki šiol atliktų klinikinių tyrimų duomenimis, yra puikaus veiksmingumo, toleravimo ir saugumo [12]. Klinikiniai tyrimai rodo, kad *Onbrez® Breezhaler®* yra veiksmingesnis už kitus inhaliuojamuosius β₂ adrenoreceptorių agonistus – formoterolį ir salmeterolį. Be to, *Onbrez® Breezhaler®* daugeliu aspektų pranašesnis už inhaliuojamąjį anticholinerginį vaistą tiotropį. Apibendrinant klinikinių tyrimų duomenis galima teigti, kad *Onbrez® Breezhaler®* (indakaterolis) yra veiksmingas ir saugus vaistas lėtinei obstrukcinei plaučių ligai gydyti.

INDACATEROL - THE NEWEST AND THE FIRST ONCE-DAILY B₂-AGONIST FOR THE TREATMENT OF COPD

MINDAUGAS VAITKUS

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: longacting β₂ agonist, chronic obstructive pulmonary disease, inhalation therapy, Indacaterol, *Onbrez® Breezhaler®*

Summary. Indacaterol is a new once-daily maintenance bronchodilator treatment of airflow obstruction in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease. It has a relatively longer duration of action compared with existing long acting β₂-agonists and a fast onset of action.

LITERATŪRA

- Balint B, Watz H, Amos C, Owen R, Higgins M, Kramer B. Onset of action of indacaterol in patients with COPD: comparison with salbutamol and salmeterol-fluticasone. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:311-8.
- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997 May 24;349(9064):1498-504.
- Abdool-Gaffar MS, Amaram A, Ainslie GM, Bolliger CT, Feldman C, Geffen L, et al. Guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease—2011 update. *S Afr Med J* 2011 Jan;101(1 Pt 2):63-73.
- Feldman G, Siler T, Prasad N, Jack D, Piggott S, Owen R, et al. Efficacy and safety of indacaterol 150 microg once-daily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. *BMC Pulm Med* 2010;10:11.
- Buhl R, Dunn LJ, Disdier C, Lassen C, Amos C, Henley M, et al. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur Respir J* 2011 Oct;38(4):797-803.
- Korn S, Kerwin E, Atis S, Amos C, Owen R, Lassen C. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12-week study. *Respir Med* 2011 May;105(5):719-26.
- Barnes PJ, Pocock SJ, Magnussen H, Iqbal A, Kramer B, Higgins M, et al. Integrating indacaterol dose selection in a clinical study in COPD using an adaptive seamless design. *Pulm Pharmacol Ther* 2010 Jun;23(3):165-71.
- Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 Jul 15;182(2):155-62.
- Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010 Jun;65(6):473-9.
- Worth H, Chung KF, Felsler JM, Hu H, Rueegg P. Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD. *Respir Med* 2011 Apr;105(4):571-9.
- Pavkov R, Mueller S, Fiebich K, Singh D, Stowasser F, Pignatelli G, et al. Characteristics of a capsule based dry powder inhaler for the delivery of indacaterol. *Curr Med Res Opin* 2010 Nov;26(11):2527-33.

Alerginių kvėpavimo takų ligų gydymas poliežuvinė alergenu specifine imunoterapija

Ieva Bajoriūnienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: poliežuvinė alergenu specifinė imunoterapija, etiologinis gydymas, alerginis rinitas, alerginė astma.

Santrauka. Etiologiniai alerginių kvėpavimo takų ligų gydymo būdai – vengti alergenu ir alergenu specifinė imunoterapija. Poliežuvinė alergenu specifinė imunoterapija yra daugelyje šalių pripažintas metodas gydyti alerginiu rinokonjunktyvitu su astma ar be jos sergančius vaikus ir suaugusiuosius. Šis gydymo metodas saugus ir sukelia ilgalaikį efektą, todėl yra perspektyvus.

Pasaulyje, taip pat ir Lietuvoje, alerginėmis kvėpavimo takų ligomis sergančių žmonių sparčiai daugėja. Jomis serga 25 proc. suaugusiųjų, iš kurių net penktadalį vargina itin intensyvūs ligos simptomai [1, 2]. Alerginis rinitas ir astma – glaudžiai tarpusavyje susijusios alerginės kvėpavimo takų ligos. Ilgalaikiai stebėjimai rodo, jog 40 proc. asmenų, sergančių alerginiu rinitu, vėliau išsivysto astma. Sergančių alerginiu rinitu grupėje astma tris kartus dažnesnė nei sveikų asmenų populiacijoje, o daugiau nei 80 proc. asmenų, sergančių astma, kartu serga ir alerginiu rinitu [3, 4]. Mokslininkai, tiriantys alergines kvėpavimo takų ligas, nustatė alerginio rinito ir astmos klinikinių požymių bei ligą sąlygojančių mechanizmų ryšį. Taigi 2001 m. dokumente „Alerginis rinitas ir jo įtaka astmai“ (angl. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*, ARIA) pagrįstai pabrėžiama, kad, norint gerai kontroliuoti astmą, būtina gydyti ir alerginį rinitą.

Pagrindiniai alerginių kvėpavimo takų ligų gydymo principai yra šie [1]:

- Alergeno pašalinimas;
- Medikamentinis gydymas;
- Alergenų specifinė imunoterapija;
- Paciento mokymas.

Medikamentinis gydymas padeda užtikrinti simptomų kontrolę ir gerą gyvenimo kokybę, tačiau neveikia ligos atsiradimo ir vystymosi proceso. Sumažinti riziką susirgti astma bei įsijautrinti naujiems alergenams gali tik tie gydymo metodai, kurie turi įtakos ligos išsivystymui, t. y. alergenu vengimas ir alergenu specifinė imunoterapija.

ALERGENŲ SPECIFINĖ IMUNOTERAPIJA

Alergenų specifinė imunoterapija (ASIT) – tai gydymo būdas, kai alergine liga sergančiam asmeniui skiriama palaipsniui didinama alergeno dozė, kad imuninė sistema pradėtų toleruoti alergeną ir sumažėtų alerginės ligos simptomų.

Anglų mokslininkai Leonard Noon ir John Freeman 1911 metais poodine ASIT pirmieji pradėjo gydyti alergine sloga sergančius asmenis. Jau 100 metų šis gydymo būdas taikomas daugelyje šalių įkvepiamųjų alergenu sukeltoms alerginėms kvėpavimo takų ligoms, taip pat ir sisteminėms alerginėms reakcijoms, sukeliama vabzdžių nuodų, gydyti. Pastaraisiais metais atlikta nemažai modernios metodikos klinikinių tyrimų, kurių metaanalizės duomenys įtikinamai rodo, kad ASIT gali keisti ligos eigą, sumažinti alerginės ligos simptomus, pagerinti gyvenimo kokybę. ASIT efektyvumas pagrįstas gydant vaikus nuo 5 metų ir suaugusiuosius, sergančius kvėpavimo takų alerginėmis ligomis, sukeltomis augalų žiedadulkių ar namų dulkių erkių alergenu, ir yra „įrodymais pagrįstos medicinos“ pavyzdys. 1989 metais Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) rekomendavo ASIT alerginiam rinitui ir astmai gydyti, nes tai vienintelis gydymo būdas, veikiantis natūralią alerginės ligos eigą [5, 6].

Alergenų specifinė imunoterapija:

- Efektyvi gydant asmenis, sergančius alerginėmis kvėpavimo takų ligomis: alerginiu rinitu ir astma;
- Apsaugo nuo dauginio įsijautrinimo alergenams;
- Sergant alergine sloga sumažina astmos išsivystymo riziką;
- Sukelia ilgalaikį efektą.

Daugelio šalių mokslininkų ekspertų, praktikos gydytojų alergologų ir klinikinių imunologų sutarimai tiksliai apibrėžia ASIT indikacijas ir kontraindikacijas, aprašo praktinius šio gydymo metodo aspektus. Mūsų šalies alergologai ir klinikiniai imunologai vadovaujasi Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos (angl. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, EAACI) kartu su PSO išleistomis rekomendacijomis [7, 8] ir Vilniaus universiteto kartu su Lietuvos alergologų ir klinikinių imunologų draugija šiais metais paskelbtomis alergenu specifinės imunoterapijos praktinėmis rekomendacijomis [17].



Alergenų specifinė imunoterapija (ASIT) - unikalus ir vienintelis gydymo būdas, veikiantis alerginės ligos atsiradimo priežastis:

- sumažina (ar pašalina) alerginės ligos požymius;
- jau per pirmuosius gydymo metus sumažina vaistų nuo alergijos vartojimo poreikį (vietinių gliukokortikoidų, antihistamininių vaistų, ilgo veikimo β 2 agonistų);
- neleidžia atsirasti kitoms alergijoms;
- iš alerginio rinito nesivysto bronchinė astma.



Ewopharma AG atstovybė
Konstitucijos pr. 7
LT – 09308 Vilnius, Lietuva



STALLERGENES

Alergenų specifinės imunoterapijos indikacijos:

- Imunoglobulino (Ig) E sukelta alerginė liga, patvirtinta teigiamais odos mėginiais ar specifinių IgE klasės antikūnų nustatymu serume;
- Tam tikro intensyvumo ir trukmės alerginės kvėpavimo takų ligos simptomai: vidutinės/sunkios eigos nuolatinis ar epizodinis rinitas su intermituojančia, lengvos eigos alergine astma ar be jos;
- Aiškus klinikinių požymių ir alergeno ryšys (jei reikia, atliekamas provokacijos mėginys su specifiniu alergenu);
- Gydytas vaistais nepakankamai veiksmingas arba pasireiškia šalutinis vaistų poveikis;
- Nesutrikusi plaučių funkcija ($FEV_1 > 70$ proc. būtinąjo dydžio).

Alergenų specifinės imunoterapijos kontraindikacijos:

- Autoimuninės ligos;
- Infekcinės ligos;
- Navikinės ligos;
- Dekompensuotos vidaus organų ligos;
- Gydytas beta adrenoblokatoriais;
- Nekontroliuojama astma ar sutrikusi plaučių funkcija $FEV_1 < 70$ proc.;
- Nėštumas (kontraindikacija pradėti gydymą ASIT, tačiau tęsti – galima);
- Ligonis nesutinka ar turi sunkių psichologinių problemų.

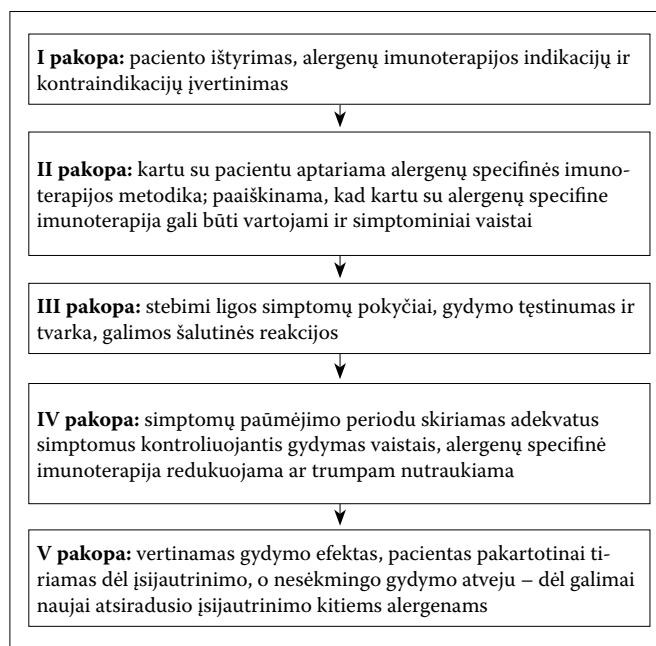
IMUNINĖS SISTEMOS POKYČIAI TAIKANT POLIEŽUVINĘ ALERGENŲ SPECIFINĘ IMUNOTERAPIJĄ

ASIT skiriama gydyti tik tas ligas, kurias lemia IgE sukeliamas padidėjusio jautrumo imuninė reakcija (pagal Gell ir Coombs klasifikaciją, 1968). Ji priklauso nuo gydyti skiriamo specifinio alergeno savybių ir nuo skyrimo metodikos. Nustatyta, jog poliežuvinė ASIT keičia organizmo humoralinės imuninės sistemos grandies atsaką į alergoną: pradinio etapu padidėja specifinių IgE ir „blokuojančių“ IgG_4 klasės antikūnų kiekis. Taip pat kinta ir ląstelinės imuninės sistemos grandies atsakas į alergoną: padaugėja interleukino (IL)-10 ir IL-12/interferono (IFN)- γ sintezė periferinio kraujo monocituose; kartu su T limfocitų (Treg) išskiriamu IL-10 slopinamas II tipo T limfocitų pagalbininkų (Th2) atsakas bei IgE gamyba B limfocituose; padidėja sisteminis ar vietinis T limfocitų supresorių/citotoksinų kiekis; sumažėja IL-13 koncentracija bei eozinofilų katijoninio baltymo (angl. *eosinophil cationic protein*, ECP) koncentracija serume ir eozinofilų santykis [9, 10].

POLIEŽUVINĖ ALERGENŲ SPECIFINĖ IMUNOTERAPIJA

Yra keletas ASIT metodikų, iš kurių dažniausiai taikomos poodinė ir poliežuvinė.

Pirmuoju atveju alergeno preparato (vakcinos) suleidžiama po oda, antruoju – alergeno lašai ar greitai tirpsnčios tabletės laikomos po liežuviu, kur gausu kraujagyslių bei limfinio audinio sankauptų, ir po 1–2 min. nuryjamos.



1 pav. Imunoterapijos algoritmas (parengta pagal T. Zuberbier ir kt., *Allergy*, 2010)

Pastaruosius trisdešimt metų poliežuvinei alergenu specifinei imunoterapijai skiriama itin daug dėmesio. Tai lėmė keletas priežasčių:

- Poliežuvinė ASIT sukelia mažiau šalutinių reiškinių nei poodinė, nors alergenu kiekis 20–200 kartų didesnis;
- Sisteminės alerginės reakcijos itin retos;
- Galima gydyti tuos pacientus, kuriems poodinė ASIT sukėlė sisteminės šalutines reakcijas;
- Labiau mėgstama pacientų, nes galima gydytis namuose ir rečiau lankytis pas gydytoją specialistą;
- Galima gydyti vaikus ir suaugusiuosius, kurie bijo injekcijų;
- Patogiau gydytojams, nes lengviau dozuoti;
- Galima gydyti sezoninių ir nuolatinių alergenu sukeltas kvėpavimo takų ligas.

Gydymo metodikos gali būti pasirenkamos įvairios. Sezoninių įkvėpiamųjų alergenu sukeliama kvėpavimo takų liga pradedama gydyti 3–4 mėn. iki augalų žydėjimo laikotarpio ir gydoma apie 2 mėn. augalų žydėjimo metu, po to gydymas nutraukiamas ir vėl pradedamas iki naujo žydėjimo likus 3–4 mėn. Namų dulkių erkių, naminių gyvūnų įkvėpiamųjų alergenu sukeliama kvėpavimo takų liga gydoma nuolat ištisus metus. Nesvarbu, kaip gydoma, alerginės ligos simptomai sumažėja jau po kelerių gydymo mėnesių, o optimali gydymo trukmė – 3 metai. Dažniausiai šalutinių reakcijų kyla vietoje, kur patenka alergenas (burnos gleivinės niežulys, peršėtimas, paburkimas), ir virškinamajame trakte (pilvo skausmas), sisteminių reakcijų pasitaiko labai retai. Baigus gydymą, pacientai jaučia ilgalaikį ASIT poveikį – alerginės ligos klinikiniai požymiai gali visiškai išnykti ar būti lengvesni dar kelerius metus [11].

POLIEŽUVINĖS ASIT EFEKTYVUMO IR SAUGUMO ĮRODYMAI

Sisteminė klinikinių tyrimų apžvalga, paskelbta 2011 metais, apėmė 60 tyrimų, kuriuose poliežuvinė ASIT taikyta

2300 suaugusiųjų ir vaikų [12]. Išvados teigiama, kad šis gydymo metodas efektyvus – sumažėjo klinikinių ligos požymių ir simptominių vaistų vartojimas lyginant su kontroline grupe. Saugumas įvertintas palankiai – sisteminių bei pavojingų sveikatai ar gyvybei šalutinių reakcijų nebuvo. Kai kurių tyrimų duomenimis, poliežuvinės ASIT efektyvumas gydant namų dulkių erkių sukeltą alerginį rinitą abejotinas [13]. Autoriai išvadoje teigia, kad nepalankiems rezultatams įtakos galėjo turėti kruopštus alergenu vengimas tyrimo metu. Kai kurie mokslininkai pastebi, kad klinikiniai ir imuniniai pokyčiai taikant poliežuvinę ASIT yra priklausomi nuo dozės ir, jei dozė nepakankama, norimo efekto nebūna. Poliežuvinę ASIT gydant žiedadulkių sukeltas alergines kvėpavimo takų ligas, ypač esant įsijautrinimui tik vienos rūšies alergenų, vienbalsiai pripažįstama efektyviu ir perspektyviu gydymo metodu.

Toliau aprašomi keli klinikiniai atsitiktinių imčių placebo kontroliuojami dvigubai aklieji tyrimai, iliustruojantys poliežuvinės ASIT efektyvumą ir saugumą.

A. B. Tonnel su bendraautorais atliko klinikinį tyrimą, kuriuo vertino poliežuvinės ASIT efektyvumą gydant vaikus ir suaugusiuosius nuo 7 iki 45 metų, sergančius namų dulkių erkių (*D. pteronyssinus* ir/ar *D. farinae*) sukeltu alerginiu rinitu [14]. Šiame tyrime didele poliežuvine alergeno doze buvo gydyti 32 asmenys. Jau pirmųjų gydymo metų pabaigoje tiriamieji pastebėjo bendrą alerginio rinito simptomų (nosies niežėjimo bei užburkimo) sumažėjimą bei tolesnį simptomų mažėjimą antraisiais gydymo metais. Objektiviški pokyčiai, odos reaktyvumo sumažėjimas lyginant su pradiniu, nustatyti odos mėginiais su *D. pteronyssinus* ir/ar *D. farinae* alergenais. Statistiškai reikšmingo simptominių vaistų suvartojimo skirtumo nenustatyta, bet tiek aktyvaus gydymo, tiek placebo grupėje tiriamieji simptominių vaistų vartojo mažiau. Sisteminių ar ryškių vietinių šalutinių reakcijų tyrimo metu nebuvo.

H. Ott su bendraautorais tyrė 183 asmenis, vaikus ir suaugusiuosius nuo 8 iki 65 metų, sergančius žolių žiedadulkių alergenų sukeltu alerginiu rinitu, gydomų poliežuvine ASIT [15]. Šis gydymas 5 žolių žiedadulkių alergenų mišiniu išsiskyrė tuo, jog prieš augalų žydėjimo ir alerginės ligos simptomų periodą gydymas pradėtas ir dozė didinta buvo labai greitai, o palaikomasis gydymas tęstas iki žydėjimo sezono pabaigos. Iš viso gydymas taikytas tris žolių žydėjimo sezonus paeiliui, o paskutinis buvo skirtas simptomų bei imuniniams pokyčiams stebėti. Tyrimo rezultatai rodo, kad alerginio rinito simptomų ir simptominių vaistų suvartojimas ženkliai sumažėjo ir, baigus gydymą, stebėjimo laikotarpiu toliau mažėjo. Gydymams poliežuvine ASIT nustatyta ir imuninių pokyčių – padaugėjo IgG₄ klasės antikūnų serume lyginant su placebo. Greita įvadinė fazė ir alergeno dozės didinimas bei kasdienis vartojimas palaikomuju laikotarpiu buvo gerai toleruojamas – sisteminių šalutinių reakcijų nebuvo.

B. Mortemousque su bendraautorais tyrė 45 suaugusių asmenis, sergančius nuolatiniu alerginiu konjunktyvitu, sukeltu namų dulkių erkių *D. pteronyssinus* ir/ar *D. farinae* alergenų, jie poliežuvine ASIT gydyti 2 metus. Tyrėjai teigia, kad gydant padidėjo alergeno dozė, junginės provokacijos mėginio metu galinti sukelti alerginio

konjunktyvito simptomus, ženkliai pagerėjo alerginio konjunktyvito simptomai. Kaip ir anksčiau aprašytuose klinikiniuose tyrimuose, šiame sisteminių alerginių reakcijų nepasitaikė.

APIBENDRINIMAS

- Poliežuvinė ASIT yra efektyvi gydant vaikų ir suaugusiųjų alerginį rinokonjunktyvitą be alerginės astmos ar su ja: sumažina nosies, akių, astmos simptomus bei simptominių vaistų poreikį;
- Poliežuvinė ASIT efektyvi gydant namų dulkių erkių ar augalų žiedadulkių alergenų sukeltas alergines kvėpavimo takų ligas;
- ASIT gali pakeisti natūralią ligos eigą;
- Po poliežuvinės ASIT efektas išlieka kelerius metus;
- Apsaugo nuo įsijautrinimo naujiems alergenams;
- Apsaugo alerginiu rinitu sergančius asmenis nuo astmos išsivystymo (antrinė astmos profilaktika).

SUBLINGUAL ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF ALLERGIC AIRWAY DISEASES

IEVA BAJORIŪNIENĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: sublingual allergen-specific immunotherapy, etiologic treatment, allergic asthma, allergic rhinitis.

Summary. Allergen avoidance and specific allergen immunotherapy are etiologic treatments for respiratory allergies. Sublingual allergen-specific immunotherapy is becoming a routine treatment of respiratory allergy in both adults and children in several countries and it has been validated in international documents. Long-lasting clinical and immunologic efficacy, preventive effect and safety of sublingual immunotherapy are a priority of this treatment.

LITERATŪRA

1. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, Aria Workshop Group, World Health Organization. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (Suppl 5): 147-334.
2. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the WHO, GA2LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 (Suppl 86): 8-160.
3. World Allergy Organisation. Sub-lingual Immunotherapy: World Allergy Organisation Position Paper 2009. *Allergy* 2009; 64(Suppl 91): 1-59.
4. Bauchau E et al. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. *Allergy* 2005; 60: 350-353.
5. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ and the WHO panel members. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergy diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 558-562.
6. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop. Bethesda; National Institutes of Health; Updated December 2011. Available from: URL <http://www.ginasthma.com>
7. Malling HJ, Weeke B. EAACI immunotherapy position papers. *Allergy* 1993; 48 (Suppl.14): 9-35.
8. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Walter Canonica G, Merk H, Worm M, Wahn U, Bousquet J. GA² LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010; 65(12): 1525-1530.
9. Akdis CA, Barlan IB, Bahceciler N, Akdis M. Immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61 (Suppl. 81): 11-14.
10. Moingeon P, Bataud T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Van Overtvelt L. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61: 151-165.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 17) redakcijoje.

Tinkamas inhaliatorių parinkimas bei jų naudojimas – kelias į geresnę astmos ir lėtinės obstrukcinės plaučių ligos kontrolę

Deimantė Hoppenot

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: astma, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, dozuotas aerosolinis inhaliatorius, dozuotas miltelių inhaliatorius, inhaliavimo technika.

Santrauka. Straipsnyje pateikiama glausta informacija, kaip tinkamai pasirinkti inhaliatorių bei atkreipiamas dėmesys į pacientų mokymo naudotis inhaliatoriais svarbą.

Astma ir lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra vienos dažniausių lėtinių kvėpavimo takų ligų Lietuvoje bei pasaulyje. GINA (angl. *Global Initiative for Asthma*) 2009 m. bei GOLD (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) 2011 m. rekomendacijose pirmenybė teikiama gydymui inhaliuojamaisiais vaistais [1, 2]. Pastaruoju metu dažnai kalbama apie gerus inhaliatorių naudojimo įgūdžius. Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad kritinės klaidos, padaromos įkvėpiant vaistus, susijusios su didesniu

hospitalizavimo bei apsilankymų skubiosios pagalbos skyriuje dažnumu, dažnesniais antibiotikų ir sisteminio poveikio gliukokortikoidų skyrimo atvejais bei didesnėmis sveikatos sistemos išlaidomis [1–4].

KAIP IŠSIRINKTI TINKAMĄ INHALIATORIŲ

Kaip išsirinkti tinkamą inhaliatorių, kai rinkoje jų įvairiausių tiek daug? Inhaliuojamųjų gliukokortikoidų (IGK) bei ilgai veikiančių beta 2 agonistų (IVBA) sudėtiniams vaistams įkvėpti naudojami dozuoti miltelių (DMI) bei dozuoti aerosoliniai (DAI) inhaliatoriai. Atsitiktinių imčių kliniki- nių tyrimų, lyginusių to paties vaisto įkvėpimą iš skirtingų inhaliatorių, metaanalizė rodo, kad klinikinis vaisto veiksmingumas naudojant DMI ar DAI statistiškai reikšmingai nesiskiria [9, 10]. A. S. Melani su kolegomis 2008 m. atliko daugiacentrį momentinį apžvalginį tyrimą, kur inhaliavimo technika vertinta 2288 kartus. Tyrimu nustatyta, jog DMI ir DAI inhaliatorius naudojusį pacientų padarytų kritinių klaidų skaičius buvo toks: 12 proc. – naudojant DAI inhaliatorius, 35 proc. – naudojant *Discus*[®] ir *HandiHaler*[®], 44 proc. – *Turbuhaler*[®] [4]. To paties tyrimo duomenimis, kritinės klaidos statistiškai reikšmingai susijusios su amžiumi, žemesniu išsilavinimu bei nepakankamu taisyklingos inhaliavimo technikos mokymu.

Įkvėpiamo oro srautas (angl. *Inspiratory Flow*) ir paciento gebėjimas gerai koordinuoti įkvėpimą su inhaliatoriaus paspaudimu yra pagrindiniai veiksniai, į kuriuos Voshhaar su kolegomis siūlo atsižvelgti, parenkant pacientui inhaliatoriaus tipą (lentelė). Pacientams, kurie įkvėpia

Lentelė. Inhaliatoriaus parinkimas atsižvelgiant į paciento įkvėpimo srovę (angl. *Inspiratory Flow*) ir gebėjimą gerai koordinuoti įkvėpimą su inhaliatoriaus paspaudimu (adaptuota pagal [4])

Geras įkvėpimo ir inhaliatoriaus paspaudimo koordinavimas		Blogas įkvėpimo ir inhaliatoriaus paspaudimo koordinavimas	
Įkvėpimo srovė		Įkvėpimo srovė	
> 30 l/min.	< 30 l/min.	> 30 l/min.	< 30 l/min.
sDAI	sDAI	sDAI + tarpinė	sDAI + tarpinė
Kvėpavimu aktyvuojami sDAI	Kvėpavimu aktyvuojami sDAI	Kvėpavimu aktyvuojami sDAI	Kvėpavimu aktyvuojami sDAI
DMI	Srovinis vaistų purkštuvai	DMI	Srovinis vaistų purkštuvai
Srovinis vaistų purkštuvai	SMI	Srovinis vaistų purkštuvai	SMI
SMI	SMI	SMI	SMI

sDAI – suspausti dozuoti aerosolio inhaliatoriai; kvėpavimu aktyvuojami sDAI (pvz., *Autohaler*); DMI – dozuoti miltelių inhaliatoriai (pvz.: *Accuhaler*, *Diskhaler*, *Rotahaler*, *Spinhaler*, *Turbuhaler*, *Easyhaler*); SMI – *Soft Mist* inhaliatorius (pvz., *Respimat*)

daug ir greitai, tinkamesni būtų DMI, o pacientams, kurių įkvėpimas lėtesnis, – DAI. Įkvėpimo srovę galima išmatuoti specialiais prietaisais, pvz., *In-Check DIAL*[®] (*Clement Clarke Ltd, JK*) [4].

DOZUOTI AEROZOLIO INHALIATORIAI

Reikėtų nepamiršti, kad DAI naudojantis pacientas po gilaus lėto iškvėpimo turėtų lėtai ir giliai įkvėpti tuo pačiu metu spausdamas inhaliatorių žemyn. Dažniausia šio inhaliatoriaus naudojimo klaida – įkvėpiama per greitai (rekomenduojamas įkvėpimo oro srauto greitis per DAI – 25–60 l/min.) arba nekoordinuojamas įkvėpimo ir inhaliatoriaus paspaudimo judesys [10, 15, 22]. Įkvėpus per greitai, didelė dalis vaisto patenka į burną ir ryklę, o į kvėpavimo takus patenka tik dalis vaisto, tad didžioji dalis jo nespėja patekti į periferinius smulkiuosius bronchus, kur uždegimas stipriausias [3, 6, 15]. Vadinas, iš DAI vaisto įkvėpiant per greitai – dozė būna per maža, todėl pacientui, naudojančiam DAI, labai svarbu akcentuoti, kad įkvėpimas turi būti lėtas ir ilgas, suderintas su inhaliatoriaus paspaudimu.

„Chiesi“ kompanija surado sprendimą, kaip patobulinti DAI. Ji sukūrė pažangią MODULITE[®] technologiją, kurią įdiegė į kompanijos gaminamus DAI obstrukcinėms kvėpavimo takų ligoms gydyti. Ši technologija pagrįsta veikliųjų medžiagų, tirpiklio ir kitų komponentų naudojimu homogeniniam tirpalui, o ne suspensijai sukurti. Dėl šios priežasties prieš įkvėpiant vaisto inhaliatoriaus nereikia supurtyti, o kaskart išpurškama vaisto dozė yra vienoda ir tolygi. Be to, susidaro lėčiau judantis aerozolio debesėlis [18, 19], todėl įkvėpimo technika turi mažiau reikšmės nei naudojant kitus DAI, nes vaisto sanakaupa plaučiuose mažiau priklauso nuo įkvėpimo oro srauto greičio [19] bei koordinacijos [20]. MODULITE[®] technologija padeda geriau vaistui pasiskirstyti bei kauptis plaučiuose [3], o simptomams kontroliuoti reikia gerokai mažesnės IGK dozės [11–14].

DOZUOTI MILTELIŲ INHALIATORIAI

Nors DAI rekomenduojami kaip pirmaeiliai vaistų inhaliatoriai obstrukcinėms kvėpavimo takų ligoms gydyti, vis dėlto labai plačiai naudojami ir DMI. Skiriant DMI, svarbu atkreipti dėmesį į įkvėpimo oro srauto greitį: įkvėpti vaistą reikia stipriai ir greitai (rekomenduojamas optimalus įkvėpimo oro srovės greitis – 30–90 l/min.), tada visa dozė pateks į kvėpavimo takus, ir juose susidarys pakankama gydomoji vaisto koncentracija [3, 21]. Iš DMI įkvėpus lėtai ir silpnai, didelė vaisto dalis patenka į burną ir gerklę, o ne į bronchus [27]. Dėl šios priežasties didėja šalutinių sisteminių reiškinių rizika. Gorgstrom su kolegomis atliko tyrimą, kurio metu scintigrafija vertino budezonido, įkvėpto iš *Turbohaler*[®], pasiskirstymą plaučiuose. Kai įkvėpia-

mo oro srauto greitis 36 l/min., vaisto pasiskirstymas plaučiuose buvo $14,8 \pm 3,3$ proc., o įkvėpimo oro srauto greičiui padidėjus iki 56 l/min. – siekė $27,7 \pm 9,5$ proc. [3].

Nors manyta, jog, naudojant DMI, kritinių klaidų pasitaikys mažiau, tyrimų duomenimis, jų padaroma panašiai kaip ir naudojant DAI [3, 4]. Dažniausia klaida – per lėta ir/ar per silpna įkvėpimo srovė [22, 23, 24]. DMI privalumas tas, kad nereikia derinti inhaliatoriaus paspaudimo su įkvėpimu. DMI – išeitis pacientams, kuriems sunkiai sekasi koordinuoti judesius. Tačiau, jei pacientas negali daug ir stipriai įkvėpti (ženkliai progresuojanti emfizema, labai paūmėjusi obstrukcinė plaučių liga ar pacientas fiziškai per silpnas), reikėtų galvoti apie alternatyvaus inhaliuojamojo vaisto skyrimą [3, 21], pavyzdžiui, DAI per tarpinę ar be jos.

„Chiesi“ kompanija sukūrė naują DAI (budezonidas) su „Jet“ tipo tarpine, kuri pagerina DAI veiksmingumą: daugiau vaisto patenka į plaučius, mažiau nusėda burnoje ir ryklėje. Dėl „Jet“ tipo tarpinės nebūtina koordinuoti inhaliatoriaus paspaudimo su įkvėpimu, inhaliatorius yra patogus ir kompaktiškas, tinkamas gydyti astmą įvairaus amžiaus ir gebėjimų įkvėpti vaistą pacientams. Dėl ypatingos kameros formos tarpinėje susidaro sūkurinė srovė. Sklindančios aerozolio dalelės pakibusios išbūna tiek laiko, kad prarastų savo kinetinę energiją ir dalis propelento išgaruotų. Dėl to dauguma dalelių susidūrimų vyksta ne burnaryklėje, bet „Jet“ tarpinėje. Dalelės, prieš patekdamos į kvėpavimo takus, sumažėja, todėl geriau prasiskverbia į apatinius kvėpavimo takus.

TINKAMOS VAISTŲ INHALIAVIMO TECHNIKOS MOKYMO SVARBA

GINA, GOLD ir Didžiosios Britanijos torakalistų draugija rekomenduoja skirti pakankamai laiko pacientų mokymui, kaip taisyklingai naudotis inhaliatoriais. Rekomendacijose pabrėžiama ir ilgą laiką lėtinėmis obstrukcinėmis kvėpavimo takų ligomis sergančių asmenų naudojimosi inhaliatoriais įgūdžių tikrinimo svarba [1, 2, 5]. Reguliarūs apsilankymai pas gydytoją pacientams suteikia progą patikrinti savo praktinius naudojimosi inhaliatoriais įgūdžius bei išvengti senų ar naujų klaidų. Deja, nepaisant rekomendacijų, studijų duomenys rodo, jog apie trečdalis pacientų, kuriems skiriamas naujas inhaliatorius, visiškai nesupažindinami su jo naudojimo technika [4, 9], o didžiajai daliai pacientų, ilgą laiką sergančių astma ar LOPL, taisyklingo inhaliavimo technikos įgūdžiai nepatikrinami.

Basheti su kolegomis atliko tyrimą, kuriame analizavo astma sergančių asmenų mokymo naudoti inhaliatoriais efektyvumą. Šio tyrimo duomenimis, naudingiausias pacientų mokymo būdas, kai inhaliavimo technika pirmiausia paaiškinama žodžiu, o tada pademonstruojama. Nustatyta, kad pacientams, kuriems kartą per mėnesį po keletą

FOSTER 100/6 mikrogramai/išpurškime suslėg-
tas inhaliacinis tirpalas.

ATC kodas – R03 AK07. **KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS.** Vienoje išpurškiamoje (per vožtuvą praeinančioje) dozėje yra 100 mikrogramų beklometazono dipropionato ir 6 mikrogramai formoterolio fumarato dihidrato. Vienoje inhaliuojamojoje (per kandiklį išsiskiriančioje) dozėje yra 84,6 mikrogramo beklometazono dipropionato ir 5,0 mikrogramai formoterolio fumarato dihidrato. **FARMACINĖ FORMA.** Suslėgtas inhaliacinis tirpalas. **TERAPINĖS INDIKACIJOS.** Reguliarus astmos gydymas, jei tikslinga vartoti sudėtinį vaistinį preparatą, jei: astma tinkamai nekontroliuojama inhaliuojamuoju kortikosteroidu ir pagal poreikį vartojamu trumpai veikiančiu beta2 adrenoreceptorių agonistu; astma jau yra tinkamai kontroliuojama inhaliuojamuoju kortikosteroidu ir ilgai veikiančiu beta2 adrenoreceptorių agonistu. FOSTER netinka ūminiam astmos priepuoliui gydyti. **DOZAVIMAS IR VARTOJIMO METODAS.** FOSTER sudėtyje esantis beklometazono dipropionatas išskiriamas labai mažomis dalelėmis, todėl šio vaistinio preparato poveikis būna stipresnis nei beklometazono dipropionato, kurio dalelės nėra tokios mažos: 100 mikrogramų FOSTER sudėtyje esančio beklometazono dipropionato, kurio dalelės yra ypač smulkios, poveikis atitinka 250 mikrogramų beklometazono dipropionato, kurio dalelės ne tokios smulkios. *Dozavimo rekomendacijos 18 metų ir vyresniems suaugusiems žmonėms.* Du kartus per parą atliekamos viena arba dvi inhaliacijos. Maksimali paros dozė yra 4 inhaliacijos. Jaunesnių kaip 12 metų vaikų gydymo FOSTER patirties nėra. Tyrimų su paaugliais nuo 12 iki 18 metų atlikta nepakankamai. Pacientai, kuriems sunku suderinti aerozolio dozės išpurškiną su įkvėpimu gali naudoti AeroChamber Plus[®] tarpinę kamerą. Kontraindikacijos. Padidėjęs jautrumas beklometazono dipropionatui, formoterolio fumarato dihidratui ir (arba) bet kuriai pagalbinei medžiagai. **SPECIALŪS ĮSPĖJIMAI.** FOSTER būtina atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra širdies ritmo sutrikimų, idiopatinė povožtuvinė aortos stenozė, hipertrofinė obstrukcinė kardiomiopatija, kitokia sunki širdies liga, arterinė hipertenzija ir aneurizma. Atsargiai FOSTER reikia vartoti ligoniams, sergantiems tirotoksikoze, cukriniu diabetu, feochromocitoma ir nekoreguota hipokalemija. **SĄVEIKA SU KITAIŠ VAISTINIAIS PREPARATAIS.** Astma sergantiems pacientams nerekomenduojama vartoti beta adrenoblokatorių, įskaitant akių lašus. Kartu vartojant kitokių beta adrenerginųjų preparatų, gali pasireikšti adityvus poveikis, todėl teofilino ar kitokių beta adrenerginųjų preparatų kartu su formoteroliu būtina vartoti atsargiai. Kartu vartojami kvinidinas, dizopiramidas, prokainamidas, fenotiazinai, antihistamininiai preparatai, monoamino oksidazės inhibitoriai ir tricikliai antidepresantai gali pailginti QTc intervalą ir padidinti skilvelinės aritmijos riziką. **NEPAGEIDAUJAMAS POVEIKIS.** Būdingos nepageidaujamos formoterolio sukeltos reakcijos yra hipokalemija, galvos skausmas, tremoras, palpitacija, kosulys, raumenų spazmas bei QTc intervalo pailgėjimas. Tipinės su beklometazono dipropionato vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos yra burnos grybelinė infekcija, įskaitant burnos kandidamikozę, disfonija, gerklės dirginimas. **PAKUOTĖ IR JOS TURINYS.** 1 slėginėje talpyklėje yra 180 išpurškimų. Receptinis vaistinis preparatas. **RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS.** Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Gonzagagasse 16/16 1010 Wien, Austrija. **ATSTOVAS LIETUVOJE.** UAB NORAMEDA. **TEKSTO PERŽIŪROS DATA.** 2012-01-06.

FOSTER

Beklometazonas + formoterolis



PASIEKIA. GYDO. SUTEIKIA NAUDĄ.

Itin smulkių dalelių sudėtinis vaistas viename inhaliatoriuje*

* – Fabbri et al. Expert Opin Pharmacother 2008; 9(3):479-490

minučių buvo aiškinama ir primenama, kaip taisyklingai inhaliuoti vaistus, statistiškai reikšmingai pagerėjo gyvenimo kokybė bei astmos kontrolė. Įdomu tai, kad, nustojus kas mėnesį priminti apie taisyklingą inhaliatorių naudojimą, pacientai pradėjo daryti daugiau klaidų įkvėpdami vaistą. Pablogėjo ir astmos kontrolė [8]. Panašūs rezultatai ir kito tyrimo, vykdyto 2001–2002 m., kuriame dalyvavo 1305 LOPL sergantys pacientai [25]. Melani su kolegomis atliko tyrimą, kuriame dalyvavo 1664 astma ir LOPL sergantys pacientai. Šio tyrimo išvados taip pat panašios – astma ir LOPL sergantys pacientai, kuriems kiekvieno apsilankymo metu buvo primenama, kaip taisyklingai naudotis inhaliatoriumi, kritinių naudojimosi inhaliatoriumi klaidų darė statistiškai reikšmingai mažiau. Tyrimu nustatyta, kad kritinių klaidų mažiau darė tie pacientai, kuriems apie inhaliavimo techniką aiškino pulmonologai. Vyresni pacientai bei pacientai, kurie visiškai nebuvo supažindinti su inhaliavimo technika, kritines klaidas darė ženkliai dažniau [4].

Peršasi išvada, kad nuolatinis pacientų mokymas taisyklingos inhaliavimo technikos jiems paskirtu vaisto inhaliatoriumi yra labai svarbus, ir ilgą laiką obstrukcine plaučių liga sergantys pacientai neturėtų būti laikomi inhaliavimo technikos „profesionalais“.

APIBENDRINIMAS

Visi pacientai skirtingi, todėl, skiriant inhaliuojamuosius vaistus sergantiems obstrukcinėmis kvėpavimo takų ligomis, tikslinga atsižvelgti į paciento individualius poreikius bei į konkrečią ligos eigą. Studijos rodo, kad nuolat mokyti pacientus taisyklingai naudotis inhaliatoriais yra labai svarbu, nes tai lemia mažesnę kritinių klaidų tikimybę, dėl ko pagerėja obstrukcinių kvėpavimo ligų kontrolė ir sumažėja sveikatos priežiūros išlaidos. Paciento įgūdžių tobulinimas – vienintelis modifikuojamas veiksnys (nesvarbu, kokio tipo inhaliatorių pacientas naudoja), prie kurio kaitos mes, sveikatos priežiūros specialistai, galime prisidėti.

LITERATŪRA

- GINA (Global Initiative for Asthma), National Institute of Health, National Heart Lung and Blood Institute: Global strategy for asthma management and prevention 2009 [www.ginasthma.com]
- GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 2011 m. [www.goldcopd.org]
- CP Vega, TGD Capstick, IJ Clifton. Inhaler technique and training in people with chronic obstructive pulmonary disease and asthma; *Expert Rev. Respir. Med.* 6(1): 91-103 (2012).
- AS Melani, M Bonavia, V Cilenti, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respiratory medicine* (2011) 105, 930-938.
- British Thoracic Society. The use of placebo inhaler devices, peak flow meters and inspiratory flow meters in clinical practice – practical recommendations (2005). [www.brit-thoracic.org.uk]
- Al-Showair RAM, SB Pearson, H Chrystyn. The potential of a 2Tone trainer to help patients use their metered-dose inhalers. *Chest* 2007; 131: 1776-82.
- S. Verver, M. Poelman, A. Bogels, et al. Effects of instruction by practice assistants on inhaler technique and respiratory symptoms of patients. A controlled randomized videotaped intervention study. *Fam Pract* 1996; 13: 35-40.
- IA Basheti, CL Armour, SZ Bosnic-Anticevich, HK Reddel. Evaluation of a novel educational strategy, including inhaler-based reminder labels, to improve asthma inhaler technique. *Respir Care* 2008; 72: 26-33.
- Lavorini F, Magnan A, Dubus JC et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir. Med.* 2008; 102(4),593–604.
- H Crystyn, D Price. Not all asthma inhalers are the same: factors to consider when prescribing an inhaler. *Prim Care Respir J* 2009; 18(14): 243-9.
- P Fireman, BM Prenner, W Vincken, et al. Long-term safety and efficacy of a chlorofluorocarbon-free beclomethasone dipropionate extrafine aerosol. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001; 86(5): 557-565.
- G Gross, PJ Thompson, P Chervinsky, J. Vanden Burgt. Hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate, 400 microg, is as effective as chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate, 800 microg, for the treatment of moderate asthma. *Chest* 1999; 115(2): 343-51.
- A Papi, P Paggiaro, G Nicolini, et al. Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. *Allergy* 2007; 62(10): 1182-88.
- A Papi, PL Paggiaro, G Nicolini, et al. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. *Eur. Respir. J.* 2007; 29(4): 682-9.
- J Haughney, D Price, NC Barnes, et al. Choosing inhaler devices for people with asthma: current knowledge and outstanding research needs. *Respir. Med.* 2010; 104(9): 1237-45.
- C Leach, GL Colice, A Luskin. Particle size of inhaled corticosteroids: does it matter? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124(6Suppl.): S88-S93.
- Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC et al. Inflammation of small airways in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 100(1): 44-51.
- LM Fabbri, G Nicolini, D Olivieri, A Papi. Inhaled beclomethasone dipropionate/formoterol extra-fine fixed combination in the treatment of asthma: evidence and future perspectives. *Expert Opin. Pharmacother.* 2008; 9(3): 479-90.
- OS Usmani, MF Biddiscombe, PJ Barnes. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172(12): 1497-504.
- CL Leach, PJ Davidson, BE Hasselquist, RJ Boudreau. Influence of particle size and patient dosing technique on lung deposition of HFA-beclomethasone from a metered dose inhaler. *J. Aerosol Med.* 2005; 18(4): 379-385.
- S Pedersen, OR Hansen, G Fuglsang. Influence of inspiratory flow rate upon the effect of a Turbuhaler. *Arch. Dis. Child.* 65(3): 308-310 (1990).
- AS Melani, D Zanchetta, N Barbato, et al. Inhalation technique and variables associated with misuse of conventional metereddose inhalers and newer dry powder inhalers in experienced adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: 439-46.
- J Lenney, JA Innes, GK Crompton. Inappropriate inhaler use: assessment of use and patient preference of seven inhalation devices. *Respir Med* 2000; 94: 496-500.
- Melani AS, Bracci LS, Rossi M. Reduced peak inspiratory effort through the Diskus and the Turbuhaler due to mishandling is common in clinical practice. *Clin Drug Invest* 2006; 25: 543-9.
- P Sestini, V Cappiello, M Aliani, et al., on behalf of the Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO) Educational Group. Prescription bias and factor associated with improper use of inhalers. *J Aerosol Med* 2006; 19: 127-36.
- Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur Respir J* 2002; 19: 246-52.
- L Borgstrom, e Bondesson, F Moren, et al. Lung deposition of budesonide inhaled via Turbuhaler: a comparison with terbutaline sulphate in normal subjects. *Eur. Respir. J.* 1994; 7(1): 69-73.

RIGHT INHALER CHOICE AND TECHNIQUE LEADS TO A BETTER CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ASTHMA CONTROL

DEIMANTĖ HOPPENOT

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: asthma, chronic obstructive pulmonary disease, metered-dose inhaler, dry powder inhaler, inhaler technique.

Summary. This paper briefly provides information how to choose the correct inhaler and focuses on the importance of inhaler technique training for the patients.

Budiair[®]

budezonidas Nuolatiniam astmos gydymui¹

... lengva ir paprasta
įkvėpti...



Vaisto forma – suslėgtas inhaliacinis tirpalas¹

Pakuotė – dozuotas aerozolinis inhaliatorius su „Jet“ tipo tarpine¹

Budiair 200 mikrogramų/dozėje suslėgtas inhaliacinis tirpalas.

ATC kodas – R03B A02. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS. Kiekvieno dozatoriaus paspaudimu išpurškiama 200 mikrogramų budezonido. FARMACINĖ FORMA. Suslėgtas inhaliacinis tirpalas. TERAPINĖS INDIKACIJOS. Lengvos, vidutinio sunkumo bei sunkios nuolatinės astmos gydymas. DOZAVIMAS IR VARTOJIMO METODAS. Suaugę žmonės ir paaugliai. Rekomenduojama 2–4 kartus per parą vartoti 200 mikrogramų dozę. Kol astma yra sunki, paros dozę galima didinti daugiausia iki 1600 mikrogramų. Palaikomoji dozė individualiai parenkama tokia, kad vartojant mažiausią kiekį preparato būtų nuslopinti simptomai: paprastai pakanka vienos inhaliacijos (200 mikrogramų) per parą. 6–12 metų vaikai. Paprastai gydoma 200 mikrogramų paros doze. Jei reikia, paros dozę galima didinti daugiausia iki 400 mikrogramų. KONTRAINDIKACIJOS. Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai. SPECIALŪS SĄVEIKIMAI IR ATSARGUMO PRIEMONĖS. Netinka ūminiam dusuliui ar astminei būklei gydyti. Prieš pradėdant gydymą Budiair, reikia atkreipti į pacientus, kurie serga aktyvia ar neaktyvia plaučių tuberkulioze, bei reikiama kontroliuoti specifinį jų gydymą. Jei yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, gydant inhaliuojamuoju budezonidu gali sulėtėti eliminacija ir padidėti sisteminis prieinamumas. SĄVEIKA SU KITAIŠ VAISTINIAIS PREPARATAIS IR KITOKIA SĄVEIKA. Patariama kartu nevartoti ketokonazolo ir itrakonazolo, kadangi tokiu atveju gali padidėti sisteminė budezonido ekspozicija. Kiti stiprūs CYP3A4 inhibitoriai gali smarkiai padidinti budezonido koncentraciją plazmoje. Preparatė yra šiek tiek etanolio, todėl jį vartojant kartu su disulfiramu ar metronidazolu, ypač jei organizmo jautrumas padidėjęs, teoriškai galima sąveika. NEPAGEIDAUJAMAS POVEIKIS. Dažni (nuo >1/100 iki <1/10) burnos ir gerklės kandidamikoze, užkimimas, kosulys bei gerklės dirginimas, disfagija. Kaip ir vartojant kitų inhaliuojamųjų preparatų, labai retai gali atsirasti paradoksinis bronchų spazmas: iškart po įpurškimo pasunkėja švokštimas. PAKUOTĖ. Slėginė talpyklė, kurioje yra 200 inhaliuojamųjų dozių su „Jet“ tipo tarpine. RECEPTINIS VAISTINIS PREPARATAS. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS. Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Gonzagagasse 16/16, 1010 Vienna, Austrija. ATSTOVAS LIETUVOJE. UAB Norameda. TEKSTO PERŽIŪROS DATA. 2012-01-26.

¹Budiair[®] preparato charakteristikų santrauka.

Tiotropis: kas naujo po UPLIFT tyrimo rezultatų paskelbimo

Neringa Vagulienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšmingi žodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga, tiotropis.

Santrauka. Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – progresuojanti kvėpavimo takų liga, viena dažniausių neįgalumo ir mirties priežasčių pasaulyje. Kvėpavimo takų praplėtimas, tinkamų bronchus plečiančių vaistų parinkimas – tai LOPL gydymo pagrindas. Tiotropis – vienintelis ilgo veikimo anticholinerginis vaistas, patvirtintas LOPL gydyti.

IVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra patologinė būklė, kuriai būdinga nevisiškai išnykstanti, progresuojanti bronchų obstrukcija, sukeliama neįprasto plaučių atsako uždegimu į įkvėpiamąsias kenksmingas daleles ar dujas. Tai viena iš dažniausių mirties ir neįgalumo priežasčių pasaulyje [1]. Šiai ligai būdingi plaučių emfizemos ir lėtinio bronchito patomorfolginiai pokyčiai. Bronchus plečiančių vaistų vartojimas – LOPL gydymo pagrindas.

Tiotropis yra anticholinerginis vaistas, kuris veikia per pagrindinį grįžtamąjį LOPL mechanizmą – cholinerginį bronchų spazmą. Tiotropis sukelia ilgalaikį bronchus plečiantį poveikį ir sumažina hiperinfliaciją (oro spąstus). Jis yra efektyvus ir saugus vaistas, kurį paprasta vartoti, pakanka tik vienos inhaliacijos per parą. *Respimat* – tai naujos technologijos inhaliatorius, kuris pasižymi unikalia ir sudėtinga paskirstymo sistema. Pro *Respimat* išpurškiamas lėtai judantis drėgnas vaisto srautas *Soft Mist* užtikrina, kad tiotropis geriau patenka į plaučius, lyginant su slėginiu dozuotu inhaliatoriumi (pMDI), mažiau vaisto nusėda burnoje ir gerklėje. Šiame straipsnyje apžvelgiami tyrimai bei lyginamas *Respimat Soft Mist* technologijos ir sausų miltelių inhaliatorių (*HandiHaler*) veiksmingumas.

TIOTROPIS HANDIHALER

UPLIFT (angl. *Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium*) tyrimo duomenys pirmą kartą paskelbti 2008 metais. Tai itin didelės apimties tyrimas: jame dalyvavo 5 993 LOPL sergantys ligoniniai (GOLD angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) iš 490 tyrimo centrų 37 pasaulio šalyse, įskaitant Lietuvą. Šiame tyrime, kuris truko ketverius metus, lygintas tiotropio po 18 µg vieną kartą per parą ir placebo poveikis LOPL. Nustatyta, kad tiotropis sulėtina plaučių funkcijos blogėjimo greitį ir ligos paūmėjimų ri-

ziką [2]. Atlikus tyrimo pogrupio analizę, išsiaiškinta, kad pradėjus nuolat gydyti tiotropiu vidutinio sunkumo LOPL sergančius pacientus, iki tol negydytus kitais vaistais (inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais, ilgai veikiančiais beta agonistais, teofilinu ar anticholinerginiais vaistais), plaučių funkcijos blogėjimo greitis buvo mažesnis, pagerėjo klinikinė būklė [3]. Kadangi nustatyta, jog tiotropio grupėje plaučių funkcija ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė buvo geresnė nei kontrolinėje, gydymą rekomenduojama pradėti esant vidutinio sunkumo LOPL. Kiti klinikiniai tyrimai patvirtino šiuos rezultatus. R. W. Negro su bendradarbiais atliko retrospektyvų tyrimą: išanalizavo duomenis lengva, vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL sergančių pacientų, gydytų 18 µg tiotropiu vieną kartą per parą, ir pastebėjo, kad tiotropis veiksmingesnis, kai bronchų obstrukcija mažesnė. Buvo patvirtinta, kad anticholinerginiu vaistu tiotropiu naudinga gydyti ankstyvos stadijos LOPL sergančius pacientus [4]. Tyrimais įrodyta, kad gydymas ilgo veikimo anticholinerginiu vaistu tiotropiu suteikia papildomos naudos sergant vidutinio sunkumo LOPL, taigi rekomenduojama gydymą pradėti kuo anksčiau.

TIOTROPIS RESPIMAT

Klinikinių tyrimų ar analizių, skirtų palyginti tiotropio *Respimat* veiksmingumą su tiotropio *HandiHaler*, nėra daug. T. Voshaar ir bendradarbiai [5] lygino 5 bei 10 µg tiotropio *Respimat* poveikį su ipratropio ir placebo dviejuose identiškuose 12 savaičių trukmės tyrimuose. Šių tyrimų pagrindinis tikslas – įvertinti FEV₁ pokytį gydymo pabaigoje. Abiejuose tiotropio *Respimat* grupėse (5 ir 10 µg) ne tik FEV₁, bet ir kiti plaučių funkcijos rodikliai buvo geresni nei ipratropio bei placebo grupėse. Kitame tyrime [6], kuriame lygintas 5 ir 10 µg tiotropio *Respimat* veiksmingumas su placebo, siekta įvertinti FEV₁ pokytį, gyvenimo kokybę naudojant šv. Jurgio ligoninės klausimyną (angl. *St. George's Respiratory Questionnaire*,

SKIRKITE SPIRIVA®

LOPL palaikomajam gydymui,

kai simptomai keičia kasdieninį gyvenimą

GYVENIMAS NEGALI LAUKTI



SPIRIVA® vieną kartą per dieną†

- ▲ Dusulys sumažėja jau nuo pirmos dozės^{1*} ir ilgam laikui²
- ▲ Sumažėja LOPL paūmėjimų rizika^{3,5,**}
- ▲ Pagerėja gyvenimo kokybė^{4,5,**}

SPIRIVA®
(tiotropis)



Spiriva 18 mikrogramų inhaliaciniai milteliai, kietos kapsulės. Vienoje kapsulėje yra 22,5 mikrogramo tiotropio bromido monohidrato, atitinkančio 18 mikrogramų tiotropio. Tiotropio dozė, kurią įmanoma įkvėpti pro *HandiHaler*® inhaliatoriaus kandiklį, yra 10 mikrogramų. Pagalbinė medžiaga: laktozė monohidratas. **Farmakoterapinė grupė** - kiti vaistai nuo obstrukcinių kvėpavimo takų inhalacijoms, anticholinerginiai, ATC kodas - R03B B04. **Terapinės indikacijos.** Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) palaikomasis bronchus plečiantis gydymas, simptomų lengvinimas. **Dozavimas ir vartojimo metodas.** Rekomenduojama tiotropio bromido paros dozė yra viena Spiriva kapsulė. Jos turinys įkvėpiamas *HandiHaler*® inhaliatoriumi tokia pačiu paros metu. Tiotropio bromido kapsulės nuryti draudžiama. **Kontraindikacijos.** Tiotropio bromido inhaliacinių miltelių negalima vartoti žmonėms, kurie yra alergiški tiotropio bromidui, atropinui ar jo dariniams, pvz., ipratropiui, oksitropiui, arba pagalbinei preparato medžiagai laktozės monohidratui, kuriame yra pieno baltymų. **Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės.** Tiotropio bromidas, prasidėjusiam ūminiam bronchų spazmui šalinti, t. y. skubiai pagalbai, netinka. Dėl anticholinerginio aktyvumo ligonius, sergančius uždaro kampo glaukoma, prostatos hiperplazija ar šlapimo pūslės kaklelio obstrukcija, tiotropio bromidu reikia gydyti atsargiai. Jeigu yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas ≤ 50 ml/min.), tokius pacientus šiuo medikamentu galima gydyti tik nustačius, kad nauda viršys galimą riziką. Spiriva gydomus pacientus būtina įspėti, jog jie saugotųsi, kad tiotropio bromido miltelių nepatektų į akis. **Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika.** Tiotropio bromido

* Fizinio krūvio metu palyginta su placebo (pro,05)

**SPIRIVA® 18mcg *HandiHaler*® neturi įtakos plaučių funkcijos mažėjimo greičiui - kas buvo UPLIFT™ tyrimo pagrindiniu tikslu, tačiau ženkliai pagerina plaučių funkciją lyginant su placebo.

† Pateikti klinikiniai duomenys gauti vartojant SPIRIVA® 18mcg *HandiHaler*® vieną kartą per dieną.

inhaliacinių miltelių vartojant kartu su kitais medikamentais, kuriais paprastai gydoma LOPL, pvz., bronchus plečiančiais simpatikomimetikais, metilksantinais, geriamaisiais ar inhaliuojamaisiais steroidais, klinikinių sąveikos požymių nebuvo. **Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis.** Nėščias moteris Spiriva galima gydyti tik neabejotinai būtinu atveju, žindymo laikotarpiu Spiriva vartoti nerekomenduojama. **Nepageidaujamas poveikis.** Dažniausia nepageidaujama reakcija, kuri pasireiškė maždaug 4% pacientų, yra burnos džiovėjimas. Nedažnai gali pasireikšti galvos skausmas ir svaigulys, skonio pojūčio sutrikimas, daiktų matymas lyg per miglą, faringitas, disfonija, kosulys, odos išbėrimas, retai – nemiga, akispūdis padidėjimas, bronchų spazmas, tachikardija, kraujavimas iš nosies, pykinimas, burnos ir ryklės kandidozė, disfagija, dilgėlinė. Sunkus, anticholinerginį poveikį atitinkantis, nepageidaujamas poveikis yra glaukoma, vidurių užkietėjimas, žarnų obstrukcija, įskaitant paralyžinį nepraeinamumą, bei šlapimo susilaikymas. **Perdozavimas.** Didelės tiotropio bromido dozės gali sukelti anticholinerginio poveikio simptomus. **Pakuotė:** kartono dėžutė, kurioje yra *HandiHaler*® inhaliatorius ir 30 kapsulių (3 lizdinės plokštelės). **Rinkodaros teisės turėtojas.** Boehringer Ingelheim International GmbH, Vokietija. **Paskutinės peržiūros data.** 2011-09-15. Receptinis vaistinis preparatas.

Literatūra: 1. O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J.* 2004;23(6):832-840. 2. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2002;19(2):217-224. 3. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al; for the POET-COPD Investigators. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;364(12):1093-1103. 4. Tonnel AB, Perez T, Grosbois JM, Verkindre C, Bravo M-L, Brun M; for the TIPHON study group. Effect of tiotropium on health-related quality of life as a primary efficacy endpoint in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008;3(2):301-310. 5. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al; for the UPLIFT™ Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;9(15):1543-1554.

 **Boehringer
Ingelheim**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG Lietuvos filialas
Taikos pr. 141, LT - 51132 Kaunas, tel. (8 37) 473 199, faks. (8 37) 473 177
El. paštas: lietuva@boehringer-ingelheim.com
LT/SPI/105/2012

SGRQ), trumpalaikio dusulio indekso skalę 48 savaites bei LOPL paūmėjimus per metus. Abiejuose tiotropio *Respimat* grupėse (5 ir 10 µg) nustatytas reikšmingas efektas lyginant su placebo grupe, tačiau pacientams, gydytiems 10 µg tiotropio, dažniau pasireiškė anticholinerginis šalutinis poveikis.

Dar viename didelės apimties atsiktinių imčių placebo kontroliuojamame dvigubai aklame tyrime dalyvavo 3 991 LOPL sergantis pacientas ($FEV_1 < 60$ proc.) [7]. Jie 48 sav. gydyti tiotropio *Respimat* 5 µg vieną kartą per parą ir galėjo vartoti kitų inhaliuojamųjų vaistų, išskyrus anticholinerginius. Pagrindiniai tyrimo tikslai buvo pasiekti: statistiškai reikšmingai pagerėjo FEV_1 bei po gydymo pa ilgėjo laikas be LOPL paūmėjimo.

J. A. van Noord su bendradarbiais [8] palygino tiotropio, vartojamo pro *Respimat* ir *HandiHaler*, efektyvumą bei saugumą. Jie išanalizavo du panašius tyrimus ir palygino tiotropio *Respimat* 5 ir 10 µg grupes su tiotropio 18 µg *HandiHaler* bei placebo grupėmis. Pagrindinis tyrimo tikslas – palyginti FEV_1 pokyčius. Visose gydymo tiotropiu grupėse FEV_1 pagerėjo reikšmingai labiau nei placebo. 5 ir 10 µg tiotropio *Respimat* grupėse FEV_1 pokyčiai nesiskyrė, bet buvo statistiškai reikšmingai geresni nei tiotropio *HandiHaler* grupėje. II fazės klinikinio tyrimo, kuriame lygintas tiotropio *Respimat* 5 µg ir *HandiHaler* poveikis, rezultatai buvo panašūs, nors tyrimas mažesnės apimties ir trumpesnis [9].

TIOTROPIS IR KITI INHALIUOJAMIEJI VAISTAI

Tiotropis yra efektyvus ir vertingas inhaliuojamasis bronchodilatatorius, vartojamas palaikomajam gydymui tiek vienas, tiek kartu su ilgai veikiančiais beta agonistais ar inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais. Derinant tiotropį su inhaliuojamaisiais beta agonistais ir gliukokortikoidais, LOPL sergantiems pacientams suretėja paūmėjimai ir sumažėja hospitalizavimo dėl jų dažnumas. Be to, kai kuriais klinikiniais tyrimais buvo palygintas LOPL pacientų gydymo efektyvumas trimis vaistais, įskaitant tiotropiu, su gydymo deriniu be tiotropio [10]. Panašus funkcijos pagerėjimas nustatytas abiejuose tiriamųjų grupėse [11], kai 18 µg tiotropio vartota kartu su salmeteroliu/flutikazonu 50/250 µg, tuo tarpu kiti tyrimai rodo, kad gydant deriniais su tiotropiu LOPL paūmėjimų rizika ir skaičius sumažėjo labiau nei gydant salmeteroliu ir trumpo veikimo anticholinerginiu vaistu (ipratropiu). Pastebėta, kad tiotropis skatina $CD4(+)/CD8(+)$ Treg ląstelių ir slopina $CD25(+)$ T ląstelių aktyvumą, kurios yra svarbios LOPL patogenezėje [12].

IŠVADA

Hiperinfliacija, ribotas iškvepiamo oro srautas, bronchų obstrukcija yra pagrindiniai sergančių LOPL klinikiniai

tyrimų tikslai. Atsižvelgiant į tai, ilgo veikimo anticholinerginiai bronchus plečiantys vaistai turi būti pirmaeiliai gydant obstrukcines plaučių ligas. Naujas 5 µg tiotropio *Respimat* inhaliatorius užtikrina, kad tiotropis į plaučius patenka geriau nei naudojant *HandiHaler* (slėginį dozuo-tą inhaliatorių), todėl labiau pagerina plaučių funkcijos rodiklius, sumažina paūmėjimų skaičių ir pagerina gyvenimo kokybę.

TIOTROPIUM: WHAT CAME AFTER THE UPLIFT STUDY

NERINGA VAGULIENĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, tiotropium.

Summary. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive that restricts patients livesover time and is a major cause of death and disability throughout the world. Bronchodilators represent the maintenance therapeutic choise of COPD treatment. Tiotropium it an long-acting anticholinergic drug that is proved to be safe, effecient and simple to handle.

LITERATŪRA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf
2. Tashkin DP, Celli B, Senn S et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543-54.
3. Decramer M, celli B, Kesten S et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a pre-specified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171-8.
4. Dal Negro RW, Bonadiman L, Micheletto C et al. Changes of clinical outcomes and health care resources in moderate and in Severe COPD treated uniquely with tiotropium 18 mcg od for twenty-four months. *Pulm Pharmacol Ther* 2011; 24: 373-6.
5. Voshaar T, Lapidus R, Maleki-Yazdi R, et al. A randomized study of tiotropium *Respimat*® Soft Mist inhaler vs ipratropium pMDI in COPD. *Respir Med* 2008; 102: 32-41.
6. Bateman E, Singh D, Smith D et al. Efficacy and safety of tiotropium *Respimat*® SMI in COPD two 1-year randomized studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010; 5: 197-208.
7. Bateman ED, Tashkin D, Siafakas N et al. A one-year trial of tiotropium *Respimat*® plus usual therapy in COPD patients. *Respir Med* 2010;104:1460-72.
8. Van Noord JA, Cornelissen PJ, Aumann JL et al. The efficacy of tiotropium administered via *respimat* soft mist inhaler or *HandiHaler* in COPD patients. *Respir Med* 2009; 103: 22-9.
9. Ichinose M, Fujimoto T, Fukuchi Y. Tiotropium 5 microg via *Respimat* and 18 microg via *HandiHaler*: efficacy and safety in Japanese COPD patients. *Resp Med* 2010; 104: 228-36.
10. Karner C, Cates CJ. Combination inhaled steroid and long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 16: CD008532.
11. Bateman ED, van Dyk M, Sagriotis A. Comparable spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol plus fluticasone in patients with COPD: a pilot study. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 20-5.
12. Zhang J, Deng L, Xiong X et al. Effect of tiotropium bromide on expression of $CD(8)(+)/CD25(+)$ FoxP(3)(+) regulatory T cells in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2011; 31: 463-8.

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ir
Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos konferencijos

„Pulmonologija, alergologija ir klinikinė imunologija 2012“

mokslinės tezės

2012 m. gegužės 4 d.

Reaktyvių deguonies formų susidarymas periferinio kraujo ir skreplių neutrofiluose paūmėjus LOPL

Mindaugas Vaitkus¹, Simona Lavinskienė², Kristina Biekšienė¹, Jolanta Jeroch², Raimundas Sakalauskas¹

¹ LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika; ² LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinikos Pulmonologijos laboratorija

Sergant lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), lėtiniam kvėpavimo takų uždegimui įtakos gali turėti sustiprėjęs oksidacinis stresas. Vienos pagrindinių ląstelių, gaminančių reaktyvias deguonies formas (ROS), yra neutrofilai. Mokslininkų atliktos studijos rodo, kad, esant stabiliai LOPL, ROS susidarymas neutrofiluose intensyvesnis. Tačiau nėra aišku, kaip kinta ROS susidarymas paūmėjus LOPL.

Tikslas ir uždaviniai – įvertinti ROS susidarymą skreplių neutrofiluose paūmėjus LOPL.

Metodika. Ištirti 35 asmenys, sergantys LOPL, esant ligos paūmėjimui ir stabiliai eigai, bei 10 sveikų nerūkančių kontrolinės grupės asmenų. Neutrofilai išskirti naudojant aukšto tankio gradientą ir magnetinę separaciją. ROS susidarymui ląstelės aktyvintos skirtingomis forbol-miristato-acetato (PMA) (0,1; 0,3; 1; 3; 10; 30 nM) ir *S. aureus* bakterijų (0,7; 2; 6; 18; 56; 167 bakterijos/neutrofilui) koncentracijomis. ROS susidarymas neutrofiluose analizuotas tėkmės citometru (*FACSCalibur*) vertinant fluorescencijos intensyvumą.

Rezultatai. Spontaninis ROS susidarymas periferinio kraujo ir skreplių neutrofiluose buvo intensyvesnis paūmėjus LOPL, lyginant su stabilia ligos eiga (atitinkamai 29,7 ± 4,1 proc. ir 45,8 ± 3,8 proc., p < 0,05). ROS susidarymas neutrofiluose padidėjo visose tiriamųjų

grupėse ląsteles aktyvinant skirtingų koncentracijų PMA. Didžiausias ROS susidarymas stebėtas neutrofiluose, išskirtuose iš LOPL lignonų periferinio kraujo ir skreplių esant ligos paūmėjimui, ląsteles aktyvinant 30 nM PMA, lyginant su stabilia LOPL ir kontroline grupe (atitinkamai periferinio kraujo neutrofilai: 246 ± 19 - kartais lyginant su 162 ± 24,2 - kartais ir 118 ± 18 - kartais; skreplių neutrofilai: 450 ± 28 - kartais lyginant su 188 ± 19,2 - kartais ir 80 ± 11,5 - kartais, p = 0,01). Neutrofilus aktyvinant *S. aureus* bakterijomis intensyvesnis ROS susidarymas nustatytas esant paūmėjusiai LOPL, lyginant su stabilia LOPL ir kontroline grupe (atitinkamai periferinio kraujo neutrofilai: 68 ± 5,1 - kartais lyginant su 46 ± 3,8 - kartais ir 7 ± 3,8 - kartais; skreplių neutrofilai: 128,7 ± 6,1 - kartais lyginant su 82,9 ± 4,8 - kartais ir 24,8 ± 4,1 - kartais; p = 0,01).

LOPL paūmėjimo metu skreplių neutrofilai sintetina daugiau ROS nei periferinio kraujo neutrofilai aktyvinant PMA ir *S. aureus* bakterijomis (atitinkamai PMA: 450 ± 28 vs 246 ± 19 - kartais; *S. aureus*: 128,7 ± 6,1 ir 68 ± 5,1; p < 0,05).

Išvados. Intensyvesnis ROS susidarymas neutrofiluose nustatytas esant paūmėjusiai LOPL. Skreplių neutrofilai sintetina daugiau ROS lyginant su periferinio kraujo neutrofilais.

Reaktyvių deguonies formų susidarymas kraujo neutrofiluose prieš bronchų provokaciją *D. pteronyssinus* alergenu ir po jos sergant alergine astma

Simona Lavinskienė, Ieva Bajoriūnienė, Edita Gasiūnienė, Jolanta Jeroch, Kęstutis Malakauskas, Raimundas Sakalauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Neutrofilai yra vienos svarbiausių imuninių ląstelių, dalyvaujančių lėtinio uždegimo procese. Manoma, kad neutrofilai yra svarbūs ir alergeno sukeliama imuninei atsakai sergant alerginėmis kvėpavimo ligomis. Sergant nekontroliuojama astma bei esant astmos paūmėjimui, nustatoma padidėjusi kvėpavimo takų neutrofilija. Tačiau nėra gerai žinoma, kaip šios ląstelės atlieka savo funkcijas.

Tikslas – įvertinti reaktyvių deguonies formų susidarymą kraujo neutrofiluose prieš bronchų provokaciją *D. pteronyssinus* alergenu ir po jos sergant alergine astma.

Metodika. Ištirti 28 asmenys, sergantys alergine astma, ir 10 sveikų kontrolinės grupės asmenų. Visiems ligoniams buvo nustatytas įsijautrinimas namų dulkių erkių (*D. pteronyssinus*) alergenui. Bronchų provokacija atlikta naudojant skirtingų koncentracijų *D. pteronyssinus* tirpalus visiems tiriamiesiems asmenims. Neutrofilai iš periferinio kraujo buvo išskirti 24 val. prieš bei 7 val. ir 24 val. po provokacijos. ROS susidarymui įvertinti ląstelės aktyvintos skirtingomis *S. aureus* bakterijų koncentracijomis (0,7–167 bakt./neutrofilui), analizė atlikta

FACSCalibur tėkmės citometru.

Rezultatai. ROS susidarymas kraujo neutrofiluose 24 val. prieš provokaciją aktyvinant didžiausia *S. aureus* bakterijų koncentracija (167 bakt./neutrofilui) nustatytas intensyvesnis sergančių alergine astma grupėje, lyginant su sveikais asmenimis ($21,3 \pm 1,6$ kartai ir $9,5 \pm 2,5$ kartai, $p < 0,05$). Praėjus 7 val. po provokacijos, ROS susidarymas sergančių alergine astma kraujo neutrofiluose buvo nepakitęs, tačiau po provokacijos alergenu praėjus 24 val. ROS susidarymas aktyvinant 167 bakt./neutrofilui nustatytas intensyvesnis, lyginant su ROS susidarymu 24 val. prieš provokaciją ($30,1 \pm 3$ kartai vs $21,3 \pm 1,6$ kartai, $p < 0,05$). ROS susidarymo kraujo neutrofiluose pokyčių po bronchų provokacijos alergenu sveikų asmenų grupėje nenustatyta.

Išvada. ROS susidarymas kraujo neutrofiluose prieš provokaciją *D. pteronyssinus* alergenu nustatytas intensyvesnis sergančių alergine astma grupėje. Po provokacijos praėjus 24 val. nustatomas dar intensyvesnis ROS susidarymas sergančių alergine astma kraujo neutrofiluose.

Epidermio augimo veiksnio receptoriaus geno pažaidų predikcinė vertė sergant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu

Neringa Vagulienė¹, Marius Žemaitis¹, Astra Vitkauskienė², Skaidrius Miliauskas¹, Raimundas Sakalauskas¹

¹LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika, ²LSMU MA Laboratorinės medicinos klinika

Epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) geno mutacijos Europoje ir pasaulyje tiriamos prieš priimant sprendimą dėl nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) sisteminio gydymo. Tačiau EGFR geno mutacijų predikcinė vertė sergant NSLPV Lietuvoje nėra tirta.

Tikslas – nustatyti NSLPV sergančių ligonių EGFR geno mutacijų predikcinę vertę.

Metodika. 133 pacientams, kuriems nuo 2010 balandžio mėn. iki 2012 vasario mėn. nustatytas išplitęs NSLPV, atliktas navikinės medžiagos EGFR geno 19 ir 21 egzono sekvenavimas. Pacientai, kuriems nustatytas aktyvuojančios EGFR geno mutacijos, skirtas gydymas EGFR TKI, o kuriems nenustatytos – standartinė chemoterapija. 54 išplitusiu NSLPV sergantys ligoniai, kuriems netirta EGFR geno mutacija ir skirta standartinė

chemoterapija, įtraukti į kontrolinę grupę.

Rezultatai. EGFR geno mutacijos navikiniame plaučių audinyje nustatytos 18 pacientų (13,5 proc.): 30,3 proc. (10/33) moterų, 8,0 proc. (8/100) vyrams ($p < 0,05$); 5,9 proc. (5/84) rūkantiems, 10,0 proc. (2/20) buvusiems rūkantiems, 37,9 proc. (11/29) nerūkantiems ($p < 0,05$); 17,4 proc. (15/86) adenokarcinomos plaučių vėžio histologiniam tipui, 7,5 proc. (3/40) didelių ląstelių karcinomos plaučių vėžio histologiniam tipui ($p > 0,05$).

Bendras atsakas į gydymą pacientų, kuriems nustatytos EGFR geno mutacijos ir skirtas gydymas EGFR TKI, buvo 85,7 proc., pacientų, kuriems EGFR geno mutacijų nenustatyta ir skirta standartinė chemoterapija, – 32,9

proc., kontrolinės grupės pacientų – 31,5 proc. ($p < 0,05$). Laiko iki ligos progresavimo mediana pacientams, kuriems nenustatyta EGFR geno mutacijų, ir kontrolinės grupės pacientams buvo 5,6 mėn. (95 proc. PI nuo 4,3 iki 7,0 mėn.) ir 5,3 mėn. (95 proc. PI nuo 4,9 iki 5,7 mėn.), tuo tarpu pacientams, kuriems nustatytos EGFR geno mutacijos ir skirtas gydymas EGFR TKI, nebuvo pasiektas ($p < 0,05$).

Išvados. Pacientų, kuriems nustatytos EGFR geno mutacijos ir skirtas gydymas EGFR TKI, bendras atsakas į gydymą geresnis bei laikas iki ligos progreso buvo reikšmingai ilgesnis nei ligonių, gydytų standartinė chemoterapija.

2008–2012 m. LSMUL KK Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje gydytų cistinės fibrozės ligonių klinikinių duomenų analizė

Ieva Degutytė¹, Virginija Kalinauskaitė², Kęstutis Malakauskas²

¹ LSMU MA Medicinos fakultetas, ² LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Tikslas – išanalizuoti LSMUL KK Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje 2008-01-01–2012-04-01 laikotarpiu gydytų cistine fibroze (CF) sergančių pacientų klinikinius rodiklius.

Metodika. LSMUL KK Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje 2008-01-01–2012-04-01 laikotarpiu gydytų CF ligonių klinikiniai duomenys suvesti bei analizuoti specialia kompiuterine duomenų baze (CFdbase v. 2.33).

Rezultatai. Tiriamuoju laikotarpiu LSMUL KK Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje buvo stebimi ir gydomi 16 CF sergančių pacientų (7 moterys ir 9 vyrai). Jauniausias pacientas buvo 18 metų, vyriausias – 28 metų; amžiaus vidurkis – $23,1 \pm 3,6$ metų. Genetiniu tyrimu CF diagnozė patvirtinta 50 proc. asmenų, iš jų 75 proc. nustatyta *F508del* mutacija, dviem pacientams – *F508del* + reta *R668C* mutacija, susijusi su blogesne ligos prognoze. Kitiems asmenims diagnozė nustatyta remiantis klinikiniu vaizdu bei padidėjusia chloro koncentracija prakaitu. Nustatytas vidutinis CF paūmėjimų dažnumas vienam pacientui – 0,65 k. per metus, 63 proc. atvejų paūmėjimas gydytas stacionare. Dažniausiai paūmėjimai įvyko rudenį ir žiemą – po 31 proc., vasarą – 27 proc., pavasarį – 11 proc. Analizuojant bronchų sekreto pasėlių rezultatus (vertinta imtis – 15 pacientų, kuriems buvo atliekami mikrobiologiniai tyrimai), nustatytas toks pa-

togeninių sukėlėjų pasireiškimo dažnumas: meticilinui jautrus *Staphylococcus aureus* – 73,3 proc. (11 pacientų iš 15) (meticilinui atsparių *S. aureus* padermių nenustatyta), *Pseudomonas spp.* – 46,7 proc. (7/15), *Pseudomonas aeruginosa* – 40,0 proc. atvejų (6/15) („mukoidinio“ + „nemukoidinio“ fenotipo – 13,3 proc. (2/15), „nemukoidinio“ – 13,3 proc. (2/15), nediferencijuoto fenotipo – 33,3 proc. (5/15), o „mukoidinio“ – nerasta) ir *Pseudomonas fluorescens* – 20,0 proc. (3/15); *Klebsiella pneumoniae* – 26,7 proc. (4/15), *Serratia spp.* – 26,7 proc. (4/15), *Burkholderia cepacia* – 26,7 proc. (4/15), *Stenotrophomonas maltophilia* – 13,3 proc. (2/15), *Burkholderia gladioli* – 6,7 proc. (1/15), *Haemophilus influenzae* – 6,7 proc. (1/15), kiti patogenai – 33,3 proc. (5/15): *Candida albicans* – 13,3 proc. (2/15); *Candida parapsilosis* – 6,7 proc. (1/15), *Candida crusei* – 6,7 proc. (1/15), *E. coli* – 6,7 proc. (1/15), *Acinetobacter baumannii* – 6,7 proc. (1/15). Plaučių funkcija vertinta remiantis FEV₁ rodiklio reikšmėmis suskirsčius ligonius į keturias grupes: FEV₁ ≥ 90 proc. normos nustatytas 28,6 proc. tirtųjų asmenų, FEV₁ 70–89 proc. – 7,1 proc. pacientų; FEV₁ 40–69 proc. – 28,6 proc. pacientų; FEV₁ < 40 proc. – 35,1 proc. pacientų. Nustatyta ir FEV₁ vidutinė reikšmė skirtingose tirtųjų pacientų amžiaus grupėse: ≤ 20 m. – FEV₁ 68,5 ± 19,3 proc. normos (n = 5), 21–25 m. – FEV₁ 56,0 ± 12,5 proc. normos (n = 7), ≥ 26 m. – FEV₁ 29,7 ± 5,6

proc. normos ($n = 2$). Dvi pacientės mirė nesulaukusios plaučių transplantacijos dėl progresuojančio kvėpavimo nepakankamumo ir kvėpavimo takų infekcijos; dėl sunkios jų būklės plaučių funkcija netirta.

Išvados. Vidutinis CF ligonių amžiaus vidurkis buvo $23,1 \pm 3,6$ metų. Genetiškai CF diagnozė nustatyta 50 proc. pacientų. CF paūmėjimų dažnumas siekė 0,65 karto

vienam pacientui per metus. 62 proc. visų paūmėjimų įvyko šaltuoju metų laiku, 63 proc. atvejų paūmėjimas gydytas stacionare. Bronchų sekreto pasėliuose vyravo meticilinui jautrus *S. aureus* (73,3 proc.) ir *Pseudomonas spp.* (46,7 proc.). Pastebėtas su amžiumi susijęs FEV_1 reikšmės mažėjimas, esant mažiausioms FEV_1 reikšmėms vyriausio amžiaus grupėje (≥ 26 m.) – $29,7 \pm 5,6$ proc.

Vyrų ir moterų, sergančiųjų pozicine ir nepozicine obstrukcine miego apnėja, klinikinių ir polisomnografinių duomenų skirtumai

Monika Berniūnaitė, Skaidrius Miliauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Pagal apnėjų ir hipopnėjų indeksą (AHI) miegant ant nugaros ir ant šono OMA skiriama į pozicinę ir nepozicinę. Miego trukmė gulint ant nugaros gali turėti įtakos visos nakties AHI. OMA siejama su mieguistumu dieną, padidėjusia eismo įvykių rizika, metaboliniu sindromu ir kardiovaskulinėmis ligomis. Vyriškoji lytis yra OMA rizikos veiksnys, o moterims liga dažniau pasireiškia vyresniame amžiuje, tačiau kas predisponuoja pozicinę OMA, nėra aišku.

Tikslas – įvertinti vyrų ir moterų, sergančių pozicine ir nepozicine OMA klinikinių ir polisomnografinių duomenų skirtumus.

Metodika. Retrospektyviai išnagrinėti visų 2011 m. LSMU KK Pulmonologijos ir imunologijos klinikos Miego laboratorijoje tirtų pacientų duomenys. Į analizę įtraukti tik sergantys OMA. Pacientai, kurie polisomnografijos metu nemiegojo gulėdami ant šono, į analizę nebuvo įtraukti. Vertintas tiriamųjų amžius, antropometriniai duomenys (kūno masės indeksas (KMI), kaklo ir juosmens apimtys), mieguistumas pagal *Epworth* mieguistumo skalę (EMS), nakties polisomnografijos rodikliai (bendras AHI, AHI miegant ant nugaros ir ant šono, vidutinis kraujo įsotinimas deguonimi nakties metu ($NSpO_2$), desaturacijos indeksas (DI), sergamumas gretutinėmis ligomis: arterine hipertenzija (AH), išemine širdies liga (IŠL), širdies aritmijomis, lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), cukriniu diabetu (CD). Pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes pagal AHI santykį miegant ant nugaros ir ant šono: sergantys pozicine (polisomnografijos metu nustatytas AHI miegant ant nugaros buvo bent du kartus didesnis negu miegant ant šono) ir nepozicine OMA. Vyrų ir moterų duomenys buvo nagrinėti atskirai.

Duomenų statistinė analizė atlikta taikant *Chi* kvadrato, *Stjudento t* kriterijus. Pasirinktas reikšmingumo lygmuo $p < 0,05$.

Rezultatai. Iš 217 pacientų kriterijus atitiko 155 tiriamieji, 43 moterys (27,7 proc.) ir 112 vyrų (72,3 proc.). Nepozicinė OMA nustatyta 70 vyrų ir 23 moterims. Sergančiųjų nepozicine OMA moterų bendras AHI buvo $36,05 \pm 31,45/\text{val.}$, o pozicine – $17,28 \pm 7,81/\text{val.}$ ($p < 0,05$), vyrų bendras AHI – atitinkamai $52,67 \pm 32,99/\text{val.}$ ir $20,87 \pm 19,26/\text{val.}$ ($p < 0,01$). Nepozicine OMA sergančių vyrų $NSpO_2$ buvo mažesnis nei sergančių pozicine (atitinkamai $89,74 \pm 6,83$ proc. ir $94,86 \pm 1,34$ proc., $p < 0,01$), o moterų $NSpO_2$ nesiskyrė tarp grupių (atitinkamai $91,87 \pm 5,3$ proc. ir $93,15 \pm 3,68$ proc., $p > 0,05$). Sergančių nepozicine OMA moterų desaturacijos indeksas buvo $33,87 \pm 30,62/\text{val.}$, o pozicine – $22,84 \pm 16,63/\text{val.}$ ($p > 0,05$), nepozicine OMA sergančių vyrų desaturacijos indeksas buvo didesnis negu sergančių pozicine (atitinkamai $52,37 \pm 30,72/\text{val.}$ ir $23,71 \pm 25,35/\text{val.}$, $p < 0,01$).

Nepozicine ir pozicine OMA sergančių moterų (atitinkamai $57,3 \pm 9,14$ m. ir $59,35 \pm 8,19$ m., $p > 0,05$) ir vyrų (atitinkamai $49,51 \pm 12,21$ m. ir $45,55 \pm 12,1$ m., $p > 0,05$) amžiaus vidurkiai reikšmingai nesiskyrė. Nepozicine ir pozicine OMA sergančių moterų KMI nesiskyrė (atitinkamai $35,79 \pm 7,1$ kg/m^2 ir $32,75 \pm 6,35$ kg/m^2 , $p > 0,05$), o vyrų, sergančių nepozicine OMA, KMI buvo didesnis už kitos grupės (atitinkamai $36,28 \pm 7,58$ kg/m^2 ir $29,16 \pm 3,77$ kg/m^2 , $p < 0,01$). Nepozicine OMA sergančių vyrų kaklo ir juosmens apimtys buvo didesnės nei sergančių pozicine, o moterų grupėje šių skirtumų nebuvo. Nepozicine ir pozicine

OMA sergančių moterų mieguistumas nesiskyrė (EMS atitinkamai $8,45 \pm 5,51$ ir $7,76 \pm 4,48$, $p > 0,05$), o nepozicine OMA sergantys vyrai buvo labiau mieguisti nei sergantys pozicine (EMS atitinkamai $11,8 \pm 5,4$ ir $8,05 \pm 4,25$, $p < 0,01$).

Nepozicine ir pozicine OMA sergančios moterys vienodai dažnai sirgo CD, AH, IŠL ir širdies aritmijomis, o LOPL nebuvo nustatyta nė vienai iš tiriamųjų. Nepozicine ir pozicine OMA sergantys vyrai vienodai dažnai sirgo CD (atitinkamai 15,7 proc. ir 4,8 proc., $p > 0,05$), IŠL (atitinkamai 24,3 proc. ir 11,9 proc., $p > 0,05$) ir LOPL (atitinkamai 4,3 proc. ir 0 proc., $p > 0,05$), tačiau nepozicine OMA sergantys vyrai dažniau sirgo AH (atitinkamai 57,1 proc. ir 21,4 proc., $p < 0,01$) ir širdies aritmijomis (atitinkamai 14,3 proc. ir 0 proc., $p < 0,05$).

Išvados:

- Pozicine ir nepozicine OMA sergančių moterų AHI, NSpO₂ ir DI nesiskyrė, o vyrų, sergančių nepozicine OMA, AHI ir DI buvo didesni ir NSpO₂ mažesnis lyginant su pozicine.
- Sergančių pozicine ir nepozicine OMA vyrų ir moterų amžius nesiskyrė. Vyrams, sergantiems nepozicine OMA, nustatyti didesni KMI, kaklo ir juosmens apimtys, jie buvo labiau mieguisti negu sergantys pozicine OMA. Moterų KMI, kaklo ir juosmens apimtys bei mieguistumas reikšmingai nesiskyrė.
- Pozicine ir nepozicine OMA sergantys vyrai vienodai dažnai sirgo CD, IŠL ir LOPL, o AH ir aritmijos dažnesnės sergant nepozicine OMA, lyginant su pozicine. Tarp pozicine ir nepozicine OMA sergančių moterų CD, AH, IŠL paplitimas nesiskyrė.

Obstrukcinė miego apnėja sergančių ligonių kraujo neutrofilų apoptozė ir reaktyviųjų deguonies formų susidarymas priklausomai nuo kūno masės indekso

Guoda Pilkauskaitė, Skaidrius Miliauskas, Simona Lavinskienė, Raimundas Sakalauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Obstrukcinė miego apnėja (OMA) pasireiškia kvėpavimo pauzėmis miego metu, kurios yra lydimos hipoksijos ir reoksigenacijos ciklą, vadinamą intermituojančia hipoksija. Manoma, kad intermituojanti hipoksija skatina reaktyviųjų deguonies formų (ROS) susidarymą bei veikia kitas neutrofilų funkcijas. Iki šiol nėra tiksliai žinomas nutukimo vaidmuo ląstelių funkcijų pokyčiams sergant OMA.

Tikslas – nustatyti OMA sergančių asmenų kraujo neutrofilų apoptozės ir ROS susidarymo skirtumus priklausomai nuo ligos sunkumo ir kūno masės indekso (KMI).

Metodika. Į tyrimą įtraukta 40 vyrų, kuriems nakties polisomnografija buvo patvirtinta OMA. Visi tiriamieji nesirgo jokiais kitomis ligomis tyrimo metu, nerūkė ir spirometrijos būdu buvo nustatyta normali plaučių funkcija. Išmatavus ūgį ir svorį buvo paskaičiuotas KMI. Kraujo mėginiai paimti ryte po diagnostinės polisomnografijos. Neutrofilai buvo išskirti naudojant aukšto tankio centrifugavimą. ROS susidarymas nustatytas panaudojant dihidrorodaminą-123 ir tėkmės citometru išmatuojant vidutinį fluorescencinį intensyvumą (MFI). Apoptozinių

ląstelių procentas buvo įvertintas tėkmės citometru po 15 minučių inkubacijos naudojant aneksiną V. Pagal AHI ir KMI tiriamieji buvo suskirstyti į grupes: AHI < 30 ir KMI < 30, AHI ≥ 30 ir KMI < 30, AHI < 30 ir KMI ≥ 30, AHI ≥ 30 ir KMI ≥ 30. Duomenų statistinė analizė atlikta naudojant neparimetrinius statistinius kriterijus. Pasirinktas reikšmingumo lygmuo $p < 0,05$.

Rezultatai. Pacientų amžius ($43,3 \pm 10,9$ metų) visose keturiose grupėse nesiskyrė. Tiriamųjų KMI nesiskyrė AHI < 30 ir AHI ≥ 30 grupėse. Neutrofilų ROS susidarymas buvo intensyvesnis AHI ≥ 30 ir KMI < 30 grupėje nei AHI < 30 ir KMI < 30 (MFI $143,3 \pm 39,9$ ir $31,8 \pm 8,37$, $p < 0,05$) bei AHI ≥ 30 ir KMI ≥ 30 grupėje nei AHI < 30 ir KMI ≥ 30 (MFI $88,7 \pm 18,9$ ir $21,3 \pm 6,0$, $p < 0,05$). ROS susidarymo intensyvumas nesiskyrė to paties OMA sunkumo, bet skirtingo KMI grupėse. Statistiškai reikšmingų neutrofilų apoptozės skirtumų tarp keturių tiriamųjų grupių nebuvo.

Išvados. Neutrofilų ROS susidarymas buvo intensyvesnis sergant sunkia OMA lyginant su lengva ir vidutinio sunkumo liga, bet nesiskyrė to paties ligos sunkumo ir skirtingo KMI grupėse. Neutrofilų apoptozė nesiskyrė.

Vitamino D koncentracijos pokyčiai sergant alergine ir nealergine astma

Edita Gasiūnienė, Živilė Balčiūnaitė, Simona Lavinskienė, Raimundas Sakalauskas, Brigita Šitkauskienė
LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Vitaminas D žmogaus organizme svarbus ne tik užtikrinant mineralinių medžiagų gamybą, bet ir reguliuojant imuninį atsaką. Susintetintas odoje arba patekęs su maistu, vitaminas D turi įtakos daugeliui organizmo sistemų: skeleto raumenų, endokrinei, širdies ir kraujagyslių, nervų bei imuninei. Dėl poveikio imuniniam atsakui, vitaminas D yra svarbus alerginių ligų patogenezėje, ir manoma, kad jo koncentracijos serume sumažėjimas gali lemti sunkesnes alergines reakcijas.

Tikslas – ištirti vitamino D (1,25[OH]D) koncentraciją astma sergančių asmenų serume bei palyginti su sveikų asmenų tyrimo rezultatais; įvertinti galimą ryšį tarp vitamino D koncentracijos ir eozinofilų kiekio kraujyje ir indukuotuose skrepliuose.

Metodika. Į tyrimą įtraukti 32 pacientai, sergantys astma, kuri diagnozuota pagal GINA kriterijus. Įsijautrinimas alergenams vertintas atliekant odos dūrio mėginius su 8 dažniausiais aplinkos alergenais. Tiriamieji suskirstyti į grupes: sergantys alergine astma ($n = 18$), nealergine

astma ($n = 14$), kontrolinę grupę sudarė sveiki asmenys ($n = 10$). 1,25[OH]D koncentracija serume tirta ELISA naudojant standartinius rinkinius (IDS, Jungtinė Karalystė). Eozinofilų kiekis kraujyje ir indukuotuose skrepliuose vertintas pagal standartinius morfologinius kriterijus, dažant ląsteles May-Grunwald-Giemsu metodu.

Rezultatai. 1,25[OH]D koncentracija astma sergančių pacientų serume buvo mažesnė nei sveikų asmenų grupėje ($66,9 \pm 21,5$ pmol/l ir $134,5 \pm 20,1$ pmol/l, $p < 0,05$). Lyginant alergine ir nealergine astma sergančių pacientų vitamino D koncentracijos tyrimo duomenis reikšmingo skirtumo tarp grupių nenustatyta (atitinkamai $81,1 \pm 21,5$ ir $52,8 \pm 20,5$). Nustatyta sąsaja tarp vitamino D koncentracijos ir eozinofilų kiekio indukuotuose skrepliuose ($r = -0,72$, $p < 0,05$) bei kraujyje ($r = -0,54$, $p < 0,05$).

Išvados. Vitamino D kiekis astma sergančių asmenų serume yra mažesnis nei sveikų asmenų. Remiantis šio tyrimo duomenimis, galima teigti, kad vitaminas D yra svarbus astmos patogenezėje.

Transbronchinės plaučių audinio biopsijos galimybės diagnozuojant plaučių ligas

Gintarė Vasiukonytė, Mindaugas Vaitkus, Raimundas Sakalauskas
LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Bronchoskopija – vienas svarbiausių ir reikšmingiausių kvėpavimo takų ir plaučių tyrimo metodų. Radiologiniu tyrimu nustatius plaučių priešinio difuzinius pokyčius, diseminaciją ar periferinius lokalius darinius, atliekama transbronchinė plaučių audinio biopsija (TBPAB), kontroliuojama rentgenų.

Tikslas – įvertinti transbronchinės plaučių audinio biopsijos galimybes diagnozuojant plaučių ligas.

Uždaviniai: 1) įvertinti vėžinės ligos tikimybę priklausomai nuo krūtinės ląstos organų kompiuterinės tomografijos (KT), darinių dydžio; 2) įvertinti TBPAB tyrimo diagnostinį jautrumą.

Metodika. Retrospektyviai išanalizuotos 75 pacientų ligos istorijos, kuriems 2010 metais sausio–gruodžio

mėnesiais LSMUL KK Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje buvo atliktos TBPAB. Įvertintas tiriamųjų pasiskirstymas pagal amžių, lytį, vėžinės ligos tikimybę (pagal *Bayesian Analysis*), išanalizuoti KT, TBPAB tyrimų atsakymai. Statistinei analizei naudota IBM® SPSS® Statistics 20.0 programa. Duomenų analizė apskaičiuota aprašomąja statistika (vidurkis, dažnumas \pm standartinis nuokrypis). Kintamųjų dydžių vienas nuo kito priklausomybei įvertinti naudotas *Crosstab* įvertinimas. Koreliacijos vertintos pagal Spearman'o koreliacijos koeficientą.

Rezultatai. Ištirti 75 pacientai, kuriems 2010 metais sausio–gruodžio mėnesiais buvo atlikta TBPAB (22,7 proc. moterys ($n = 17/75$) ir 77,3 proc. vyrai ($n = 58/75$)). Pacientų bendras amžiaus vidurkis buvo $65,8 \pm 12,4$ metai.

Iš visų tirtų pacientų rūkantys sudarė 82,7 proc. (n = 62), nerūkantys – 17,3 proc. (n = 13).

Visiems pacientams prieš numatomą atlikti TBPAB buvo atlikta KT. KT 33,3 proc. pacientų (n = 25) pakitimai plaučiuose nustatyti dešinėje viršutinėje skiltyje, 29,3 proc. – kairėje viršutinėje skiltyje (n = 22) ir 17,3 proc. pacientų (n = 13) pokyčiai pastebėti abiejuose plaučiuose. 66,7 proc. pacientų (n = 50) pakitimų plaučiuose dydis buvo didesnis nei 3,0 cm; 13,3 proc. pacientų (n = 10) – 2,1–3,0 cm; 12,0 proc. pacientų (n = 9) – 1,1–2,0 cm ir 8,0 proc. pacientų (n = 6) – 0–1,0 cm.

Apskaičiuota vėžinės ligos tikimybė priklauso nuo KT tyrimo metu rasto darinio dydžio (r = 0,88; p = 0,001): kai pakitimų plaučiuose dydis buvo tarp 0 ir 1,0 cm yra labai maža (66,67 proc. atvejų), tarp 1,1 ir 2,0 cm – maža (55,6 proc. atvejų), tarp 2,1 ir 3,0 cm – maža ir vidutinė (atitinkamai po 40,0 proc. atvejų), didesnis nei 3,0 cm – didelė (90,0 proc. atvejų).

Iš visų (n = 75) pirmą kartą atliktų TBPAB histologinis atsakymas buvo informatyvus 46,7 proc. (n = 35). Išanalizavus bronchoskopijos duomenis, 32 proc. pacientų (n = 24) TBPAB atlikta iš antrojo segmento (S2), 21,3 proc. (n = 16) – iš trečiojo segmento (S3), 12,0 proc. (n = 9) iš šeštojo segmento (S6). S2 bronche atliktos TBPAB histologinis informatyvumas buvo 45,8 proc. (n = 11), S3 bronche – 43,7 proc. (n = 7), S6 bronche – informatyvios 77,8 proc. (n = 7). Informatyvus citologinio tyrimo atsakymas gautas 94,3 proc. atvejų (33/35), kuriems histologinis tyrimas buvo informatyvus. Plaučio vėžys nustatytas 74,3 proc. (26/35 atvejai), uždegimas – 14,3 proc. (5/35 atvejai), sarkoidozė – 5,7 proc. (2/35 atvejai).

Dėl neinformatyvaus histologinio atsakymo 40 pacientų buvo pakartotinai atlikta TBPAB. Histologinis atsakymas buvo informatyvus 52,5 proc. pacientų (n = 21). Vertinant gautus histologinius informatyvius atsakymus, 76,2 proc. (16/21 atvejai) pacientų nustatyta plaučio vėžio diagnozė, sarkoidozė – 9,5 proc. (2/21 atvejai), uždegimas – 4,8 proc. (1/21 atvejai), intersticinės plaučių ligos – 9,5 proc. (2/21 atvejai).

Aštuoniolikai pacientų, kuriems pakartotinė TBPAB buvo neinformatyvi, galutinė diagnozė nustatyta operacijos metu, vienam pacientui – endobronchiniu ultragarsiniu tyrimu.

Plaučio vėžys diagnozuotas 76 proc. (36/47) pacientų, kurių krūtinės ląstos organų KT darinio dydis buvo didesnis nei 3 cm.

Komplikacijų atliekant šią procedūrą nebuvo.

Išvados:

1. Nustatyta tiesioginė vėžinės ligos tikimybė (r = 0,88; p = 0,001) priklausomai nuo darinio dydžio kompiuterinėje tomogramoje.
2. TBPAB atsakymas buvo informatyvus net 75 proc. pacientų.

LITERATŪRA

1. Hautmann H, Henke MO, Bitterling H. High diagnostic yield from transbronchial biopsy of solitary pulmonary nodules using low-dose CT-guidance. *Respirology* 2010 May; 15(4): 677-82.
2. Leef JL, III, Klein JS. The solitary pulmonary nodule. *Radiol Clin North Am* 2002 Jan; 40(1): 123-43, ix.
3. Rittirak W, Sompradeekul S. Diagnostic yield of fluoroscopy-guided transbronchial lung biopsy in non-endobronchial lung lesion. *J Med Assoc Thai* 2007 Nov; 90 Suppl 2: 68-73.

Alerginė astma sergančių ligonių periferinio kraujo Th17 kiekio ir IL-17 koncentracijos pokyčiai išsivysčius vėlyvajai bronchų obstrukcijai po provokacijos alergenu

Ieva Bajoriūnienė, Simona Lavinskiene, Edita Gasiūnienė, Kęstutis Malakauskas, Raimundas Sakalauskas
LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Ankstyvoji ir vėlyvoji alerginio uždegimo fazės po alergeno įkvėpimo yra lėtinio kvėpavimo takų uždegimo sergant alergine astma išsivystymo pagrindas.

Tikslas – ištirti periferinio kraujo 17 tipo T limfocitų pagalbininkų (Th17) kiekio ir interleukino (IL)-17 koncentracijos serume pokyčius sergant alergine astma po provokacijos *Dermatophagoides pteronyssinus* (*D. pteronyssinus*) alergenu, įvertinti jų galimą įtaką vėlyvosios fazės alerginio kvėpavimo takų uždegimo vystymuisi.

Metodika. Iširti 48 asmenys nuo 21 iki 50 metų (amžiaus vidurkis – 33 ± 4 metai): 28 sergantys alergine astma

ir 20 sveikų kontrolinės grupės asmenų. Įsijautrinimas *D. pteronyssinus* alergenui patvirtintas teigiamais odos dūrio mėginiais (*Stallergenes S. A.*, Prancūzija). Visiems tiriamiesiems asmenims atlikta bronchų provokacija naudojant 0,1 IR/ml, 1,0 IR/ml ir 10 IR/ml koncentracijos *D. pteronyssinus* alergeno tirpalus (*Stallergenes S. A.*, Prancūzija). Pagal bronchų provokacijos rezultatus, sergantys alergine astma suskirstyti į 2 pogrupius: pirmąjį sudarė asmenys, kuriems išsivystė tik ankstyvoji bronchų obstrukcija (n = 16), o antrąjį – kuriems, be ankstyvosios, išsivystė ir vėlyvoji bronchų obstrukcija (n = 12). Periferinis kraujas

tirtas 24 val. prieš provokaciją bei 7 ir 24 val. po jos. IL-17 koncentracija serume nustatyta imunofermeninės analizės metodu ELISA (*BioSource S.A.*, Belgija). Th17 kiekis

periferiniame kraujyje tirtas tėkmės citometrijos metodu. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant SPSS/W 17.0 programinį paketą.

Rezultatai

Požymis	24 val. prieš provokaciją	7 val. po provokacijos	24 val. po provokacijos
Th17 (proc.)			
Sergantys alergine astma	1,23 ± 0,32 *	1,26 ± 0,24 *	1,85 ± 0,36 *
Ankstyvoji bronchų obstrukcija Vėlyvoji bronchų obstrukcija	1,40 ± 0,37 *	2,11 ± 0,50 *	2,90 ± 0,48 *#†
Sveiki asmenys	0,49 ± 0,14	0,55 ± 0,19	0,42 ± 0,11
IL-17 (pg/ml)			
Sergantys alergine astma	4,73 ± 0,50*	6,47 ± 0,53*	10,70 ± 1,00*#
Ankstyvoji bronchų obstrukcija Vėlyvoji bronchų obstrukcija	4,33 ± 0,67*	7,66 ± 0,71*†	13,22 ± 1,99*†#
Sveiki asmenys	1,32 ± 0,21	1,58 ± 0,36	2,09 ± 0,39

Rezultatai pateikti: vidurkis ± vidurkio standartinė paklaida; * $p < 0,05$, palyginti su sveikais asmenimis; # $p < 0,05$, palyginti su pradiniais duomenimis; † $p < 0,05$, palyginti su sergančiais alergine astma, kuriems išsivystė tik ankstyvoji bronchų obstrukcija.

Išvados. Th17 kiekio periferiniame kraujyje ir IL-17 koncentracijos serume padidėjimas nustatytas visiems alergine astma sergantiems asmenims, ypač

jis ryškus praėjus 24 val. po provokacijos tiems asmenims, kuriems išsivystė vėlyvoji bronchų obstrukcija.

Insulino sukelta vėlyvoji alerginė reakcija

Tomas Slomskis, Ieva Bajoriūnienė, Edita Gasiūnienė, Brigita Šitkauskienė
LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Aktualumas. Insulinas, kaip ir daugelis kitų vaistų, dažniausiai sukelia greitojo tipo (IgE sąlygotas) alergines reakcijas, retesniais atvejais – imuninių kompleksų, lėtojo tipo alergines reakcijas. Dažnai sunku nustatyti, kas sukelia alerginę reakciją: pats insulinas ar jo gamyboje naudojami priedai: cinkas, protaminas, kresolis, trometamolis, fenolis. Pastaruoju metu pradėjus gydyti rekombinantiniu žmogaus insulinu, alerginių reakcijų dažnumas ženkliai sumažėjo ir svyruoja nuo 0,3 iki 3 proc. Įsijautrinimas insulinui, kaip ir kitiems vaistams, įprastai nustatomas atliekant alerginius odos mėginius.

Klinikinis atvejis. 73 metų moteriai, nustačius 2 tipo cukrinį diabetą, gydymui buvo skirti geriamieji glikemiją mažinantys vaistai: gliklazido 120 mg/d., metformino 500 mg 3 k./d. Esant nepakankamai glikemijos kontrolei, pradėtas gydymas insulinu lispro (*Humalog*[®]) ir dvifaziu insulinu: insulinu lispro ir insulinu lispro protaminu (*Humalog Mix*[®]). Preparato injekcijos vietoje po 24 valandų pastebėtas odos paraudimas, infiltracija, niežulys. Siekiant nustatyti įsijautrinimą minėtiems preparatams, atlikti odos dūrio mėginiai, kurie buvo neigiami; įodiniai mėginiai su minėtais preparatais, vertinant po 15 min., – neigiami,

tačiau po 24 val. injekcijos vietoje buvo paraudimas, pūkšlės, makulopapulinio pobūdžio išbėrimo elementai, atsirado niežėjimas. Siekiant parinkti gydymui tinkamą insulino preparatą, atlikti odos dūrio mėginiai su kitais insulino preparatais: ins. glarginu (*Lantus*[®]), ins. humanum solubile (*Apidra*[®]), ins. lispro (*Humalog-Basal*[®]), ins. detemiru (*Levemir*[®]), ins. aspartum (*Novo Mix 30*[®]), ins. aspartas (*Novorapid*[®]), ins. lispro mix (*Humalog Mix 25*[®]), ins. lispro (*Humalog*[®]), ins. isophanu (*Protaphan*[®]), buvo neigiami; įodiniai mėginiai, vertinant po 15 po min., taip pat neigiami, tačiau po 24 val. injekcijos vietoje atsirado anksčiau minėtų simptomų.

Kadangi gydyti insulinu buvo negalima dėl nustatytos alergijos daugeliui insulino preparatų, parinkti šie preparatai: metiglinido darinys repaglinidas (*Novo Norm*[®]) ir biguanidų grupės vaistas metforminas (*Metforal*[®]). Jais gydant, glikemija koreguota, šalutinių reakcijų nepastebėta.

Išvados. Sergančiai 2 tipo cukriniu diabetu pacientei nustatyta vėlyvoji alerginė reakcija į daugelį insulino preparatų. Šis klinikinis atvejis rodo, kad tiriant įsijautrinimą insulinui būtina vertinti ne tik ankstyvasias, bet ir galimas vėlyvasias reakcijas.

Alerginių ligų formavimosi genetiniai ir molekuliniai mechanizmai Lietuvos naujagimių kohortoje (*ALERGEMOL*)

Rūta Dubakienė, Aurelija Žvirbliene, Indre Sležaitė, Dalia Vaicekauskaitė

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Vilniaus universiteto Biotechnologijos universitetas

Tikslas – remiantis naujagimių kohortos tyrimais, įvertinti kai kurias genetinio fenotipo bei genetinės ligos sąsajas vystantis alerginėms ligoms.

Metodika. Tyrimai atlikti vykdant Lietuvos nacionalinę lėtinių neinfekcinių ligų programą. Lietuvos alergiškų naujagimių kohorta (n = 1558) sudaryta vykdant ES 6 BP *EuroPrevall* projektą. Remiantis anketinės apklausos duomenimis, tolesnio detalaus tyrimo buvo pakviesti vaikai, kuriems įtarti kvėpavimo sutrikimai ir astma. Tokių vaikų kohortoje buvo 85. Atvyko – 67. Po apklausos ir klinikinio tyrimo tiriamieji buvo suskirstyti į 2 grupes: sergantys alergine astma (n = 33) ir nesergantys šia liga, bet turintys kvėpavimo sutrikimo simptomų, daugiausia virusinės kilmės (n = 34). Tiriamosios grupės amžiaus vidurkis – 5,8 m., kontrolinės – 5,7 m. Specifiniai IgE, IgG4, IgA klasės antikūnai prieš kiaušinio ir namų dulkių erkės *Dermaphagoides pteronyssinus* alergeną bei ECP tirti *ImmunoCAP* aparatu (*Phadia*). Odos dūrio mėginiai atlikti su 20 komercinių ALK (Danija) firmos alergenų. Imuninių molekulinų žymenų (citokinų) matavimai IFA metodu kraujo vienbranduolių ląstelių kultūrose: IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, IL-17 imuninių ląstelių žymenų matavimai tėkmės citometrija: CD14, CD203C, CD289, CD3, CD4, IL-17. Taip pat atlikti genų polimorfizmo tyrimai: CD14, filagrinas (FLG), FcεRI, IL13.

Rezultatai ir išvados. Kompleksiškai ištirti kai kurie klinikiniai, imuniniai ir genetiniai veiksniai, galimai susiję su alerginių ligų vystymusi Lietuvoje. Tyrimai atlikti Lietuvos naujagimių kohortoje (n = 1558). Gautas 1341 kohortos dalyvio sutikimas dalyvauti projekte. Nustatyta, kad kohortoje vyrauja odos alerginės ligos. Astma diagnozuo-

ta 1,8 proc. kohortos dalyvių. Ištyrus įsijautrinimą maisto ir aplinkos alergenams Lietuvos naujagimių kohortoje, nustatyta, kad astma sergančių vaikų grupėje statistiškai reikšmingai dažnesnis įsijautrinimas iš maisto alergenų – vištos kiaušinio alergenai, o iš įkvėpjamųjų – namų dulkių erkės *D. pteronyssinus* alergenai. Specifinių IgE, IgG4 ir IgA tyrimai parodė, kad įsijautrinimas kiaušinio ir namų dulkių erkės alergenams yra nevienareikšmis, todėl reikia tolesnių kohortos tyrimų. Padidėję specifinių IgG4 antikūnų titrai prieš DerP1 alergeną tiek tiriamojoje, tiek kontrolinėje grupėse gali būti laikomi vėlesnio alerginės astmos išsivystymo predikciniu imuniniu žymeniu. Ištyrus įvairius imuninius molekulinus rodiklius, nustatyta, kad sergančių astma vaikų kraujyje statistiškai reikšmingai padidėja ląstelių, turinčių CD14 žymenį, populiacija. Šis rodiklis gali būti laikomas alerginio uždegimo žymeniu. Ištyrus vieno nukleotido polimorfizmą pasirinktų genų sekose sveikų ir alergija sergančių vaikų grupėse, nustatyta, kad CD14 geno SNP rs2569190 A/A genotipas statistiškai reikšmingai dažnesnis kontrolinėje grupėje, lyginant su tiriamųjų grupe (p < 0,05). Nustatyti statistiškai reikšmingi IL-13 SNP genotipų dažnumo skirtumai tarp tiriamosios ir kontrolinės grupės. Imuninių ir genetinių tyrimų rezultatai patvirtina CD14 svarbą alerginio uždegimo atveju. Genetinių tyrimų rezultatai patvirtina, kad CD14 ir IL-13 genų polimorfizmas gali būti svarbus atopijos rizikos veiksnys Lietuvos populiacijoje.

Projekte sutelkus klinikinių alergologų, imunologų ir molekulinės biologijos specialistų pastangas gauta naujų duomenų apie alerginių ligų vystymosi rizikos veiksnius, būdingus Lietuvos populiacijai.

PSMA-6 geno vieno nukleotido polimorfizmo tyrimas sergant astma

Živilė Balčiūnaitė^{1,2}, Edita Gasiūnienė¹, Astra Vitkauskienė², Brigita Šitkauskienė¹, Raimundas Sakalauskas¹

¹LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika, ²LSMU MA Laboratorinės medicinos klinika

Astma yra lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, kuria sergamumas didėja visame pasaulyje, o ligą predisponuojantys veiksniai nėra gerai ištirti.

Proteosomos yra fermentų kompleksai, kurie atlieka svarbų vaidmenį baltymų, kontroliuojančių transkripcijos

dažnumą, ląstelės ciklą ir apoptozę, degradacijoje. Pastaraisiais metais daugėja tyrimų, kuriais vertinama proteosomų reikšmė astmos patogenezėje bei jas koduojančių genų sąsaja su šia liga.

Tikslas – nustatyti vieno nukleotido polimorfizmą

PSMA6 gene (-110 ir -8 vietose) sergančių alergine ir nealergine astma grupėse bei palyginti su sveikų asmenų tyrimo duomenimis.

Metodika. Tyrime dalyvavo 60 alergine astma (AA) sergančių asmenų, 22 – nealergine astma (NA) ir 34 sveiki (SA) asmenys. DNR iš tiriamųjų periferinio kraujo išskirta naudojant *Qiagen DNA blood mini kit* rinkinį pagal gamintojo pateiktą protokolą. Vieno nukleotido polimorfizmas -110 C > A nustatytas naudojant alelio sekai specifinių pradmenų metodą, o -8 C > G – restrikcijos fragmentų ilgio analizę.

Rezultatai. Nukleotido polimorfizmas -8 C > A nustatytas NA grupėje 27,3 proc. tiriamųjų ir 13,3 proc. AA grupės tiriamųjų, o -110 C > G nukleotido pokyčio dažnumas AA grupėje buvo 40 proc., NA grupėje – 27,3 proc., tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo tarp tirtųjų grupių nebuvo.

Alelių polimorfizmo tyrimo duomenys sergančių astma ir kontrolinėje grupėse taip pat reikšmingai nesiskyrė.

Išvados. PSMA-6 geno vieno nukleotido polimorfizmai -110 C > A ir -8 C > G nustatyti tiek sergantiems alergine ir nealergine astma, tiek ir sveikiems asmenims.

Prenataliniai tyrimai ir vaikų sveikatos ypatumai motinų požiūriu

Giedrė Pečiulytė, Danielius Serapinas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Tikslas – įvertinti amniocentezės įtaką vaikų kvėpavimo sistemos ir miego ypatumams.

Metodika. Anketomis apklaustos 97 moterys, iš kurių penkiasdešimčiai 2005–2010 m. buvo atliktas genetinės amniocentezės tyrimas. Apklausus mamas, buvo vertinta ir lyginta ūminių viršutinių kvėpavimo takų infekcijų kartojimasis per metus, astmos, miego apnėjos simptomų pasireiškimas, miego kokybė vaikų, kurių mamoms buvo atliktas genetinės amniocentezės tyrimas ir kurių nebuvo.

Duomenys analizuoti skaičiuojant χ^2 suderinamumo kriterijų, naudojant statistinę SPSS 15.0 programą. Pasirinktas statistinio reikšmingumo lygmuo $p < 0,05$.

Rezultatai. Tirti 97 pacientai. I grupę (mamoms buvo atliktas amniocentezės tyrimas) sudarė 50 vaikų (28 berniukai (56 proc.), 22 mergaitės (44 proc.), vidutinis amžius – $2,8 \pm 0,8$), antrą grupę (mamoms nebuvo atliktas

amniocentezės tyrimas) – 47 vaikai (20 berniukai (42,5 proc.) ir 27 mergaitės (57,5 proc.), vidutinis amžius – $3,5 \pm 1,23$).

I grupėje astma sirgo 7 vaikai (14 proc.), II grupėje – 1 vaikas (2,1 proc.), $p = 0,060$.

I grupėje ūminėmis viršutinių kvėpavimo takų infekcinėmis ligomis daugiau nei 3 k. per metus sirgo 30 vaikų (60 proc.), II – 26 vaikai (55,3 proc.), $p = 0,641$.

I grupėje knarkimas pasireiškė 20 vaikų (40 proc.), o II – 14 vaikų (29,80 proc.), $p = 0,292$.

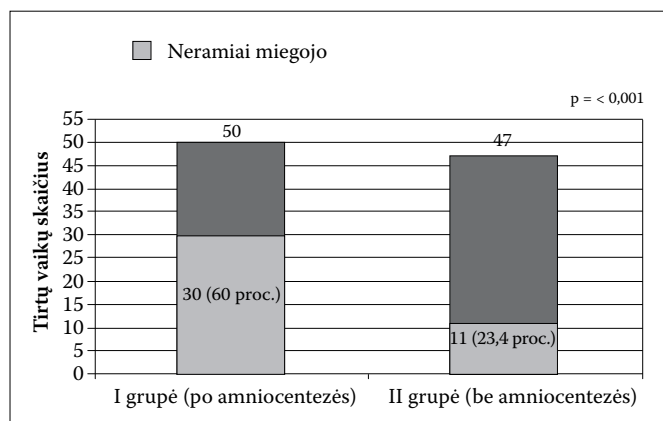
I grupėje kvėpavimo sustojimo epizodai miego metu pasireiškė 10 vaikų (20 proc.), o II – 8 vaikams (17 proc.), $p = 0,706$.

I grupėje miego sutrikimai pasireiškė 30 vaikų (60 proc.), o II grupėje – 11 vaikų (23,4 proc.), $p = 0,000$ (pav.).

Amniocentezės grupėje sergamumas astma, ūminėmis viršutinių kvėpavimo takų infekcinėmis ligomis bei knarkimas ir kvėpavimo sustojimo epizodų pasireiškimas reikšmingai tarp lyčių nesiskyrė.

Išvados:

1. Vaikų, kurių mamoms nėštumo metu buvo atliktas amniocentezės tyrimas, ir vaikams, kurių mamoms nebuvo atliktas šis tyrimas, sergamumas astma, ūminėmis viršutinių kvėpavimo takų infekcinėmis ligomis, knarkimo ir kvėpavimo sustojimo epizodų miego metu dažnumas statistiškai reikšmingai nesiskyrė.
2. Moterys, kurioms nėštumo metu buvo atliktas genetinės amniocentezės tyrimas, atsakydamos į klausimą apie vaiko miegą, dažniau minėjo, kad jų vaikams pasireiškė miego sutrikimai, lyginant su vaikais, kurių mamoms nėštumo metu nebuvo atliktas šis tyrimas.



Pav. Miego sutrikimų pasireiškimas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse