

Turinys

AKTUALIJOS

Sudarytos naujos plaučių embolijos gydymo ir profilaktikos rekomendacijos	2
Šiomet atnaujintos plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos	5

PULMONOLOGIJA

Plaučių vėžio spindulinio gydymo galimybės ir perspektyvos	8
Mažų vaikų ūminių kvėpavimo takų infekcijų gydymo ypatumai ambulatorinėje praktikoje	11
Darbo aplinkos veiksnių poveikio sveikatai ekspertizė pulmonologijoje	15
Trachėjos patologija: skubioji chirurginė pagalba pulmonologijoje	18
Psichoneuroimunologijos reikšmė šiuolaikinei medicinai	21

ALERGOLOGIJA IR IMUNOLOGIJA

Vaikų astmos ambulatorinio gydymo problemos ir ypatumai	25
Kada įtarti pirminį imunodeficitą	29

MOKSLINĖS TEZĖS

Konferencija „Pulmonologija, alergologija ir klinikinė imunologija 2013“	32
--	----

FARMAKOTERAPIJA

Smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčių svarba nustatant astmos fenotipus	42
Indakaterolis – greitai ir itin ilgai veikiantis beta 2 agonistas lėtinei obstrukcinei plaučių ligai gydyti	46
Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos gydymas gliukokortikoido ir ilgai veikiančio beta 2 agonisto sudėtiniais preparatais. PATHOS tyrimo duomenys	50
<i>Dymista</i> [®] – naujas vaistas alerginiam rinitui gydyti	56

Vyriausiasis redaktorius
Raimundas Sakalauskas, dr. prof.

Atsakomoji redaktorė
Brigita Šitkauskienė, dr. prof.

Redaktorė
Rūta Nutautienė

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

Kalbos redaktorė
Rita Kliopmanienė
rita@efarmacija.lt

Leidyba, dizainas
Dovilė Levišauskienė
dovile@efarmacija.lt

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

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

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

Leidėjas
UAB „Medicinos spaudos namai“[®]

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

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

Sudarytos naujos plaučių embolijos gydymo ir profilaktikos rekomendacijos



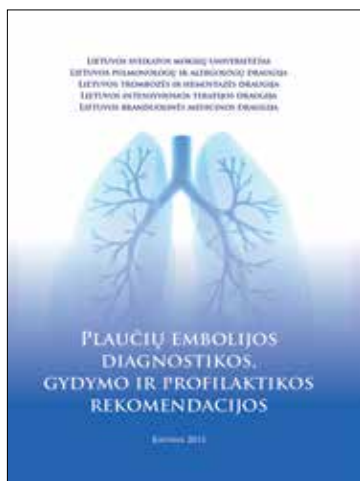
Plaučių embolija (PE) – didžiulė šiuolaikinės medicinos problema. Staiga atsiradusi plaučių arterijos šakų okliuzija gali sąlygoti ūminį, gyvybei grėsmingą, bet potencialiai grįžtamą dešiniojo skilvelio nepakankamumą. Vien JAV per metus nuo PE miršta apie 600 tūkst. žmonių. Taikant adekvatų gydymą krešėjimo sistemą veikiančiais vaistais, didžioji dalis pacientų po įvykusios plaučių embolijos visiškai pasveiksta. Tačiau ne iki galo ištirpdytas trombas gali sąlygoti ilgalaikes komplikacijas: plautinę hipertenziją ar nesinormalizuojančią plaučių kraujotaką, kas labai ženkliai padidina sergamumą. Diagnozę nustatyti gana sunku, dalis atvejų lieka neatpažinti. Visa tai sąlygojo būtinybę išleisti naujas PE diagnostikai, gydymui ir profilaktikai skirtas rekomendacijas. Apie šių gairių atnaujinimą ir svarbą diagnozuojant bei gydant PE kalbamės su atnaujintų gairių redaktoriumi LSMU Pulmonologijos ir imunologijos klinikos **profesoriumi Skaidriumi Miliausku**.

Kas paskatino sudaryti naujas PE embolijos ir gydymo gaires?

Pastaraisiais metais daugelyje pasaulio šalių iš esmės pasikeitė PE diagnostikos ir gydymo algoritmai. Sukurti saugesni ir patogesni vartoti naujieji geriamieji antikoaguliantai, kurie efektyvumu nenusileidžia anksčiau į klinikinę praktiką įdiegtiems ir vartojamiems vaistams. Iki šiol Lietuvoje tarp įvairių specialybių gydytojų nemažai painiavos sukeldavo PE diagnozės formulavimas bei skir-

tingų diagnostinių terminų vartojimas. Visa tai sąlygojo būtinybę išleisti naujas PE diagnostikai, gydymui ir profilaktikai skirtas rekomendacijas.

O šiaip dirbant klinikinį darbą didelėje daugiaprofilinėje ligoninėje pastebėjome, kad per pastaruosius dešimt metų gerokai padaugėjo ligonių, kuriems buvo diagnozuota plaučių embolija ir į pulmonologijos ir alergologijos skyrių jie stacionarizuoti jau diagnozę nustačius skubiosios pagalbos skyriuje. Tai yra labai gerai. Pagerėjusią PE diagnostiką lemia ne tik labiau prieinami diagnostikos tyrimai, bet ir šios ligos rizikos veiksnių vertinimo pokyčiai.



Naujos plaučių embolijos diagnostikos, gydymo ir profilaktikos rekomendacijos

Diagnostikai palengvinti bei optimaliai gydymo taktikai numatyti sukurtos ir išleistos naujos PE diagnostikos, gydymo ir profilaktikos rekomendacijos. Plačiau jas galima peržvelgti interneto puslapyje <http://www.pulmoalerg.lt/leidiniai.htm>

Autoriai dėkoja visiems, pateikusiems vertingų pastabų ir pasiūlymų sudarant leidinį, ir tikisi, kad šios rekomendacijos atliks savo vaidmenį ir padės veiksmingiau diagnozuoti bei gydyti plaučių embolija sergančius pacientus.

Klinikinėje praktikoje vis dar mažai naudojami įvairūs PE rizikos vertinimo klausimynai. Kokia Jūsų nuomonė apie juos?

Klinikinis objektyvus ligonio tyrimas įtariant PE būtinas ir svarbus diagnostikos metodas. Kiekvienas gydytojas, remdamasis asmenine patirtimi, anamnezės ir objektyvaus tyrimo duomenimis, atlikęs rutininius (pirmos eilės) tyrimus (EKG, krūtinės ląstos rentgenogramą, o jeigu įtariamas kvėpavimo nepakankamumas, arterinio kraujo dujų tyrimą), įvertina PE klinikinę tikimybę (PE tikėtina arba PE mažai tikėtina). Ambulatorinėmis sąlygomis, skubiosios pagalbos skyriuose visais atvejais klinikinę PE tikimybę siūlome vertinti naudojantis Velso klausimynu. Galima naudoti ir kitus patvirtintus klausimynus (pvz., modifikuotą Ženevos). Klausimynai yra paprasti, lengvai naudojami. Pagal Velso klausimyno balų sumą PE klinikinė tikimybė vertinama taip: PE tikėtina arba PE mažai tikėtina. Tinka tik ambulatoriniams ligoniams. Apibendrinant galima teigti, kad atskiri klinikiniai požymiai ir rutininiai diagnostiniai tyrimai leidžia įtarti diagnozę ir pradėti gydymą antikoagulantais. Tačiau reikia nepamiršti, kad vėliau PE diagnozė turi būti patvirtinta arba atmesta kitais tyrimais. Esant tikėtina PE, gydymas turi būti pradėtas nedelsiant.

Kada reikia įtarti PE ir atlikti visus diagnostinius tyrimus?

PE klinikinė išraiška gali būti labai įvairi: nuo besimptomės ligos iki staigos mirties. Kaip ir giliųjų venų trombozė (GVT), PE negali būti diagnozuojama remiantis tik klinikiniais duomenimis, nes simptomai ir požymiai nėra pakankamai specifiški ir jautrūs. Įtariant PE iš turimų klinikinių duomenų, labai svarbu teisingai interpretuoti tyrimų rezultatus ir pasirinkti tolesnę diagnostikos taktiką. Visiems ligoniams atliekami rutininiai diagnostiniai instrumentiniai tyrimai (krūtinės ląstos rentgenograma, elektrokardiograma (EKG), arterinio kraujo dujų tyrimas įtariant kvėpavimo funkcijos nepakankamumą) negali nei patvirtinti, nei paneigti PE diagnozės.

Didelės rizikos PE – gyvybei grėsminga būklė. Dažniausiai tokioje klinikinėje situacijoje atliekant diferencinę diagnostiką PE reikia atskirti nuo kardiogeninio šoko, ūminės vožtuvų disfunkcijos, širdies tamponados, aortos atsiskuksniavimo ir kt. Rekomenduojama skubi krūtinės ląstos KT, jei ligonio būklė sunki – echokardiografija prie ligonio lovos. Echokardiografija gali atskleisti netiesioginius ūminės plautinės hipertenzijos požymius ar dešiniojo skilvelio perkrovą, jei hemodinamiką sutrikdė ūminė PE (kartais transtorakalinės echokardiografijos metu galima pamatyti trombus dešiniojoje širdyje). Esant nestabiliai ligonio būklei, PE diagnozė gali būti patvirtinama remiantis vien tik netiesioginiais PE echokardiografiniais požymiais.

Įtariant nedidelės (vidutinės arba mažos) rizikos PE, diagnozuojant remiamasi:

- Anamnezės ir objektyvaus tyrimo duomenimis;
- Rutininiais diagnostiniais tyrimais (EKG, arterinio kraujo dujų tyrimu, krūtinės ląstos rentgenograma);
- Klinikinės tikimybės įvertinimu (PE tikėtina ir PE mažai tikėtina);
- D-dimero tyrimu ambulatoriniams ligoniams esant mažai tikėtina PE.

Pokalbio pradžioje teigėte, kad iki šiol Lietuvoje tarp įvairių specialybių gydytojų nemažai painiavos sukeldavo PE diagnozės formulavimas bei skirtingų diagnostinių terminų vartojimas. Pakomentuokite šį teiginį.

Kad būtų išvengta painiavos formuluojant PE diagnozę, reikia nesinaudoti iki dabar buvusia PE klasifikacija, pagal kurią buvo diagnozuojama masyvi, submasyvi (su dešiniojo skilvelio perkrova be šoko) ir smulkiųjų plaučių arterijos šakų (nemasyvi arba mikro) trombinė embolija. Formuluodami diagnozę pagal šią klasifikaciją, įvairių specialybių gydytojai ją suvokdavo skirtingai, pavyzdžiui: masyvią PE gydytojai diagnozuodavo esant šokui arba hipotenzijai, o gydytojai radiologai – esant masyviems arba dauginiams plaučių arterijų trombiniams embolams, nustatytiems krūtinės ląstos kompiuterine tomografija.

Dabar PE diagnozė formuluojama atsižvelgiant ir į ankstyvos mirties nuo PE riziką. Jeigu embolija yra trombinė, diagnozėje to papildomai rašyti nereikia. Nurodoma, ar PE yra didelės ar nedidelės rizikos. Pavyzdžiui: *embolia pulmonalis, periculum majus; embolia pulmonalis, periculum non magnum ir kt.*

Kas naujo gydant PE bei taikant antrinę profilaktiką?

Po PE epizodo gydymas netiesioginio veikimo antikoagulantais (NVA) arba mažos molekulinės masės hepariniais (MMMh), arba geriamuoju Xa faktoriaus inhibitoriumi rivaroksabanu turi būti tęsiamas toliau, kad ligonis būtų apsaugotas nuo mirtinos ir nemirtinos VTE kartojimosi. Dažniausiai vartoti skiriama NVA, išskyrus onkologine liga sergančius pacientus, nėščiąsias, jiems geriau skirti MMMh. NVA dozuojami taip, kad TNS būtų palaikomas tarp 2,0 ir 3,0 arba protrombino indeksas su SPA – 15–25 proc. Antrinės profilaktikos trukmė konkrečiam ligoniui priklauso nuo VTE kartojimosi ir kraujavimo rizikos. Didelio kraujavimo rizikos veiksniai yra šie: vyresnis amžius, ypač nuo 75 metų; buvęs kraujavimas iš virškinimo trakto, ypač esant nuolatinei kraujavimo priežastčiai; neembolinės kilmės insultas, lėtinė inkstų arba kepenų liga; kartu vartojami antiagregantai (reikėtų vengti, jeigu įmanoma); kitos svarbios ūminės ar lėtinės ligos; bloga gydymo antikoagulantais kontrolė. Gydymo NVA trūkumas – būtinybė nuolat tikrinti TNS.

Daugeliu atvejų antrinės profilaktikos tęsti ilgiau kaip tris mėnesius neprireikia.

Dėkojame už pokalbį.
Kalbėjosi R. Nutautienė

Šiomet atnaujintos plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos

Marius Žemaitis

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika



Plaučių vėžys – viena labiausiai paplitusių ir didžiausių mirtingumą sukeliančių onkologinių ligų pasaulyje. 2008 m. nustatyta 1,607 mln. naujų plaučių vėžio atvejų (1,092 mln. vyrų ir 0,515 mln. moterų), tai sudaro 12,8 proc. visų piktybinių navikų atvejų (vyrų grupėje – 16,5 proc.). 55 proc. visų naujų šios ligos atvejų pastaruoju metu diagnozuojama besivystančiose šalyse. Didžiausias vyrų sergamumas šia liga registruojamas Centrinės Rytų bei Pietų Europos šalyse, Šiaurės Amerikoje bei Rytų Azijoje, moterų – Šiaurės Amerikoje.

2007 m., siekiant pagerinti pagalbą plaučių vėžiu sergantiems ligoniams bei suartinti specialistų požiūrį į šios ligos diagnostikos ir gydymo standartus, LSMU Pulmonologijos ir imunologijos klinikos iniciatyva buvo sudarytos, o 2011 m. atnaujintos ir išleistos „Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos“. Per praėjusį laikotarpį įvyko nemažai svarbių permainų suvokiant šią ligą, priimta naujos redakcijos plaučių vėžio TNM klasifikacija, patobulinta gydymo taktika, aprobuota ir įteisinta taikinių terapija, pristatytas naujas diagnostikos tyrimas – pozitronų emisijos tomografija (PET) ir kt. Taigi ankstesnes rekomendacijas ir vėl būtina atnaujinti atspindint svarbiausias ir prigyjusias naujoves. Todėl 2013 m. atnaujintos „Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos“, kurias plačiau galima peržvelgti interneto puslapyje <http://www.pulmoalerg.lt/leidiniai.htm>

PLAUČIŲ VĖŽIO DIAGNOSTIKOS NAUJIENOS

Atnaujintose „Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijose“ plačiai aptariamas LSMUL Kauno klinikose įdiegtas naujas diagnostikos metodas – pozitronų emisijos tomografija su kompiuterine tomografija (PET-KT).

Šis tyrimas atliekamas nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio išplitimui įvertinti prieš planuojamą radikalų gydymą, ligos atkryčiui nustatyti po taikyto gydymo, kai kompiuterinė tomografija nepakankamai informatyvi, ar pavieniam (solitariniam) 1–3 cm dydžio dariniui plautyje įvertinti esant vidutinei (5–60 proc.) piktybiškumo tikimybei.

PET-KT tyrimas atliekamas Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro nustatyta tvarka. Siuntime turi

būti įrašyta diagnozė, PET-KT tyrimo tikslas, nurodoma gliukozės koncentracija plazmoje ir jos nustatymo data, paskutinių 2 savaičių laikotarpiu atliktos intervencinės procedūros, biopsijos ir kt., chirurginės operacijos, paciento kūne esantys protezai ir kiti svetimkūniai, alergija, gretutinės ligos (inkstų funkcijos nepakankamumas, širdies funkcijos nepakankamumas, miokardo infarktas, insultas, kepenų funkcijos nepakankamumas, uždegimo ligos, pvz.: tuberkuliozė, sarkoidozė, reumatoidinis poliartritas, ūminės kvėpavimo takų infekcijos ir kt., cukrinis diabetas, įgimtos ligos, psichikos ligos), uždarų patalpų baime (klastrofofija), paciento vartojami vaistai, įvertinama, ar pacientas galės vykdyti paliepiamus ir ramiai išgulėti procedūros metu (20–45 min.) virš galvos ištiestomis rankomis.

Plačiai pradėta kalbėti ir apie molekulinį tyrimų svarbą parenkant gydymo taktiką. Nustatyta, kad molekulinės pažaidos tiesiogiai susijusios su plaučių kancerogeneze, jos gali daryti įtaką klinikinei ligos eigai, lemti gydymo veiksmingumą. Epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor, EGFR*) geno aktyvuojančiosios mutacijos (baltosios rasės žmonių grupėje šių mutacijų pasireiškimo dažnumas siekia 10 proc.) susijusios su klinikiu EGFR tirozino kinazių inhibitorių veiksmingumu, o anaplatinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės (angl. *anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase, ALK*) geno translokacija (pažaidos dažnumas – 5 proc.) – su klinikiu ALK tirozino kinazės inhibitoriaus veiksmingumu. Dėl EGFR geno mutacijų ir ALK geno translokacijų rekomenduojama ištirti ligonius, sergančius lokaliai išplitusiu (kai negalimas lokalus radikalus gydymas) ar metastazavusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kai numatomas gydymas EGFR tirozino kinazių inhibitoriais (erlotinibu, gefitinibu ir afatinibu, kai šis bus registruotas) ar ALK tirozino kinazės inhibitoriumi (krizotinibu). Pacientų atranka molekuliniam tyrimams priklauso nuo plaučių vėžio histologinio tipo ir atliktos procedūros. Radikaliai rezekavus plaučių naviką operacijos metu rekomenduojama tirti adenokarcinoma ar naviku, turinčiu adenokarcinomos komponentą (pvz., adenoskvamozine karcinoma), sergančius ligonius bei nerekomenduojama tirti plokščiųjų ląstelių karcinoma, smulkiųjų ląstelių karcinoma ar didelių ląstelių karcinoma sergančius ligonius. Smulkiųjų biopsijų metu rekomenduojama tirti adenokarcinoma ar naviku, turinčiu adenokarcinomos komponentą, sergančius ligonius. Jei smulkiųjų biopsijų metu nustatoma plokščiųjų ląstelių karcinoma, didelių ląstelių karcinoma, nesmulkiųjų ląstelių karcinoma ar smulkiųjų ląstelių karcinoma, rekomenduojama tirti ligonius dėl EGFR mutacijų ar ALK translokacijų tais atvejais, kai papildomi imunohistocheminiai tyrimai nustato adenokarcinomos komponentui būdingus imunohistocheminius požymius ar lieka nesmulkiųjų ląstelių karcinomos, nepatiksintos kitaip, diagnozė.

Plaučių vėžio metastazių ištyrimas dėl EGFR geno mutacijų ar ALK geno translokacijų yra lygiavertis pirminio plaučių naviko ištyrimui. Jei nustatyti keli pirminiai plaučių navikai, kiekvienas pirminis navikas gali būti tiriamas atskirai dėl EGFR geno mutacijų ar ALK geno translokacijų, tačiau nerekomenduojama tirti kelių to paties naviko sričių. Rekomenduojamas EGFR geno mutacijų ar ALK geno translokacijų tyrimo laikas 5 darbo dienas, maksimalus – 10 darbo dienų.

Plačiau atkreipiamas dėmesys ir pavienių ar dauginių darinių plaučiuose diagnostiką. Pavienis (solitarinis) darinys plautyje apibrėžiamas taip: tai pavienis, sferinis, gerai apribotas, apsuptas normalaus plaučių audinio besimptomis radiologinis židiny, kurio dydis – 3 cm ar mažiau, nesukeliantis atelektazės, šaknų limfadenopatijos ar pleurito. Dariniai skiriami į solidinius bei subsolidinius (dariniai su „matinio stiklo“ požymiu ir dariniai su „matinio stiklo“ po-

žymiu bei solidiniu komponentu). Tikimybė, kad solidinis darinys mažesnis nei 8–10 mm, bus piktybinis yra nedidelė, todėl tokie dariniai išskiriami į atskirą darinių grupę. Darinio dydžiu laikomas darinio ilgosios ir trumposios ašies vidurkis. Darinio didėjimo ar tankėjimo (subsolidinių darinių) atvejais reikia morfologinio patikslinimo. Darinio (išskyrus darinius su „matinio stiklo“ požymiu), kuris yra stabilus du ir daugiau metų arba turi nepiktybinės kalcifikacijos požymių, toliau stebėti nereikia.

Pavienių (solitarinių) ir dauginių darinių plaučiuose diagnostika, kad pacientas būtų optimaliai ir standartizuotai ištirtas, vykdoma daugiadisciplinės komandos, į kurią įeina gydytojas pulmonologas, gydytojas radiologas, esant reikalui, gydytojas krūtinės ląstos chirurgas.

GYDYMO NAUJIENOS

Nustačius plaučių vėžio diagnozę, ištyrus predikcinius bei prognozinis molekulinis genetinius žymenis (EGFR geno mutacija, ALK geno translokacija), įvertinus navikinio proceso išplitimą bei ligonio būklę nedelsiant turi būti pradėtas plaučių vėžio gydymas. Rekomenduojama, kad smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atveju nuo pirminės morfologinės diagnozės iki gydymo pradžios turi praeiti ne daugiau kaip 2 savaitės, nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atveju – ne daugiau kaip 1 mėnuo.

Kokią plaučių vėžio gydymo taktiką taikyti, turi būti sprendžiama daugiadisciplinio aptarimo metu, o gydymas taikomas tose gydymo įstaigose, kuriose užtikrinamas reikiamas visų daugiadisciplinės komandos narių dalyvavimas, kompleksinis plaučių vėžio sergančių ligonių ištyrimas (įskaitant ir predikcinių bei prognozinis molekulinis genetinių žymenų nustatymo galimybę) bei gydymas (chirurginis, spindulinis gydymas, chemoterapija, invazinių pulmonologinių procedūrų galimybė). Plaučių vėžio gydymas priklauso nuo:

1. Naviko histologinio tipo (plokščiųjų ląstelių karcinoma, adenokarcinoma, didelių ląstelių karcinoma, smulkiųjų ląstelių karcinoma).
2. Naviko išplitimo (TNM klasifikacija, stadija).
3. Ligonio funkcinės būklės, kardiopulmoninės sistemos funkcijos, ypač planuojant chirurginį ar radikalus spindulinį (chemospindulinį) gydymą, gretutinių ligų, kūno masės sumažėjimo bei kitų prognozinis veiksnių.
4. Predikcinių ir prognozinis molekulinis genetinių veiksnių (EGFR geno aktyvuojančios mutacijos, ALK geno translokacijos).

Esant blogai ligonio funkcinėi būklei (3 ar 4 balai pagal ECOG), sunkioms gretutinėms ligoms, ryškiam kūno masės sumažėjimui, blogiems plaučių funkcijos rodikliams dažniausiai tenka apsiriboti geriausia palaikomąja priežiūra (angl. *best supportive care*). Tačiau kai kuriais nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atvejais galimas gydymas taikinių terapija ar smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atvejais – chemoterapija net esant blogai paciento funkcinėi būklei.

Vis plačiau kalbama apie taikinių terapija sergant plaučių vėžiu. Taikinių terapija atrinktiems pacientams pailgina gyvenimo trukmę, atitolina ligos progresavimą, geriau toleruojama, palyginti su standartine chemoterapija. Priimant sprendimą dėl plaučių vėžio chemoterapijos ir (ar) taikinių terapijos, būtina įvertinti prognozinis ir predikcinius veiksnis.

Nustačius aktyvuojančią EGFR geno mutaciją, rekomenduojamas pirmos eilės gydymas tirozino kinazės inhibitoriais (erlotinibu, gefitinibu ir po registracijos afatinibu). Jei aktyvuojanti EGFR mutacija nustatoma jau taikant pirmos eilės standartinę chemoterapiją, rekomenduojama ją nutraukti ir tęsti gydymą tirozino kinazės inhibitoriais (erlotinibu, gefitinibu, afatinibu). Jei aktyvuojančios EGFR geno mutacijos nenustatoma ar tyrimas neatliktas, rekomenduojama pasirinkti vieną iš variantų: 1) bevacizumabas ir chemoterapija platinos preparatų (cisplatina ar karboplatina) pagrindu (nesant kontraindikacijų gydyti bevacizumabu); 2) cisplatina ir pemetreksedas (neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys); 3) chemoterapija platinos preparatų (cisplatina ar karboplatina) pagrindu. Nustačius plokščiųjų ląstelių plaučių vėžį rekomenduojama chemoterapija platinos preparatų pagrindu. Chemoterapija platinos preparatu (cisplatina ar karboplatina) ir vienu iš trečios kartos antinavikinių vaistų (gemcitabino, docetakselio, paklitakselio, vinorelbino) lemia ilgesnę gyvenimo trukmę, palyginti su chemoterapija platinos preparatu ir antros kartos antinavikiniu vaistu (pvz., etopozidu). Cisplatinos ir pemetreksedo derinys yra efektyvesnis ir saugesnis gydant neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančius ligonius. Chemoterapijos schemas, neturinčios platinos preparatų, galėtų būti gydymo alternatyva, kai negalima skirti platinos preparatų, tačiau radiologinis atsakas ir galimai išgyvenamumas yra mažesni. Nustačius nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio progresavimą taikant pirmos eilės chemoterapiją, rekomenduojama skirti antros eilės chemoterapiją docetakseliu, pemetreksedu (neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys), gefitinibu (nustačius aktyvuojančią EGFR geno mutaciją), erlotinibu, krizotinibu (nustačius ALK geno translokaciją) ar chemoterapija platinos preparatų pagrindu (jei pirmos eilės gydymui skirta tirozino kinazės inhibitorių). Jei po pirmos eilės gydymo nustatomas atsakas ar stabili liga, galimi du variantai: 1) tęstinis palaikomasis (angl. *continuation maintenance*) arba keistinis palaikomasis (angl. *switch maintenance*) antinavikinis gydymas arba 2) stebėjimas ir antros eilės gydymas nustačius nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio progresavimą. Tęstiniam palaikomajam antinavikiniam gydymui rekomenduojamas bevacizumabas ar pemetreksedas (neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys), keistiniam palaikomajam – pemetreksedas (neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys) ar erlotinibas (nustačius stabilią ligą po pirmos eilės gydymo).

Neišplitusiam smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui gydyti rekomenduojamas cisplatinos ir etopozido derinys yra veiksmingesnis už ciklofosfamido, doksorubicino ir vinkristino derinį. Cisplatiną pakeisti karboplatina galima tik tuo atveju, jei yra kontraindikacijų vartoti cisplatiną ar ji netoleruojama. Cisplatinos ir etopozido derinį galima skirti kartu su spinduliniu gydymu. Esant išplitusiam smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui, rekomenduojama skirti cisplatiną ir etopozidą, nes, metaanalizių duomenimis, ši schema yra efektyvesnė už chemoterapijos schemas be cisplatinos. Esant smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atkryčiui ar progresavimui, kai lignonio funkcinė būklė gera, tolesnė chemoterapija priklauso nuo atsako į pirmos eilės chemoterapiją, lignonio funkcinės būklės bei laiko iki atkryčio ar progresavimo. Jei taikant pirmos eilės chemoterapiją atsako nebuvo, o atkrytis ar progresavimas nustatytas skiriant pirmos eilės chemoterapiją ar 2–3 mėnesių laikotarpiu pabaigus chemoterapiją, smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys laikomas atspariu (atitinkamai refrakterišku arba rezistentišku): numatomo atsako į gydymą dažnumas neviršija 10 proc. Jei laikas nuo chemoterapijos pabaigos iki atkryčio ar progresavimo viršija 2–3 mėn., toks smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys laikomas jautriu, nes numatomas atsako dažnumas siekia iki 25 proc. Kai kurie tyrėjai nurodo, kad laiko riba, skirianti jautrų ir atsparų smulkiųjų ląstelių plaučių vėžį, turėtų būti 6 mėnesiai. Mes rekomenduojame laikytis europinių rekomendacijų: jei laikotarpis iki atkryčio ar progresavimo – daugiau kaip 3 mėnesiai, kartoti pradinę chemoterapiją. Jei galimybių skirti pradinę chemoterapiją nėra, rekomenduojamas topotekanas. Nustačius, kad į veną švirkščiamas topotekanas yra toks pat veiksmingas kaip CAV (ciklofosfamidas, doksorubicinas, vinkristinas) schema, o geriamasis topotekanas reikšmingai pailgina smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių ligonių gyvenimo trukmę, palyginti su geriausia palaikomąja priežiūra, jis buvo patvirtintas atsinaujinusio, progresuojančio smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo standartu, kai laikotarpis iki atkryčio ar progresavimo baigus pradinę chemoterapiją trumpesnis nei 3 mėnesiai.

APIBENDRINIMAS

Plaučių vėžys – viena labiausiai paplitusių ir daugiausia mirčių sukianti onkologinė liga. Šia liga Lietuvoje kasmet suserga apie 1,5 tūkst. gyventojų. Nepaisant taikomų diagnostikos ir gydymo metodų, mūsų šalyje penkerius metus išgyvena tik 9 proc. plaučių vėžiu susirgusių ligonių, o antai JAV – 15 proc.

Todėl, siekiant pagerinti pagalbą plaučių vėžiu sergantiems ligoniams bei suartinti specialistų požiūrį į šios ligos diagnostikos ir gydymo standartus, atnaujintos ir išleistos „Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos“, kurias plačiau galima peržvelgti interneto puslapyje <http://www.pulmoalerg.lt/leidiniai.htm>

Plaučių vėžio spindulinio gydymo galimybės ir perspektyva

Laimonas Jaruševičius, Elona Juozaitytė

LSMU MA Onkologijos institutas

Reikšminiai žodžiai: plaučių vėžio spindulinis gydymas, IMRT, IGRT, SBRT.

Santrauka. Efektyvus ir sėkmingas lokalus plaučių vėžio spindulinis gydymas gali turėti įtakos ligonių gyvenimo trukmei. Taikant šiuolaikines spindulinio gydymo technologijas pavyksta optimizuoti jonizuojančiosios spinduliuotės dozę navikui tausojant aplinkinius audinius. Standartinis spindulinis gydymas turi trūkumų: apšvitinamas didesnis sveikų audinių tūris, o tai gali sukelti spindulines komplikacijas, galimybė saugiai didinti jonizuojančiosios spinduliuotės dozę yra ribota, taigi sunkiau vykdyti lokalią naviko kontrolę. Tiksliau vizualizuojant naviką spindulinio gydymo metu, galima siekti mažesnės sveikų audinių apšvitos bei didesnio jonizuojančiosios spinduliuotės poveikio navikui. Taikant didelių dozių spindulinį gydymą labai svarbu įvertinti ir kompensuoti pacientų pozicionavimo paklaidas, kvėpavimo judesių sąlygotą organų judėjimą. Naujos spindulinio gydymo technologijos atveria galimybes labai tiksliai apšvitinti naviką. Šioje apžvalgoje norima trumpai supažindinti su šiuolaikinio spindulinio gydymo galimybėmis ir patirtimi gydant plaučių vėžį.

Nepakankamai efektyvus ir saugus lokalus spindulinis gydymas gali turėti įtakos plaučių vėžiu sergančių ligonių išgyvenamumui. A. Auperin ir bendr. atlikta metaanalizė patvirtino, kad sėkminga lokali plaučių vėžio kontrolė prailgina šių pacientų gyvenimo trukmę [1]. Įprastinis spindulinis gydymas (60–66 Gy dozė), derinamas su chemoterapija, gali užtikrinti lokalią kontrolę 60–70 proc. atvejų [1]. Taikant standartinį spindulinį gydymą tenka apšvitinti ir nemažą tūrį sveikų audinių, kas gali sąlygoti spindulines komplikacijas ir riboja galimybę saugiai didinti jonizuojančiosios spinduliuotės dozę. Tiksliau vizualizuojant naviką spindulinio gydymo metu galima siekti mažesnės sveikų audinių apšvitos bei didesnio jonizuojančiosios spinduliuotės poveikio navikui. Taikant didelių dozių spindulinį gydymą labai svarbu įvertinti ir kompensuoti pacientų pozicionavimo paklaidas, kvėpavimo sąlygotą organų judėjimą [2]. Naujos spindulinio gydymo technologijos – moduluoto intensyvumo spindulinis gydymas (angl. *intensity modulated radiotherapy*, IMRT), vaizdu valdomas spindulinis gydymas (angl. *image guided radiotherapy*, IGRT), stereotaksinis kūno spindulinis gydymas (angl. *stereotactic body radiotherapy*, SBRT) – atveria galimybes navikus apšvitinti labai tiksliai [3–5].

SPINDULINIO GYDYMO PLANAVIMAS

Būtina sėkmingo plaučių vėžio spindulinio gydymo sąlyga – tikslus naviko ir pažeistų sritinių limfmazgių vizualizavimas jį planuojant. Tai atliekama planavimo kompiuterinėse tomogramose pjūvis po pjūvio identifikuojant apšvitinimo tūrį (angl. *clinical target volume*, CTV). Kadangi pozitronų emisijos tomografija (PET) itin tiksliai identifi-

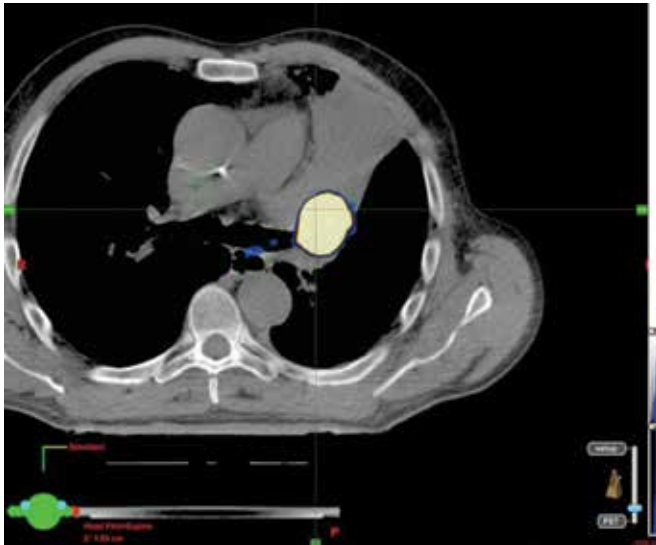
kuoja pažeistus tarpuplaučio limfmazgius ar naviko apimtį atelektuoto plaučio fone, šis tyrimas būtinas planuojant plaučių vėžio spindulinį gydymą (1 pav.).

Klinikiniai tyrimai rodo, kad PET duomenų panaudojimas planuojant spindulinį gydymą leidžia sumažinti apšvitinamų audinių tūrį, spindulinių komplikacijų dažnumą bei realizuoti didesnes jonizuojančiosios spinduliuotės dozes [6, 7]. Perspektyviųjų tyrimų duomenimis, selektyvus tarpuplaučio limfmazgių apšvitinimas pagal PET duomenis nepadidina ligos atsinaujinimo limfmazgiuose dažnumo [8, 9]. Tikimasi, kad PET gali padėti identifikuoti navike hipoksiškas, radiorezistentiškas zonas, kurios selektyviai būtų apšvitinamos eskaluotomis dozėmis [10].

Moduluoto intensyvumo spindulinis gydymas (IMRT) – tikriausiai vienas svarbiausių pastarojo dešimtmečio spindulinio gydymo naujovių. IMRT metodika paremta galimybe moduluoti jonizuojančiosios spinduliuotės pluoštą formuojant netaisyklingos formos apšvitinimo tūrius, tiksliai atkartojančius švitinamo taikinio formą išvengiant kritinių organų apšvitos. IMRT panaudojimas plaučių vėžio spinduliniam gydymui leidžia skirti 20–35 proc. didesnes dozes [5].

KVĖPAVIMO SĄLYGOTŲ JUDESIŲ VALDYMAS

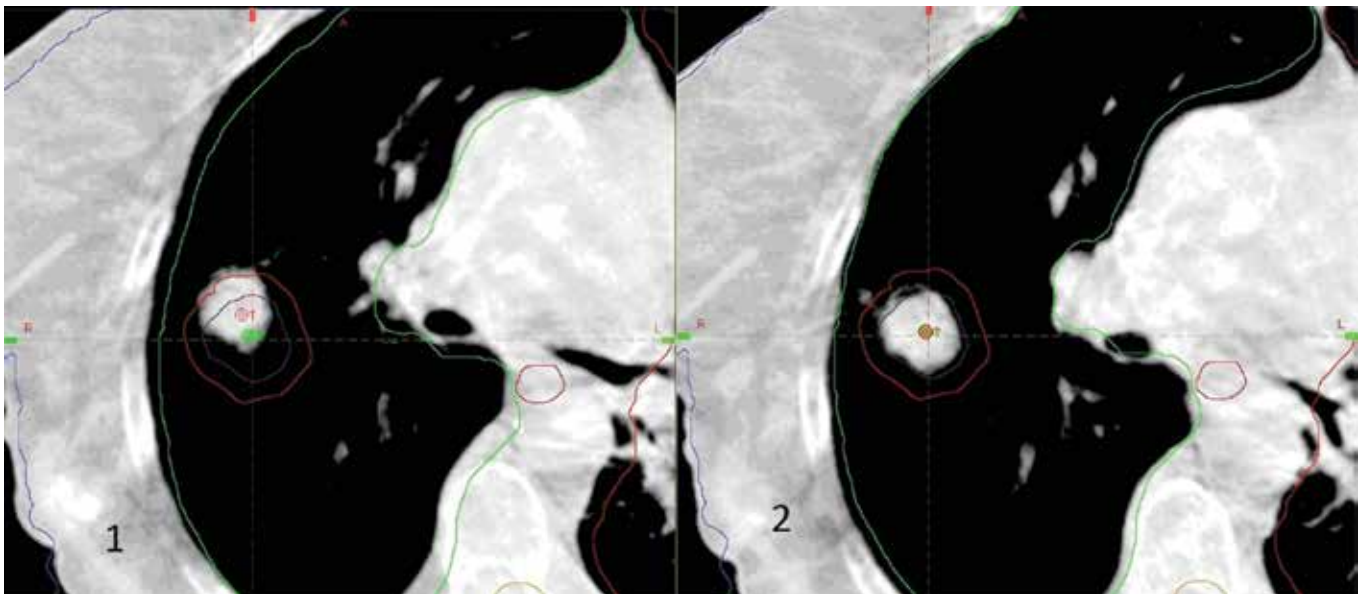
Dėl kvėpavimo juda visi krūtinės ląstos organai, taip pat ir krūtinės ląstoje esantys navikai. Šių judesių amplitudė ir trajektorija priklauso nuo naviko lokalizacijos, prisitvirtinimo prie gretimų organų. Plaučių navikų judesių amplitudė gali siekti iki 3 cm kraniokaudaline kryptimi [11]. Paprastai naviko padėties neapibrėžtumas kompensuojamas didinant švitinimo tūrį. Pastaruoju metu į klinikinę



1 pav. PET-KT grindžiamas spindulinio gydymo planavimas: pagal PET duomenis patikslinamos naviko ribos atelektuotame plautyje



2 pav. Linijinis greitintuvas su kompiuterinės tomografijos priedėliu



3 pav. Naviko lokalizacija procedūros metu: 1) pradinė; 2) koreguota

praktiką diegiamos aktyvaus kvėpavimo sukeltų judesių valdymo metodikos – užtvartinis spindulinis gydymas (angl. *respiratory gated radiotherapy*), kvėpavimo sulaukymo (angl. *breath hold*) ar naviko stebėjimo (angl. *tumor tracking*) metodikos [11–14]. Taikant užtvartinį spindulinį gydymą, navikas yra švitinamas tik tam tikroje kvėpavimo ciklo fazėje. Kvėpavimo ciklas registruojamas panaudojant specialius jutiklius ar implantuojamus rentgenokontrastinius žymeklius [15, 16].

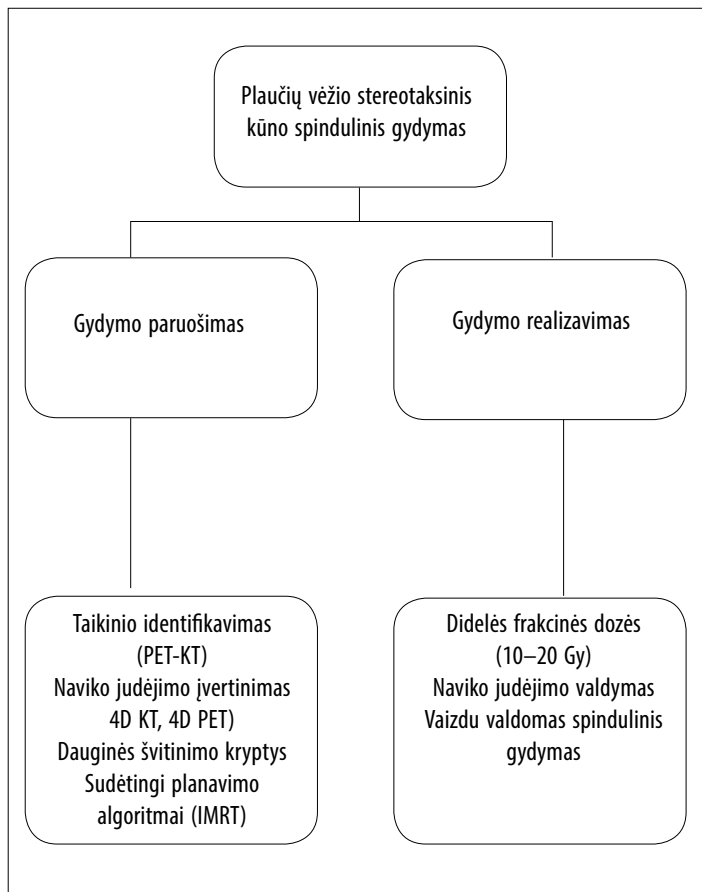
VAIZDU VALDOMAS SPINDULINIS GYDYMAS

Taikant plaučių vėžio spindulinį gydymą stengiamasi sumažinti erdvinės paklaidas, susijusias su paciento pozicio-

navimo pokyčiais ar kvėpavimo sukeltais judesiais. Tačiau įgyvendinant labai tiksliai suplanuotą spindulinį gydymą turi būti sąlygos patikrinti švitinamo taikinio padėtį procedūros metu, tai yra taikyti vaizdu valdomą spindulinį gydymą. Šiuolaikiniai linijiniai greitintuvai gali turėti kompiuterinės tomografijos priedėlius (2 pav.).

Tai leidžia tiesiogiai procedūros metu vizualizuoti švitinamą taikinį, palyginti jo erdvines koordinates su planavimo metu nustatytais ir koreguoti galimus nukrypimus [17] (3 pav.).

Kadangi vaizdu valdomas spindulinis gydymas garantuoja labai tikslų švitinamo taikinio lokalizavimą, galima ženkliai mažinti švitinamą turį ir optimizuojant jonizuojančiosios spinduliuotės dozę gerinti gydymo rezultatus.



4 pav. Stereotaksinio kūno spindulinio gydymo ypatybės [pagal 18]

STEREOTAKSINIS KŪNO SPINDULINIS GYDYMAS

Stereotaksinis kūno spindulinis gydymas (SBRT) – naujas spindulinio gydymo metodas, kuriame sinergiškai panaudojamos visos naujosios spindulinio gydymo galimybės. SBRT – tai kelios švitinimo procedūros, kurių metu didelėmis spinduliuotės dozėmis apšvitinami nedideli navikai (4 pav.).

SBRT tapo gera gydymo alternatyva netinkamiems operuoti pacientams, sergantiems ankstyvų stadijų periferiniu plaučių vėžiu. SBRT pranašumai: trumpa gydymo trukmė (1–1,5 savaitės), galimybė gydyti pacientus, sergančius gretutine kardiovaskuline patologija ar esant kvėpavimo funkcijos nepakankamumui [19]. Po ankstyvo periferinio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio SBRT 3 metų lokali kontrolė siekia 92–97 proc. [20, 21]. Populiaciniai Olandijos tyrimai rodo, kad platus SBRT įdiegimas į klinikinę praktiką pagerino netinkamų operuoti ankstyvu plaučių vėžiu sergančių pacientų išgyvenamumą [22].

Naujos technologijos – moduluoto intensyvumo spindulinis gydymas, vaizdu valdomas spindulinis gydymas, stereotaksinis kūno spindulinis gydymas – tai naujos kartos spindulinis gydymas, atveriantis galimybes navikus apšvitinti labai tiksliai. Nuo 2011 metų šios naujos plaučių vėžio spindulinio gydymo technologijos sėkmingai taikomos ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Onkologijos ir hematologijos klinikoje.

Lung cancer radiotherapy possibilities and perspectives

LAIMONAS JARUŠEVIČIUS, ELONA JUOZAITYTĖ

ONCOLOGY INSTITUTE OF LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: lung cancer radiotherapy, IMRT, IGRT, SBRT.

Summary. For lung cancer patients the problem of inadequate locoregional control is correlated with a poor survival. Modern radiotherapy allows optimisation of tumor dose, while sparing surrounding normal tissue. But with standart conformal radiotherapy generally large volumes are treated, what determines risk of treatment related complications and limits possibilities for dose escalation. Higher conformality of the planned dose distributions and higher levels of accuracy in radiotherapy delivery reduces the amount of normal tissues irradiated, such that the tumor and pathologic lymph nodes can be safely irradiated to higher doses. New sophisticated radiotherapy now enables possibility of highly conformal and accurate treatment. In this review we describe recent developments in imaging, treatment planning and treatment delivery that have the potential to increase the efficacy of lung cancer radiation therapy.

LITERATŪRA

1. Auperin A, Le PC, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010 May 1;28(13):2181-90.
2. Bhide SA, Nutting CM. Recent advances in radiotherapy. *BMC Med* 2010;8:25.
3. Chapet O, Fraass BA, Ten Haken RK. Multiple fields may offer better esophagus sparing without increased probability of lung toxicity in optimized IMRT of lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 May 1;65(1):255-65.

4. Grills IS, Yan D, Martinez AA, Vicini FA, Wong JW, Kestin LL. Potential for reduced toxicity and dose escalation in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer: a comparison of intensity-modulated radiation therapy (IMRT), 3D conformal radiation, and elective nodal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 Nov 1;57(3):875-90.
5. Schwarz M, Alber M, Lebesque JV, Mijnheer BJ, Damen EM. Dose heterogeneity in the target volume and intensity-modulated radiotherapy to escalate the dose in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Jun 1;62(2):561-70.
6. Nestle U, Kremp S, Grosu AL. Practical integration of [18F]-FDG-PET and PET-CT in the planning of radiotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC): the technical basis, ICRU-target volumes, problems, perspectives. *Radiother Oncol* 2006 Nov;81(2):209-25.
7. van Der WA, Nijsten S, Hochstenbag M, et al. Increased therapeutic ratio by 18FDG-PET CT planning in patients with clinical CT stage N2-N3M0 non-small-cell lung cancer: a modeling study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Mar 1;61(3):649-55.
8. Belderbos JS, Heemsbergen WD, De JK, Baas P, Lebesque JV. Final results of a Phase I/II dose escalation trial in non-small-cell lung cancer using three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Sep 1;66(1):126-34.
9. De RD, Wanders S, van HE, et al. Selective mediastinal node irradiation based on FDG-PET scan data in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Jul 15;62(4):988-94.
10. Aerts HJ, van Baardwijk AA, Petit SF, et al. Identification of residual metabolic active areas within individual NSCLC tumours using a pre-radiotherapy (18) Fluorodeoxyglucose-PET-CT scan. *Radiother Oncol* 2009 Jun;91(3):386-92.
11. Seppenwoolde Y, Shirato H, Kitamura K, et al. Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Jul 15;53(4):822-34.
12. Adler JR, Jr., Chang SD, Murphy MJ, Doty J, Geis P, Hancock SL. The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997;69(1-4 Pt 2):124-8.
13. Keall PJ, Joshi S, Vedam SS, Siebers JV, Kini VR, Mohan R. Four-dimensional radiotherapy planning for DMLC-based respiratory motion tracking. *Med Phys* 2005 Apr;32(4):942-51.
14. Kubo HD, Hill BC. Respiration gated radiotherapy treatment: a technical study. *Phys Med Biol* 1996 Jan;41(1):83-91.
15. Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Cuijpers JP, Slotman BJ, Senan S. Is adaptive treatment planning required for stereotactic radiotherapy of stage I non-small-cell lung cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Apr 1;67(5):1370-4.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 22) redakcijoje.

Mažų vaikų ūminių kvėpavimo takų infekcijų gydymo ypatumai ambulatorinėje praktikoje

Laimutė Vaidelienė

LSMU MA Vaikų ligų klinika

Reikšminiai žodžiai: vaikai, ūminės kvėpavimo takų infekcijos, virusai, racionali antibiotikoterapija, antibiotikai, rinosinusitas, vidurinės ausies uždegimas, faringotonzilitas, visuomenėje įgyta pneumonija.

Santrauka. Kūdikių ir vaikų iki 5 metų amžiaus grupėje ūminės kvėpavimo takų infekcijos (ŪKTI) sudaro 50 proc. visų ligų. Dažniausiai jos būna sukeltos virusų, lengvos eigos ir reikalingos tik simptominio gydymo. Nepaisant to, pusė ligonių gydomi antibiotikais. Vaikams, sergantiems kvėpavimo takų liga, antibakterinis gydymas turėtų būti skiriamas tik įtarus sunkią bakterinę kvėpavimo takų infekciją ar bakterinę ŪKTI komplikaciją. Iš visų dažniausių ūminių vaikų kvėpavimo takų ligų tik vidurinės ausies uždegimas, tonzilių uždegimas (faringotonzilitas) ir pneumonija paprastai būna bakterinės kilmės ar gali sukelti sunkių bakterinių komplikacijų. *S. pneumonia* išlieka svarbiausiu bakteriniu ŪKTI patogenu ikimokyklinio amžiaus vaikams. Lietuvoje jo jautrumas penicilinui vis dar 100 proc., todėl mažų vaikų ŪKTI empirinė antibakterinė terapija dažniausiai turėtų būti pradama penicilino grupės antibiotiku.

Ūminės kvėpavimo takų infekcijos (ŪKTI) yra dažniausios vaikų ligos. PSO duomenimis, vaikai iki 7 metų amžiaus ŪKTI gali sirgti 6–8 kartus per metus, o lankantys vaikų darželį – 12–14 kartų [6, 13]. Kūdikiams ir vaikams iki 5 metų šios infekcijos lemia 50 proc. visų susirgimų, 5–12 metų vaikams – 30 proc. [1, 13]. Jungtinės Karalystės (JK) duomenimis, kūdikių (išskyrus naujagimystės laikotarpį) ir vaikų iki 5 metų amžiaus mirtingumo struktūroje kvėpavimo takų infekcijos užima didžiausią dalį – 18 proc. [1, 7]. JK dėl jų hospitalizuojama 22 proc. visų stacionare gydomų vaikų, Belgijoje – 26,7 proc. [1, 15, 16]. Šeimos gydytojų konsultacijos dėl vaikų kvėpavimo takų infekcijos sudaro nuo 33,5 proc. visų apsilankymų Italijoje iki 59 proc. – JK [1, 17].

Ikimokyklinio amžiaus vaikams ūminės kvėpavimo takų ligas dažniausiai sukelia virusinės infekcijos. Jos dažniausiai būna lengvos eigos, gydomos tik simptomškai ir savaime praeina. Vis dėlto tai dažniausia vaikų kreipimosi į šeimos gydytoją priežastis, o konsultacijos labai dažnai baigiasi antibiotiko paskyrimu. Antibakterinio gydymo skyrimas virusinės infekcijos atveju ne tik neefektyvus, bet lemia papildomus nepageidaujamus reiškinius vaikui

ir didesnes gydymo išlaidas, o trumpa gydymo trukmė sąlygoja bakterinių sukėlėjų atsparumo antibiotikams didėjimą.

Šio straipsnio tikslas – aptarti ŪKTI etiologinius aspektus, prisiminti dažniausius vaikų ūminės kvėpavimo organų ligas ir rekomenduojamas gydymo taktikas bei dar kartą atkreipti dėmesį į racionalios antibakterinės terapijos pagrindinius principus.

VAIKŲ VIRŠUTINIŲ KVĖPAVIMO TAKŲ INFEKCIJOS

Dauguma kvėpavimo takų infekcijų ankstyvoje vaikystėje sukelia viršutinių kvėpavimo takų uždegimą, pasireiškiantį peršalimo simptomais: sloga, gerklės perštėjimu, kosuliu, užkimimu. Įprastai vaikams diagnozuojamas ūminis nosiaryklės uždegimas (nazofaringitas), ryklės ir gomurio tonzilių uždegimas (faringotonzilitas), ausų uždegimas (otitas), ryklės tonzilės uždegimas (adenoiditas), rinosinusitas ar gerklų uždegimas (laringitas). Mažiems vaikams šias ligas dažniausiai sukelia virusai: rinovirusai (RV), koronavirusai, paragripo, gripo, respiracinis sincitijaus virusas (RSV),

1 lentelė. Bakteriniam ryklės ir gomurio tonzilių uždegimui būdingi klinikiniai simptomai

Bakterinio faringotonzilito klinikos ypatumai

- Serga vaikai, vyresni nei 4 metų amžiaus
- Labai įraudusios tonzilės, skausmingas rijimas
- Tonzilės su pūlingu eksudatu
- Febrili temperatūra su šaltkrėčiu
- Pykinimas, vėmimas
- Galimi išbėrimai odoje
- Sritinių limfmazgių padidėjimas
- Nėra rinito, konjungtyvito, kosulio, laringito, diarėjos

2 lentelė. Modifikuota *Centor* skalė A gr. beta hemolizinio streptokoko sukkelto faringotonzilito diagnostikai [9]

Simptomas	Balai	Rekomendacijos
Kosulio nebuvimas	1	0 balų – AGBHS rizika 1–2,5 proc. – netirti, negydyti antibiotikais
Pūlingas eksudatas ant tonzilių ar jų patinimas	1	1 balas – rizika 5–10 proc. – negydyti antibiotikais 2 balai – rizika 11–17 proc. – gydyti antibiotikais, jei teigiamas greitas STREP testas ar imti pasėlį
Padidėję ar skausmingi kaklo limfmazgiai	1	3 balai – rizika 28–35 proc.: gydyti antibiotikais, jei greitas STREP testas teigiamas, imti pasėlį arba gydyti antibiotikais empiriškai
Temperatūra > 38° C	1	
Amžius 3–14 m.	1	4 balai ir daugiau – rizika 51–53 proc.: gydyti antibiotikais empiriškai
15–44 m.	0	
≥ 45 m.	-1	

adenovirusai, žmogaus metapneumovirusai [6]. Vasarą ūminės viršutinių kvėpavimo takų infekcijos priežastis gali būti enterovirusai. Neseniai atrasti bokavirusai taip pat siejami su ŪKTI.

2012–2013 m. rudens–žiemos periodu LSMU Vaikų ligų klinikoje gydomiems nuo ŪKTI vaikams nosiaryklės sekreto mėginiuose esamo laiko polimerazės grandinės reakcijos (PGR) metodu (*Anyplex™ II STI-7 Detection, Seegene, Inc., Seoul, South Korea*) dažniausiai buvo nustatomas gripo A (InflA) virusas (40,5 proc.), taip pat žmogaus rinovirusas (HRV) – 32,7 proc., respiracinis sincitijaus virusas (RSV A,B) – 16,7 proc., žmogaus adenovirusas (AdV) – 11,9 proc., žmogaus enterovirusas (HEV) – 10,7 proc., žmogaus paragripo virusas (HPIV) – 7,14 proc., žmogaus bokavirusas (HBoV) – 5,4 proc., metapneumovirusas – (MPV) 4,8 proc., gripo B virusas (InflB) – 4,2 proc., žmogaus koronavirusas (HCoV) – 3,6 proc.

Visų šių infekcijų eiga paprastai esti lengva, tačiau kūdikiai ir maži vaikai karščiau, tampa mieguisti, prastai valgo. Nors specifinio gydymo nėra ir jo nereikia, minėti simptomai kelia nerimą ir paciento tėvams, ir gydytojui. Todėl ambulatorinėje praktikoje daliai šių vaikų nepagrįstai skiriamas antibakterinis gydymas, nors turėtų būti skiriama tik antipiretikų/analgetikų, skysčių, nosies plovimai jūros vandeniu ir kartais dekongestantai, sumažinantys diskomfortą dėl užburkusios nosies ir palengvinantys mažylio maitinimą.

Priimta manyti, kad pūlinga sloga yra rinosinusito simptomas ir turi būti gydoma antibiotikais. Pastarųjų metų endoskopiniai ir radiologiniai (KT, MRT) tyrimai rodo, kad ikimokyklinio amžiaus vaikai ūminiu virusiniu rinosinusitu serga 7–10 k. per metus [10, 11, 14]. Tyrimai sustiprina nuomonę, kad kiekviena virusinė infekcija sąlygoja ūminio virusinio rinosinusito epizodą. Tačiau ūminis virusinis rinosinusitas vaikams bakterine infekcija komplikuojasi retai – 0,5–2 proc. atvejų [10, 11]. Mucha ir bendr. rekomenduoja bakterinį rinosinusitą įtarti ir spręsti dėl antibakterinio gydymo tik tada, kai, sergant virusine infekcija, simptomai sunkėja po 5 ligos dienų ir tęsiasi ilgiau kaip 10 d. [10, 11]. Reikia turėti galvoje, kad vaikams iki 5–7 metų virusinį nosiaryklės uždegimą dažnai lydi gomurio tonzilės ūminis ar paūmėjęs lėtinis bakterinis uždegimas (adenoiditas), kuriam taip pat būdinga pūlinga sloga. Tokiu atveju dėl gydymo antibiotikais reikia spręsti individualiai, nes tiek pasikartojančio rinosinusito, tiek ir adenoidito atveju, infekcinis procesas dažnai susijęs su alergija, ir kartais alergijos kontrolė efektyvesnė už kartotinį antibakterinį gydymą [14].

Antibakterinis gydymas vaikams, sergantiems viršutinių kvėpavimo takų infekcija, turėtų būti skiriamas įtarus sunkią bakterinę kvėpavimo takų infekciją ar bakterinę ŪKTI komplikaciją. Iš visų minėtų viršutinių kvėpavimo takų ligų tik vidurinės ausies uždegimas ir ryklės bei tonzilių uždegimas (faringotonzilitas) gali dažniau sukelti sunkių bakterinių komplikacijų [1, 7]. Vidurinės ausies uždegimas gali komplikuotis būgnelio perforacija, aplinkinių kaulinių struktūrų uždegimu (otoantritu, mastoiditu), centrinės nervų sistemos infekcija ar sepsiu. Bakterinis A gr. beta hemolizinio streptokoko (*Streptococcus pyogenes* A gr. *β haemolyticus*, AGBHS) sukeltas faringotonzilitas gali lemti reumatinius širdies, inkstų pažeidimus ar vietines pūlinės komplikacijas. Todėl daugelyje literatūros šaltinių, rašančių apie racionalų antibakterinių preparatų skyrimą gydant vaikų viršutinių kvėpavimo takų ligas, būtent šios dvi ligos minimos kaip indikacijos taikyti antibakterinę terapiją.

Ūminis bakterinis antgerklės uždegimas (ūminis epiglottitas) – trečioji bakterinė infekcija, kuri turi būti laiku pradėta gydyti antibiotikais, tačiau privalomais tapus *Haemophilus influenzae* skiepams (Hib), šios infekcijos mūsų šalyje praktiškai nepasitaiko.

Ūminis ryklės ir gomurio tonzilių uždegimas mažiems vaikams 70 proc. atvejų būna virusinis. Bakteriniu streptokokiniu tonzilitu retai serga vaikai iki 4 metų amžiaus, dažniausiai tai mokyklinio amžiaus vaikų liga [7]. Bakteriniam gomurio tonzilių uždegimui būdingi simptomai pateikti 1 lentelėje [7]. Norint atskirti bakterinį AGBHS sukeltą tonzilitą, rekomenduojama naudotis *Centor* skale (2 lentelė). Nors vieningos nuomonės dėl *Centor* skalės naudingumo nėra, dauguma JAV ir Europos sutarimų rekomenduoja diagnozuoti streptokokinį faringotonzilitą ir skirti empirinį antibakterinį gydymą be papildomų tyrimų, kai surenkama 4 balai ir daugiau pagal *Centor* skalę [9].

Ūminis vidurinės ausies uždegimas gali lydėti 30 proc. vaikų ŪKTI. Virusinės kilmės (RSV, RV, gripo, adenovi-

rusai) būna trečdalis vidurinės ausies uždegimų, daugiau nei 60 proc. mažų vaikų otitų bakteriniai (*S. pneumonia*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*), komplikacijų kyla 5–20 proc. atvejų [7]. Kartotinės būgnelio perforacijos gali sukelti klausos sutrikimus, o mastoiditas bei otogeninės kilmės sepsis lemia apie 5 proc. visų vaikų mirčių nuo ŪKTI [7]. Todėl įtariant bakterinės kilmės vidurinės ausies uždegimą mažam vaikui turėtų būti skiriamas antibakterinis gydymas.

VAIKŲ APATINIŲ KVĖPAVIMO TAKŲ INFEKCIJOS

Dažniausios mažų vaikų apatinių kvėpavimo takų infekcinės ligos yra ūminis bronchitas, bronchiolitas ir pneumonija. Nemažai klinikinių tyrimų patvirtina, kad dažniausia ūminių apatinių kvėpavimo takų (AKT) ligų sukėlėjas – RSV, antrasis pagal dažnumą – paragripo virusas [7]. Gripo viruso epidemiologija vaikų grupėje labai priklauso nuo sezono ir nuo šalies skiepavimo politikos.

Bronchiolitas – kūdikių ir vaikų iki 2 metų amžiaus liga, tačiau 75 proc. atvejų suserga kūdikiai iki 1 metų. Tai išskirtinai virusinės infekcijos sukelta liga. Dažniausias sukėlėjas, sukeliantis apie 58 proc. bronchiolitų, yra RSV, tačiau gali sukelti ir kitos virusinės infekcijos (hMPV (16 proc.), RV (14 proc.), adeno-, korona-, paragripo virusai). LSMU Vaikų ligų klinikoje 2012–2013 m. rudens-žiemos metu nuo bronchiolito gydomiems kūdikiams nosiaryklės sekreto mėginiuose PGR metodu dažniausiai buvo nustatomi RSV (46,2 proc.), HRV (23,1 proc.), hMPV (15,4 proc.).

Dažniausiai liga prasideda viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir po kelių dienų „leidžiasi žemyn“. Uždegimas pažeidžia smulkiausias bronchioles, lemia gleivinės ir pogleivio edemą, gleivių hipersekreciją, o tai sąlygoja tachipnėją ir kvėpavimo distreso simptomus (pagalbinių raumenų dalyvavimą kvėpuojant, tachikardiją) ar kvėpavimo nepakankamumą, taip pat krepitaciją abiejose krūtinės ląstos pusėse, rentgenogramose matoma atelektazių. Dėl klinikinių simptomų panašumo bronchiolitas gali būti palaikytas pneumonija. Iš tiesų epidemiologinių studijų duomenys rodo, kad bronchiolitas pneumonija komplikuojasi retai – 1,2–2 proc. atvejų. Tačiau, kai bronchiolitas sunkus, gydomas stacionare, bakterinių komplikacijų – vidurinės ausies uždegimo ir pneumonijos – atvejų gali būti gerokai daugiau [18, 19]. Vis dėlto kūdikių pneumonija gali pasireikšti bronchiolito klinikiniais simptomais, todėl diferencijuojant šias dvi ligas ir sprendžiant dėl antibakterinio gydymo, rekomenduojama atlikti rentgeninį tyrimą bei įvertinti kraujo uždegimo rodiklius [20]. Atmetus pneumonijos galimybę, antibakterinis gydymas neturėtų būti skiriamas, nors virusinės kilmės bronchiolitis gali būti sunkios eigos ir užsitęsęs.

Ikimokyklinio amžiaus vaikams **ūminis bronchitas** taip pat dažniausiai (90 proc. atvejų) sukliamas virusinių infekcijų: HRV, paragripo, adenovirusų. Bakterinės infekcijos (*H. influenzae*, *S. pneumonia*) – reta vaikų ūminio

bronchito priežastis (apie 10 proc.), mokyklinio amžiaus vaikams gali pasitaikyti atipinė infekcija, ypač *Mycoplasma pneumonia*. Ambulatorinio gydymo praktikoje tai bene dažniausiai be reikalo antibiotikais gydoma liga.

Maži vaikai dažniausiai serga obstrukciniu bronchitu, kurio sunkumą lemia ne bakterinė intoksikacija, o kvėpavimo distreso simptomai. Obstrukcinis bronchitas neturėtų būti gydomas antibiotikais. Antibakterinis gydymas gali būti skiriamas tik nustačius bakterinę infekciją skreplių ar bronchų sekreto pasėliuose ar patvirtinus imuniniais tyrimais (IgM ar IgA atipinėms infekcijoms). Krūtinės ląstos rentgeninis tyrimas bei bendrojo kraujo tyrimo ir C reaktyviojo baltymo rezultatai padeda paneigti pneumoniją ir taip išvengti nereikalingo antibiotikų skyrimo.

Vaikų visuomenėje įgytą pneumoniją (VĮP) gali sukelti ir virusai, ir bakterijos. Virusai nustatomi 40–50 proc. vaikų pneumonijų atvejų, dažniau iki 2 metų amžiaus vaikams. Dažniausi RSV, paragripo, gripo virusai, rečiau nustatomi adeno-, rinovirusai, *varicella zoster*, citomegalo, *herpes* virusai [21]. Tačiau 23–40 proc. šių atvejų nustatoma mišri virusinė ir bakterinė infekcija. *Streptococcus pneumonia (pneumococcus)* išlieka svarbiausiu bakteriniu patogenu, sukeliančiu trečdalį visuomenėje įgytų vaikų pneumonijų. Mišri virusinė pneumokokinė infekcija nustatoma iki 62 proc. pneumokokinės pneumonijos atvejų. Kiti bakteriniai VĮP sukėlėjai: A grupės streptokokai, *Staphylococcus aureus* (sunkių, komplikotų pneumonijų), *Haemophilus influenzae* (dėl privalomos vaikų skiepavimo Hib vakcina pastaraisiais metais šis sukėlėjas rečiau sukelia sunkias pneumonijas) ir atipiniai mikroorganizmai: *Mycoplasma pneumonia* (retas sukėlėjas 1–5 metų vaikams, tačiau mokyklinio amžiaus vaikams – iki 40 proc. VĮP atvejų) bei *Chlamydia pneumoniae* [22].

Apie 20–60 proc. atvejų pneumonijos sukėlėjas nenustatomas. Nepaisant to, pneumonija gali būti sunkios eigos, komplikotis pleuritu, empiema, plaučių abscesu, sepsiu ar baigtis paciento mirtimi. Dėl visų anksčiau minėtų priežasčių, nustačius pneumonijos diagnozę, būtina spręsti dėl antibakterinio gydymo.

Bakterinę pneumoniją reikia įtarti vaikui, kai temperatūra viršija 38,5° C ir yra lydima respiracinio distreso požymių (tachipnėja, pasunkėjęs alsavimas, pagalbinių kvėpuojamųjų raumenų darbas). Dauguma svarbių VĮP požymių (kosulys, smulkūs drėgni karkalai plaučiuose, perkusinio ir auskultacinio garso asimetrija) gali išryškėti vėliau. Pirminėje sveikatos priežiūros grandyje vaikų VĮP galima diagnozuoti ir gydyti remiantis tik klinikiniais ligos simptomais. Kaip tik todėl atsiranda daug neapibrėžtumo ir vietos klaidingoms interpretacijoms. Krūtinės ląstos rentgenograma padeda objektyvizuoti pneumonijos požymius ir parinkti racionalią gydymo taktiką. Šį tyrimą būtina atlikti, kai įtariama pneumonija kūdikiui iki 1 m. amžiaus, kai sunki bendroji vaiko būklė, kai įtariama pneumonijos komplikacija, vaikas serga lėtine plaučių liga ar pneumonija serga du ir daugiau kartų per metus [23].

RACIONALUS KVĖPAVIMO TAKŲ INFEKCIŲ LIGŲ GYDYMAS ANTIBIOTIKAIS

Tyrimai rodo, kad prie mikroorganizmų atsparumo augimo nemenkai prisideda ir gydytojai. Antibiotikų skyrimas vaikų ŪKTI gydyti tebėra ginčytinas, nes 90 proc. infekcijų būna virusinės kilmės [12]. Vis dėlto Naujoje Zelandijoje atliktos studijos rezultatai stulbina: vaikų peršalimo simptomų gydymui gydytojai 46 proc. atvejų skyrė antibiotikų, iš kurių 51 proc. buvo plataus spektro, dažniausiai amoksicilinas su klavulano rūgštimi [2].

Daugelis racionalios antibakterinės terapijos studijų [6] rodo, kad:

- Antibiotikai vaikams dažnai išrašomi, kai diagnozė nėra aiški.
- Gydytojai kartais antibiotikų skiria dėl socialinių kultūrinių bei ekonominių priežasčių esant prastai vaiko priežiūrai namuose ar atvirkščiai – spaudžiami paciento tėvų.
- Antibiotikų skiriama bakterinių komplikacijų profilaktikai, nors tyrimai rodo, kad antibakterinis gydymas neturi įtakos klinikinėms baigtims ir nesumažina komplikacijų skaičiaus.
- Antibiotikų skiriama netinkamomis dozėmis ar netinkamos trukmės kursais.
- Skiriami plataus spektro antibiotikai, nors siauro spektro taip pat būtų efektyvūs.

Visi vaikų gydytojai, o ypač pirminės sveikatos priežiūros grandies specialistai šeimos gydytojai, raginami laikytis šių racionalios antibiotikoterapijos principų [12]:

- Virusinės infekcijos negydyti antibiotikais.
- Skiriant antibakterinį gydymą, paimti pasėlius kultūrai ir jautrumui antibiotikams nustatyti.
- Žinoti vyraujančius mikroorganizmus ir jų dabartinį jautrumą antibiotikams.
- Kad nedidėtų atsparumas rinktis kuo siauresnio spektro antibiotiką.
- Labai svarbu suprasti, kad „aklas“ neaiškias karščiavimo gydymas pasunkina tolesnę ligos diagnostiką.

Apibendrinant šiuos principus, galima pabrėžti, kad mažų vaikų kvėpavimo takų ligos dažniausiai būna virusinės kilmės ir neturėtų būti gydomos antibiotikais. Įtariant bakterinę infekciją, būtina atsižvelgti į trijų svarbiausių bakterinių ŪKTI (ūminio vidurinės ausies uždegimo, bakterinio faringotonzilito bei visuomenėje įgytos pneumonijos) etiologiją. Akivaizdu, kad *S. pneumonia* išlieka svarbiausiu bakteriniu patogenu ikimokyklinio amžiaus vaikams. Lietuvoje jo jautrumas penicilinui – vis dar 100 proc., o atsparumas makrolidams (klaritromicinui) siekia 10–20 proc., todėl mažų vaikų ŪKTI empirinė antibakterinė terapija dažniausiai turėtų būti pradama siauro spektro penicilino grupės antibiotiku (benzilpenicilinu, fenoksimetilpenicilinu).

TREATMENT PECULIARITIES OF ACUTE RESPIRATORY INFECTION OF SMALL CHILDREN IN PRIMARY CARE

LAIMUTĖ VAIDELIENĖ

LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES,
CLINIC OF CHILDREN DISEASES

Keywords: children, acute respiratory infections, viruses, rational antibiotic therapy, rhinosinusitis, acute otitis, pharyngotonsillitis, community acquired pneumonia.

Summary. Infants and children up to 5 years are affected by acute respiratory tract infections (ARTI) in 50 proc. of all the cases. Mostly, it is viral infection caused disease, which is mild and require only symptomatic treatment. Nevertheless, half of these children are treated with antibiotics. In fact, antibiotic therapy should be given only in cases of serious bacterial respiratory tract infection or bacterial ARTI complication. Of all the most common acute pediatric respiratory illness, only otitis media, pharyngotonsillitis, and pneumonia are usually bacterial etiology or causes serious bacterial complications. *S.pneumonia* remains the most important bacterial pathogen of ARTI for pre-school age children. In Lithuania its sensitivity to penicillin is still 100 proc., so ARTI empirical antibacterial therapy for small children should be generally initiated with penicillin group antibiotics.

LITERATŪRA

1. John S. Tregoning, Jürgen Schwarze, Respiratory Viral Infections in Infants: Causes, Clinical Symptoms, Virology, and Immunology; Clin. Microbiol. Rev. 2010, 23(1):74.
2. Rachael Clarke, Sonia Ross, Dr Trevor Walker, David Woods. Rational use of Antibiotics in Respiratory Tract Infections, bpacnz August 2006, www.bpacnz.org.nz
3. Eric A. F. Simoes, Thomas Cherian, Jeffrey Chow et al., Disease Control Priorities in Developing Countries, Acute Respiratory Infections in Children, Chapter 25, 483-497.
4. Cotton MF, MMed, PhD, DTM&H, Cert(ID) Innes S, MBBCh, MRCPCH Jaspan H, MD, PhD Madide A, FCPaed(SA) Rabie H, FCPaed(SA), Management of upper respiratory tract infections in children, SA Fam Pract, Vol 50, No 2.
5. Leilani Johnston Rational use of antibiotics in respiratory tract infections, S Afr Pharm J 2012;79(4):34-39
6. Przemyslaw Kardas, Scott Devine, Amanda Golembesky, Craig Roberts. A systematic review and meta-analysis of misuse of antibiotic therapies in the community, International Journal of Antimicrobial Agents 2005, Published by Elsevier B.V. and the International Society of Chemotherapy.
7. Moshe Ipp Rational Antibiotic Use in Pediatric Indian Journal for the Practising Doctor, Vol 1, No.2.
8. Elena Chiappini et al., Analysis of Different Recommendations From International Guidelines for the Management of Acute Pharyngitis in Adults and Children, Clinical Therapeutics/Volume 33, Number 1, 2011.
9. Andrew M. Fine, MD, MPH; Victor Nizet, MD; Kenneth D. Mandl, MD. Large-Scale Validation of the Centor and Mclsaac Scores to Predict Group A Streptococcal Pharyngitis, American Medical Association, www.archinternmed.com Harvard University, 2012.
10. Clement P. A. R. and Vlaminck S., Rhinosinusitis in children, B-ENT, 2007, 3, Suppl.6, 59-68.
11. Wytske J. Fokkens, chair a, Valerie J. Lund, co-chair, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) 2012, Rhinology supplement 23 : 1-298, 2012
12. Addo-Yobo, E., N. Chisaka, M. Hassan, P. Hibberd, J. M. Lozano, P. Jeena, and others. 2004. "Oral Amoxicillin versus Injectable Penicillin for Severe Pneumonia in Children Aged 3 to 59 Months: A Randomised Multicentre Equivalency Study." Lancet 364 (9440): 1141-48.
13. A. Bush, Recurrent respiratory infections, Pediatric Clinics of North America, Volume 56, Issue 1.
14. Scadding G.K., Durham S.R., Mirakian R., British Society for Allergy and Clinical Immunology, et al: BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis. Clin Exp Allergy 38. 260-275.2008;
15. Massin, M. M., J. Montesanti, P. Gerard, and P. Lepage. 2006. Spectrum and frequency of illness presenting to a pediatric emergency department. Acta Clin. Belg. 61:161-165.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 23) redakcijoje.

Darbo aplinkos veiksnių poveikio sveikatai ekspertizė pulmonologijoje

Rita Raškevičienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: lėtinės plaučių ligos, su darbu susijusios ligos, profesinės ligos, darbo medicina.

Santrauka. Galimo etiologinio ar ligą skatinančio veiksnio (darbo, namų aplinkoje esančio rizikos veiksnio) išsiaiškinimas ir pašalinimas laiku sudaro sąlygas efektyvesniam gydymui ir gali užkirsti kelią tolesniam ligos progresavimui, lemiančiam ilgalaikį nedarbingumą, o ilgainiui ir neįgalumą. Yra tokių alerginių bei kvėpavimo takų ligų, kuriomis sergantis asmuo negali dirbti veikiamas cheminių veiksnių, pvz.: lėtinės obstrukcinės plaučių ligos, astma, lėtinis kvėpavimo nepakankamumas, viršutinių kvėpavimo takų atrofiniai pakitimai. Gydytojas, nustatęs alerginę ar lėtinę plaučių ligą ir įtaręs, kad ligos eigą gali bloginti paciento darbo sąlygos, turėtų siųsti jį darbo medicinos gydytojo konsultacijos.

Šiandieninėje darbo aplinkoje darbuotojus dažnai vienu metu veikia keletas žalingų veiksnių, kurių kompleksinis poveikis turi įtakos tiek profesinei, tiek ir neprofesinei ligai atsirasti. Galimo etiologinio ar ligą skatinančio veiksnio (darbo, namų aplinkoje esančio rizikos veiksnio) išsiaiškinimas ir pašalinimas laiku sudaro sąlygas efektyvesniam gydymui ir gali užkirsti kelią tolesniam ligos progresavimui, lemiančiam ilgalaikį nedarbingumą, o ilgainiui ir neįgalumą. Ne veltui dar 17 amžiuje Bernardino Ramazzini, laikomas darbo medicinos tėvu, visiems gydytojams nurodė klausti apie paciento profesiją, užsiėmimo pobūdį. Darbas aplinkoje, užterštoje dulkėmis ar cheminių junginių garais, gali provokuoti ar sunkinti kvėpavimo takų ir/ar alerginės ligos eigą.

Siekiant išsaugoti darbuotojų sveikatą ir darbingumą, užkirsti kelią sveikatos sutrikimams atsirasti bei nustatyti ligas ankstyvos stadijos, atliekami privalomi darbuotojų sveikatos tikrinimai. Jie gali būti išankstiniai (prieš pradedant dirbti), periodiniai (dirbant) ir neeiliniai (nesilaikant periodiškumo). Už darbuotojo siuntimą tikrintis sveikatos profilaktiškai atsako darbdavys. Jis išduoda Asmens medicininę knygėlę F 048/a, kurioje privalo nurodyti darbuo-

toją veikiančius kenksmingus ir/ar pavojingus veiksnius. Privalomus profilaktinius darbuotojų sveikatos tikrinimus atlieka darbo medicinos gydytojas arba šeimos gydytojas, išklauses 36 val. darbo medicinos kursą, privalomai arba prireikus konsultuodamasis su kitais gydytojais specialistais: alergologais, pulmonologais, otorinolaringologais, radiologais ir kt. Kiekvienas sveikatą tikrinantis gydytojas atsako už sveikatos tikrinimo kokybę ir įrašo tikrinimo rezultatus į F Nr.25/a. Galutinį sprendimą dėl darbuotojo profesinio tinkamumo (galimybės dirbti darbą) priima darbo medicinos gydytojas arba šeimos gydytojas, įvertinęs gydytojų specialistų konsultacijas ir tyrimų rezultatus. Taigi gydytojai specialistai taip pat turėtų žinoti rizikos veiksnių poveikį sveikatai.

PROFESINIO TINKAMUMO EKSPERTIZĖ

LR Sveikatos apsaugos ministro 2000 m. gegužės mėn. 31 d. įsakymo Nr. 301 13 priede, reglamentuojančiame asmenų, dirbančių darbo aplinkoje, kurioje galima profesinė rizika (kenksmingų veiksnių poveikis ir/ar pavojingas darbas), privalomo sveikatos tikrinimo tvarką, nurodoma,

Lentelė. Profesinės rizikos veiksniai, kuriems esant negalima dirbti kvėpavimo takų bei alerginėmis ligomis sergantiems ligoniams

Liga/TLK kodas	Draudžiamos darbo sąlygos
Plaučių tuberkuliozė (A15) Viršutinių kvėpavimo takų atrofiniai pakitimai (J30-J31, J37-J39) Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (J44-47) Lėtinis kvėpavimo nepakankamumas (J96.1)	Dulkės (anglies, abrazyvų, augalinės ir gyvulinės kilmės, metalų ir jų lydinių, neorganinių liuminoforų, silicio dioksido)
Viršutinių kvėpavimo takų atrofiniai pakitimai (J30-J31, J37-J39) Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (J44-47) Lėtinis kvėpavimo nepakankamumas (J96.1)	Akilonitrilo, alifatinių aminių (etanolaminas, metilaminas), asbesto, arseno ir jo junginių, azoto rūgštis, azoto oksidų, amoniako, ftalio rūgštis, ftalatų, bromo ir jo junginių, chloro ir jo junginių, chromo ir jo junginių, fosforo ir jo junginių, fluoro ir jo junginių, kadmio ir jo junginių, koksavimo dujų, sieros ir jos junginių (sieros rūgštis, sieros oksidai, sieros vandenilis), sintetinių skalbimo priemonių, stibio ir jo junginių, urzolio ir urzolinių dažų, vandenilio peroksido poveikis Plastikų gamyba epichlorhidrino, fluoro, silicio organinių junginių pagrindu Suvirintojo darbas
Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (J44-47) Lėtinis kvėpavimo nepakankamumas (J96.1)	Alifatinių angliavandenių halogenintų darinių (dichloreitanas, anglies tetrachloridas), anglies disulfido, aromatinių aminių (benzidinas, naftilaminai), aromatinių angliavandenių halogeninių darinių, bario junginių, ciano vandenilio rūgštis ir jos junginių, fenolių ir jų darinių, formaldehido, hidrazino ir jo junginių, metilacetato, naftos, jos perdirbimo produktų, benzino, ozono, seleno poveikis Darbas su retaisiais žemės elementais ir tauriaisiais metalais (auksas, sidabras), jų junginiais ir lydiniais Plastikų gamyba stireno, vinilchlorido, chloretileno pagrindu
Viršutinių kvėpavimo takų atrofiniai pakitimai (J30-J31, J37-J39) Aštma (J45)	Dirbtinio sintetinio pluošto, izocianatų, pentano, pesticidų, skalūnų dervos poveikis
Aštma (J45)	Stireno, sintetinio kaučiuko poveikis
Viršutinių kvėpavimo takų atrofiniai pakitimai (J30-J31, J37-J39) Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (J44-47) Lėtinis kvėpavimo nepakankamumas I-II° (J96.1)	Alergenų, skirtų diagnostikai ir gydymui, poveikis, darbas su kraujo ir imunobiologiniais preparatais, antibiotikais
Alerginės odos ligos (L23) Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (J44-J47) Lėtinis kvėpavimo nepakankamumas (J96.1)	Farmakologinės priemonės (vitaminai, hormonai, antibiotikai, citostatikai) jų gamyba ir naudojimas, mangano ir jo junginių, nikelio ir jo junginių poveikis
Alerginės odos ligos (L23-L24) Viršutinių kvėpavimo takų atrofiniai pakitimai (J30-J31, J37-J39) Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (J44-J47) Lėtinis kvėpavimo nepakankamumas (J96.1)	Metalų (kobaltas, vanadis, molibdenas, titanas, cirkonis, volframas, kadmio) ir jų junginių poveikis Plastikai ir sintetinės dervos akrilinės ir metakrilinės rūgštis, etileno, propileno, poliamidų pagrindu gamyba, Epoksidinių dervų ir plastikų gamyba fenolio, formaldehido pagrindu

jo asmens, sergantiems bet kurios lokalizacijos tuberkulioze, kurie išskiria mikobakterijas, lėtinėmis kvėpavimo takų ligomis (bronchitas, emfizema, LOPL, astma, bronchektazės), kai yra indikacijų taikyti ilgalaikę oksigenoterapiją, dirbti profesinės rizikos sąlygomis draudžiama, t. y. šie asmenys negali dirbti jokio kenksmingo ar/ir pavojingo darbo. Be to, yra alerginių bei kvėpavimo takų ligų, kuriomis sergantis asmuo negali dirbti veikiamas tam tikrų rizikos veiksnių. Pavyzdžiui, lėtinės obstrukcinės plaučių ligos, astma, lėtinis kvėpavimo nepakankamumas, viršutinių kvėpavimo takų atrofiniai pakitimai yra kontraindikacija dirbti aplinkoje, kur veikia daugelis cheminių veiksnių (lentelė), naktinio darbo neturėtų dirbti sergantys LOPL, astma, intersticinėmis plaučių ligomis (TLK kodas J80, J84), padidėjusio atmosferos slėgio sąlygomis (narais) negali dirbti sergantys astma, lėtinėmis

obstrukcinėmis plaučių ligomis bei turintys lėtinį kvėpavimo nepakankamumą asmenys.

Ne paslaptis, kad tikrinami darbuotojai, baimindamiesi prarasti darbo vietą, neatskleidžia savo sveikatos problemų, slepia ligas ir net neįgalumą, tad tikrinant sveikatą profilaktiškai kontraindikacijos dirbti išsiaiškinamos nedažnai. Tokiais atvejais liga, nepaisant taikomo intensyvaus gydymo, dažnai atsinaujina ir progresuoja, ypač tai pasakytina apie astmą ir kitas alergines ligas. Nors kai kurių užsienio autorių nuomone, tinkamai suregulius gydymą bei kontroliuojant ligą, žmogus ir toliau gali likti savo darbo vietoje ir tęsti darbą. Vis dėlto tai įmanoma tik tuo atveju, jeigu atitinkamai kontroliuojami ir koreguojami darbo aplinkos veiksniai: jie turi būti pašalinti iš darbo vietos ar kiek įmanoma sumažintas jų poveikis taip, kad nekenktų sveikatai [2]. Tai įmanoma tik tada, kai darbų

sauga ir profesinė sveikatos priežiūra įmonėje funkcionuoja efektyviai, ir darbo vieta yra individualiai pritaikoma sergančiam darbuotojui. Tenka apgailestauti, kad daugumoje Lietuvos įmonių, ypač smulkiose ir vidutinėse, profesinės sveikatos priežiūros iš viso nėra, todėl susirgę darbuotojai nekeisdami darbo vietos rizikuoja savo sveikata: gydymas nėra efektyvus, liga progresuoja, lemia ilgalaikį nedarbingumą, ilginiui ir neįgalumą, o tai reiškia padidėjusias išlaidas tiek darbdaviui, tiek sveikatos apsaugos sistemai.

DARBO MEDICINOS GYDYTOJO VAIDMUO

Darbo medicinos gydytojo funkcija – įvertinti darbuotojo profesinį tinkamumą, konsultuoti darbuotojus bei darbdavius įvairiais su profesine sveikata susijusiais klausimais, užtikrinti nepavėluotą profesinių ligų diagnostiką.

Paprastai pacientai matydami, jog darbo sąlygos blogina ligos eigą, mano, jog liga profesinė. Tačiau ši nuostata ne visuomet teisinga. Profesinė liga – ūminis ar lėtinis darbuotojo sveikatos sutrikimas, kurį sukėlė vienas ar daugiau kenksmingų ir/ar pavojingų darbo aplinkos veiksnių, nustatyta tvarka pripažintas profesine liga. Tai ligos, išvardytos Lietuvos profesinių ligų sąrašė, kurių tiesioginė ir pagrindinė priežastis yra profesinio veiksnio poveikis. Profesinė liga nustatoma tik tiems asmenims, kurie yra drausti socialiniu draudimu dėl nelaimingų atsitikimų darbe ir profesinių ligų. Profesinės ligos diagnozę gali patvirtinti tik darbo medicinos gydytojas, detalai ištyręs ir įvertinęs darbuotojo sveikatos sutrikimus ir jų sąsajas su darbo sąlygomis. Todėl visais atvejais iškilus neaiškumams dėl paciento darbo sąlygų neigiamo poveikio sveikatai, jo galimybės tęsti darbą ar įtariant galimą profesinę ligą būtina pacientą siųsti darbo medicinos gydytojo konsultacijos.

A. B., 45 metų, dirbanti siuvėja dulkėtoje aplinkoje, buvo atsiųsta pas darbo medicinos gydytoją konsultotis

dėl įtariamos profesinės ligos. Dgn.: *Bonchoectasiae lobi inferioris dextri. Asthma non allergicum persistens.*

Pacientė skundžiasi kosuliu, dažnais dusulio priepuoliais. Simptomai vargina apie 10 metų, prieš 12 metų nustatyta bronhektazės dešiniajame plautyje. Moteris teigia, kad darbe ar bet kokioje dulkėtoje aplinkoje simptomai sustiprėja, pakyla temperatūra, atsiranda kosulys su skrepliavimu.

Šiuo atveju nėra pagrindo teigti, jog liga profesinė: nors ligos simptomai ir paūmėjimai susiję su darbo aplinkos veiksnių poveikiu, tačiau nėra tiesioginis ligą sukėlęs veiksnys, nes paūmėjimus provokuoja bet kokios dulkės, esančios tiek darbe, tiek namų aplinkoje. Taigi pacientei dirbti dulkėtoje aplinkoje negalima, bet ji gali dirbti pagal savo specialybę aplinkoje, kurioje nėra dirginančių alergenų.

EXPERTISE OF OCCUPATIONAL RISK FACTORS' IMPACT ON LUNG DISEASES

RITA RAŠKEVIČIENĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY, HOSPITAL OF LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES KAUNAS CLINICS

Keywords: chronic lung diseases, work related diseases, occupational diseases, occupational medicine.

Summary. Detection and removal of possible etiological or predisposing conditions (risk factors at work or home environment) of a disease makes treatment more effective and prevents further progression of the disease that can lead to long-term absenteeism, and eventual disability. Chronic obstructive pulmonary diseases, asthma, chronic respiratory failure, atrophic changes of upper respiratory tract are contraindications for work under exposure to chemical factors. Therefore, a doctor finds an allergic or chronic lung disease, suspecting that the disease can be worsened by the patient's workplace conditions should be directed to the occupational physician consultation.

LITERATŪRA

1. R. Ustinavičienė, V. Obelenis, T. Bagdonienė ir kt. Darbo medicina.VDI, Vilnius, 2007
2. Lawrence Martin, Occupational Asthma /prieiga per: <http://www.lakesidepress.com/pulmonary/OccupationalAsthma.htm>

Trachėjos patologija: skubioji chirurginė pagalba pulmonologijoje

Romaldas Rubikas

LSMU MA Širdies, krūtinės ir kraujagyslių chirurgijos klinika

Reikšminiai žodžiai: krūtinės chirurgija, pulmonologija, trachėja, stenozė, svetimkūniai, fistulės.

Santrauka. Krūtinės (torakalinės) chirurgijos ir pulmonologijos nuolatinė sąveika yra būtina, siekiant užtikrinti visapusišką kvalifikuotą medicinos pagalbą kvėpavimo organų ligomis sergantiems pacientams. Tokio dviejų medicinos disciplinų veiksmingo bendradarbiavimo pavyzdys gali būti skubi pulmonologinė (bronchologinė) ir chirurginė pagalba gydant dažniausiai pasitaikančias trachėjos spindį siaurinančias ligas bei jų komplikacijas. Daugeliu atvejų pulmonologai (bronchologai) pirmieji sutinka tokių ligų ištiktus pacientus, nustato ligos diagnozę ir pradeda gydyti. Skubi (urgentinė) krūtinės chirurgijos intervencija būtina, kai nepakanka (ar iš viso negalima taikyti) pulmonologinių metodų.

Šiuo straipsniu siekiama supažindinti su urgentinių chirurginių intervencijų indikacijomis ir galimybėmis ir taip pagerinti pulmonologų, krūtinės chirurgų bei kitų specialybių gydytojų tarpusavio supratimą, diagnostikos ir gydymo veiksmų pereinamumą ir tęstinumą.

Trachėjos funkcinė reikšmė nebūtų tokia didžiulė, jeigu ji nebūtų vienintelis organas, užtikrinantis oro cirkuliaciją iki plaučių. Neatsitiktinai net kelios medicinos disciplinos (krūtinės chirurgija, pulmonologija, otorinolaringologija ir kt.) savo metodais diagnozuoja ir gydo trachėjos ligas bei jų komplikacijas. Trachėjos traumas, pirminiai piktybiniai ir nepiktybiniai navikai pasitaiko labai retai, todėl krūtinės chirurgijoje ir pulmonologijoje daugiausiai dėmesio skiriama kitoms organo funkcijas trikdančioms ligoms bei sindromams: stenozei, svetimkūniams, fistulėms.

TRACHĖJOS ANATOMIJOS PAGRINDAI

Lietuviškas trachėjos, *trachea*, pavadinimas gerklė krūtinės chirurgijoje beveik nevartojamas, galbūt dėl to, kad nebūtų painiojamas su labai panašiu gerklų, *larynx*, pavadinimu. Trachėja prasideda žemiau gerklų žiedinės kremzlės, *cartilago cricoidea*, ties stuburo kakliniu šeštuoju slanksteliu ir 10–12 cm tęsiasi iki krūtininio ketvirtąjo ar penktojo slankstelių. Čia trachėja susijungia su pagrindiniais, dešiniuoju ir kairiuoju, bronchais. Tarp pagrindinių bronchų žiočių yra svarbus anatomicinis darinys, vadinamas trachėjos ketera, *carina tracheae*.

Trachėjos sagitalinis skersmuo yra 1,5–1,8 cm, skersinis – 2,0–2,5 cm. Trachėjos spindis siauriausias apatinėje dalyje. Trachėjos priekinę ir šoninę sienas sudaro gulsčios C raidės formos kremzliniai pusžiedžiai. Jų forma ir skaičius nepastovūs, tačiau dažniausiai viename trachėjos ilgio centimetre esti du pusžiedžiai. Iš viso gali būti 18–25 jungiamojo audinio juostelėmis sujungti kremzliniai pusžiedžiai. Paskutinis jų, bifurkacinis pusžiedis, yra kitoks – dažniausiai jo priekinė dalis trikampė. Kremzlinių pusžiedžių galus jungia membraninė sienos dalis, susidedanti iš jungiamojo audinio bei elastingos lygiųjų raumenų juostelės, kuri susitraukdama ir atsipalaiduodama keičia trachėjos formą. Ryjant membraninė sienos dalis įlinksta į trachėjos vidų, taip palengvinamas maisto slinkimas stemple. Iš vidaus trachėja išklota gleivine su virpamuoju epiteliumi, kuris yra svarbiausias apatinių kvėpavimo takų fiziologinio išsivalymo, vadinamo mukociliariniu klirensu, veiksnys.

TRACHĖJOS STENOZĖ

Trachėjos stenozė (spindžio susiaurėjimas) skiriama į išorinę, vidinę bei mišrią. Trachėją iš išorės gali suspausti ir/arba nustumti didelė struma, kaklo bei tarpuplaučio navikai, anomalinės

stambiosios krūtinės kraujagyslės. Vidinė stenozė būna randinės, navikinės, uždegimo ir idiopatinės (nežinomos) kilmės. Atviroji ir uždaroji kaklo ar krūtinės trauma sukelia mišrios etiologijos ir patogenezės trachėjos stenozę.

Trachėjos randinė stenozė

Chirurgijos progreso nebūtų buvę be bendrosios intubacinės nejaunos ir dirbtinės plaučių ventilacijos. Kol buvo vartojami šių dienų požiūriu netobuli (su didelio ir nekontroliuojamo slėgio manžetėmis) intubaciniai vamzdeliai, trachėjos randinės stenozės (TRS) atvejų buvo tiek, kad susikūrė net atskira krūtinės chirurgijos šaka, vadinama laringotrachėjine ar tracheobronchine chirurgija. Pradėjus naudoti šiuolaikinius intubacinius ir tracheostominius vamzdelius su kontroliuojamo slėgio manžetėmis, TRS atvejų ženkliai sumažėjo. Vis dėlto, trachėjos intubacija ir tracheostomija išlieka dažniausia TRS priežastimi. Kitos, retesnės TRS priežastys yra gleivinės ir kremzlinių pusžiedžių sužalojimas intubuojant trachėją ar darant tracheostomiją bei prasta vamzdelių priežiūra, atverianti kelią infekcijai. Ligos patogenezė prasideda nuo kraujotakos sutrikimo trachėjos gleivinėje. Išemijos ir infekcinio uždegimo apimtos vietose pradeda vešėti granuliacijos, kurias pakeičia kietas (randinis)

jungiamasis audinys, deformuojantis bei siaurinantį trachėjos spindį. Randinė stenozė susidaro labiausiai pažeidžiamose trachėjos vietose: apie tracheostomijos angą, ties intubacinio ar tracheostominio vamzdelio manžete, rečiau – jo galu.

Klinika ir diagnostika. TRS pasireiškia trachėjiniu sindromu (kosuliu, dusuliu, iš pradžių inspiraciniu, vėliau ir ekspiraciniu stridoru), kai palengva, per kelias savaites ar net mėnesius, trachėja susiaurėja iki trečdaliao normalaus jos spindžio. TRS diagnozė ir stenozės vieta nustatoma fibrobronchoskopijos ir kompiuterinės tomografijos būdais. Fibrobronchoskopijos, kuri laikoma trachėjos ir stambiųjų bronchų tyrimo „auksiniu standartu“, pranašumai yra vizuali apžiūra ir galimybė paimti medžiagos histologiniam tyrimui. Jis būtinas, kai reikia atskirti nenavikinę (randinę, idiopatinę) stenozę nuo navikinės. Fibrobronchoskopiją galima daryti tik stabilios būklės pacientams, kai nėra asfiksijos grėsmės. Kai TRS sukelia stridorą, naudojamas kietas bronchoskopas, tinkantis trumpalaikiai (procedūros metu) dirbtinei plaučių ventilacijai. Kompiuterinė tomografija parodo susiaurėjusio trachėjos segmento vietą ir apimtį. Dar daugiau informacijos suteikia kompiuterinės tomografijos didelės skiriamosios gebos trijų dimensijų vaizdai, vadinami „virtualiąja bronchoskopija“.

Skubi medicinos pagalba. TRS gydyti vartojami bronchologiniai (trachėjos plėtimas, stentavimas, randinių audinių naikinimas lazeriu) ir chirurginiai metodai: tracheostomija bei rezekcija ir plastika. Pagalbinę reikšmę turi oksigenoterapija, kvėpavimo takų gleivinės uždegimą ir edemą slopinantis, sekretą skystinantys vaistai.

Tracheostomija – viena iš seniausių operacijų, kurią, pasak istorinių šaltinių, mokėjo daryti dar senovės Egipte. Nors tracheostomijos (TS) operacijos indikacijų formulavimas kito, bet jų esmė liko ta pati: TS daroma, kai ūminio ar lėtinio viršutinių kvėpavimo takų nepraeinamumo priežasties negalima pašalinti taikant bronchologijos metodus, trachėjos intubaciją, vaistus. Krūtinės chirurgijoje ir pulmonologijoje tokios situacijos gali kilti dėl gerklų ir/arba stenozės bei svetimkūnių.

TS yra viena iš universaliausių chirurginių operacijų, atliekama daugelio kitų ligų bei sindromų atvejais: 1) sunkios veido ir žandikaulių traumas;

2) burnos, ryklės, gerklų edemos; 3) smarkaus kraujavimo burnoje bei ryklėje; 4) burnaryklės pūlinių; 5) antgerklų uždegimo; 6) kramtomųjų burnos raumenų spazmo; 7) nesulaikomo vėmimo (aspiracijos prevencijai); 8) ilgai trunkančios dirbtinės plaučių ventilacijos.

Yra penkios skirtingos pagal trachėjos atvėrimo vietą ir/arba metodiką operacijos: 1) kaklinė TS; 2) konikotomija; 3) punktinė dilatacinė TS; 4) krūtininė TS; 5) minitracheostomija (trachėjos katesterizavimas). Skubiais atvejais taikomi pirmieji trys TS būdai. Sukėlus vietinę infiltracinę nejautra TS atliekama tik išimtiniais atvejais. Operacija saugesnė, greičiau padaroma, sukelia mažiau komplikacijų, kai taikoma bendroji nejautra.

Kaklinė TS – klasikinis, dažniau negu kiti taikomas TS būdas. Tipiška operacinio pjūvio vieta – vidurys tarp skydinės kremzlės kyšulio (Adomo obuolio) ir krūtinkaulio krašto. Atsižvelgiant į trachėjos priekinės sienos atvėrimo vietą, kaklinė TS skiriama į viršutinę, vidurinę bei apatinę. Anatomicinė riba tarp jų yra skydliakės sąsmauka, virš kurios padaryta TS vadinama viršutine, žemiau – apatine, o ją perpjovus – vidurine. Tinkamiausia yra apatinė TS, perpjaujant IV–V trachėjos kremzlinius žiedus. Po vidurinės ir ypač viršutinės TS pasitaiko daugiau komplikacijų, pvz., randinė stenozė.

Yra keli trachėjos priekinės (kremzlinės) sienos įpjovos būdai. Komplikacijų rečiau pasitaiko po TS, atliktos H. Dedo metodu. Pasirinktoje vietoje trachėjos priekinėje sienoje padaromas sudėtinis gulsčios H raidės formos pjūvis. Vertikaliosios pjūvio dalies ilgis yra apie 1,0–1,2 cm, o horizontaliųjų – 1,5 cm. Susidarę du trachėjos sienos lopeliai persiuvami ligatūromis ir perkeliama į viršų bei patraukiami į šonus. Trachėjos priekinėje sienoje atsiveria anga, pro kurią į jos spindį įkišamas reikiamo dydžio tracheostominis vamzdelis. Trachėjos sienos lopeliai, naudojant jų galus anksčiau perversas ligatūras, prisiuvami prie odos operacinio pjūvio kraštuose.

Konikotomija (krikotomija, krikoti-reotomija) vadinamas apatinių kvėpavimo takų atvėrimo būdas, perpjaujant žiedinį skydo raištį, *lig. cricothyroideum, seu lig. conicum*. Suaugusio žmogaus žiedinis skydo raištis yra apie 0,8–1,2 cm aukščio ir apie 2,0–2,5 cm pločio tarp skydinės ir žiedinės gerklų kremzlių įtempta fibrozinio audinio plokštelė. Palyginti su kakline TS, konikotomija yra lengviau ir greičiau atliekama, ypač

operuojant nepritaikytomis sąlygomis, pvz., greitosios medicinos pagalbos mašinoje, palatoje ar kitoje vietoje. Tačiau dėl didesnės gerklų poklostinės dalies stenozės rizikos, konikotomija iš klinikinės praktikos neišstumė klininės TS. Konikotomijos nerekomenduojama atlikti jaunesniems negu 10 metų vaikams, esant dėl lūžio nestabiliam gerklų kremzliniam karkasui ir tais atvejais, kai tracheostominį vamzdelį numatoma laikyti ilgiau negu 5 dienas.

Perkutaninė punktinė dilatacinė TS. Šis TS metodas dažniausiai taikomas intensyviosios terapijos skyriuose, kai dėl gresiančių komplikacijų dirbtinės plaučių ventilacijos nebegalima tęsti per trachėjos intubacinį vamzdelį. Ant nugaros gulinčiam pacientui stora adata punktuojama trachėja. Kai adata patenka į trachėjos spindį, skysčio pripildytame švirkšte pasirodo oro burbuliukų. Pro adatos spindį į trachėją įkišama speciali vediklinė styga. Adata ištraukiama. Abipus stygos įpjaujama kaklo oda ir poodis. Vienas po kito ant stygos užmaunami ir į trachėją įkišami vis storesni plėtikliai (dilatatoriai). Jie trachėjos priekinės sienos angą turi padidinti tiek, kad būtų galima ištraukti intubacinį, įkišti tracheostominį vamzdelį. Paprastesnė, palyginti su kakline TS, metodika yra tam tikras šio būdo privalumas. Tačiau, aiškiai nematant trachėjos priekinės sienos, ne visada pavyksta optimalioje vietoje (tarp IV ir V žiedo) įkišti tracheostominį vamzdelį.

Tracheostomijos komplikacijos, jų profilaktika ir gydymas. Laikantis operacijos metodikos, komplikacijų, kurių dauguma nėra būdingos tam tikram TS būdai, pasitaiko retai. Darant kaklinę TS, dažniau negu per kitas šio tipo operacijas, sužalojamas apatinis (grįžtamasis) gerklų nervas, *n. laryngeus inf, seu recurrens*. Konikotomija dažniau negu kiti TS būdai sukelia poklostinės gerklų dalies stenozę, tačiau ir jos galima išvengti, jeigu artimiausiomis dienomis vietoj šios operacijos daroma kaklinė TS. TS vėlyvųjų komplikacijų rizika labai priklauso tracheostominio vamzdelio priežiūros kokybės. Pirmosiomis dienomis po operacijos, kol pacientas dar nėra apsipratęs su kvėpavimu pro tracheostominį vamzdelį, labai svarbu išlaikyti tinkamą jo padėtį, švarų spindį bei slėgį manžetėje. Oro į manžetę įpučiama tik tiek, kad slėgis joje neviršytų 20 mm Hg. Didesnis slėgis gali sukelti trachėjos gleivinės išemi-

ją ir nekrozę. Ne rečiau kaip kas dvi valandas bent kelioms minutėms orą iš manžetės reikia išleisti.

APATINIŲ KVĖPAVIMO TAKŲ SVETIMKŪNIAI

Gerklose ir gerklinėje ryklės dalyje, *hypopharynx*, įstringa 92 proc. pro burną ir nosį patekusių svetimkūnių. Į stemplę nuslenka 6 proc., o į trachėją bei bronchus – tik 2 proc. svetimkūnių.

Atsižvelgiant medžiagų, iš kurių jie sudaryti, kilmę, apatinių kvėpavimo takų svetimkūniai (AKTS) skiriami į organinius, neorganinius ir mišrius. Mišraus AKTS pavyzdys yra kaulas, sudarytas iš organinių ir neorganinių medžiagų.

Klinika ir diagnostika. AKTS sukelti simptomai priklauso nuo svetimkūnio dydžio, struktūros, įstrigimo vietos bei paciento sąmonės būklės. Gerkloms arba trachėjai užsikimšus visiškai, kyla asfiksija, o iš dalies – stridoras, smarkus kosulys ir dusulys. Sąmoningas pacientas svetimkūnio patekimo į kvėpavimo takus momentą apibūdina kaip staigų dusulio ir sauso kosulio priepuolį. Jeigu svetimkūnis įstringa gerklose, užkimsta ar net visai išnyksta balsas. Svetimkūniui nuslinkus į sąmonę praradusio paciento bronchus, ankstyvųjų klinikinių požymių gali ir nebūti. Jų atsiranda vėliau, kai svetimkūnis sukelia plaučių infekcines uždegimo ligas ir/ arba kraujavimą. Krūtinės rentgenogramose galima matyti tik rentgeno spindulius sulaikančius neorganinius ir mišrius AKTS. Organinius svetimkūnius surasti galima tik kvėpavimo takus apžiūrint fibrobronchoskopu.

Gydymas. Chirurginė operacija atliekama kai, naudojantis standžiuoju bronchoskopu, nepavyksta pašalinti įstrigusio AKTS. Įstrigus svetimkūniui gerklose arba kaklinėje trachėjos dalyje, daugiausia problemų kyla dėl anesteziologinių operacijos ypatumų, o ne chirurginių. Operaciją dažnai tenka pradėti sukėlus vietinę nejautrą. Trachėja atveriamą žemiau įstrigusio svetimkūnio ir pro jos distalinį galą įkišamas tracheostominis vamzdelis, pro kurį pradedama apeinamoji (šuntinė) dirbtinė plaučių ventilacija. Pašalinus svetimkūnį, tiesioginė trachėjos intubacija pakeičiama įprastine ir tęsiama tol, kol reikia dirbtinės plaučių ventilacijos.

TRACHĖJOS FISTULĖS

Fistulė tarp trachėjos ir stemplės. Ilgalaikė trachėjos intubacija arba tracheostomija 0,5–5 proc. pacientų sukelia fistulę tarp trachėjos ir stemplės (TSF). Tiesioginė jos priežastis – stemplės ir trachėjos membraninės dalies nekrozė dėl intubacinio ar tracheostominio vamzdelio manžetės spaudimo. TSF rizika didesnė, kai intubuotam pacientui per stemplę į skrandį yra įkištas zondas.

Intensyvus pūlinis tracheobronchitas ir pneumonija, kurių nepavyksta išgydyti įprastinėmis priemonėmis, dažnai būna pirmieji dirbtiniu būdu ventiliuojamo ir pro zondą maitinamo paciento TSF klinikiniai požymiai. Kai pacientas pradeda maitinti natūraliu būdu, atsiranda springimo, sutampančio su seilių bei maisto nurijimu, požymiai. TSF diagnozė patvirtinama bronchoskopijos, fibrogastroskopija ir stemplės rentgenokonstrastinio tyrimo būdais.

Nustačius TSF, paciento maitinimas pro burną nutraukiamas. Zondas stemplėje trukdo užgyti fistulei, todėl atliekama jejunostomija arba gastrotomija, pro kurią maitinamas pacientas. Rekonstrukcinė operacija daroma tik pagerėjus paciento būklei. Beveik visada kartu su TSF būna ir trachėjos randinė stenozė, todėl daroma sudėtinė operacija. Pirmiausia atliekama trachėjos žiedinė rezekcija. Fistulės anga stemplės sienoje išpjaujama ir užsiuvama, o siūlė būtinai uždengiama galvos sukamuojų raumeniu, *m. sternocleidomastoideus*. Trachėjos anastomozė daroma tipiniu būdu.

Fistulė tarp trachėjos ir arterijos (TAF). Pavojingiausia ilgalaikės intubacijos arba tracheostomijos komplikacija yra dėl išeminės nekrozės, atsivėrusi fistulė tarp trachėjos ir šalia esančių stambiųjų kraujagyslių, kaip antai: žastinis galvos arterinis kamienas, *truncus brachiocephalicus*, arba bendroji miego arterija, a. carotis communis. Laimei, TAF yra itin reta TS komplikacija, tačiau išgelbėti jos ištiktus pacientus pavyksta dar rečiau.

Išeminės kilmės TAF susidaro per 12–200 dienų po trachėjos intubacijos ar tracheostomijos, todėl net ir nedidelis kraujo kiekis, tuo laikotarpiu pasirodęs pro tracheostominę angą arba vamzdelį, gali būti pirmas svarbus gresiančios labai pavojingos komplikacijos ženklas, kurio joki

būdu negalima ignoruoti. Intubacinį ar tracheostominį vamzdelį reikia pakeisti ilgesniu, kad manžetė nespautų trachėjos sienos ankstesnėje vietoje ir atidžiai stebėti paciento būklę. Atsivėrus TAF, pacientą gali išgelbėti tik greiti ir tikslūs medicinos personalo veiksmai. Kol viena medicinos personalo grupė gelbsti pacientą nuo kraujavimo ir aspiracijos, antroji turi parengti operacinę urgentinei operacijai. Aspiracijos krauju, kuri šiuo atveju yra pavojingesnė už kraujavimą, galima išvengti šiais būdais: 1) tracheostominį vamzdelį greitai pakeisti ilgesniu; 2) atlikti orofaringinę trachėjos intubaciją. Visi šie būdai bus veiksmingi, jeigu vamzdelio manžetė bus žemiau TAF vietos. Tais atvejais, kai tracheostomija atlikta neseniai ir audiniai apie trachėją dar nesurandėję, kraujavimą laikinai sustabdyti gali pavykti, rodomuoju pirštu prispaudus prakiurusią kraujagyslę prie užpakalinio krūtinkaulio paviršiaus.

MEDICININĖ REABILITACIJA

Po skubios chirurginės intervencijos pacientų gydymas nesibaigia. Po jos eina medicininė rehabilitacija. Pacientus, kuriems buvo atliktos skubios trachėjos operacijos, pvz., tracheostomija, reikia siųsti krūtinės chirurgo konsultacijos. Daugeliu atvejų galimos planinės rekonstrukcinės operacijos, atkuriančios gerklų ir trachėjos funkcijas.

TRACHEAL PATHOLOGY. CO-OPERATION OF THORACIC SURGERY AND PNEUMONOLOGY

ROMALDAS RUBIKAS

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

Keywords: thoracic surgery, pneumonology, trachea, stenosis, foreign bodies, tracheal fistula.

Summary. Co-operation of thoracic surgery and pneumonology ensure urgent medical aid for patients suffering from acute tracheal pathology. As usually, the specialists in pneumonology begin the management (diagnostics and conservative treatment, bronchological interventions) of these patients. However, in some cases occur indications for urgent thoracic surgery.

This article discusses the indications for urgent thoracic surgery in an acute tracheal pathology (progressive stenosis, foreign bodies, tracheo-esophageal and tracheo-arterial fistula).

Literatūros šaltiniai (iš viso 11) redakcijoje.

Psichoneuroimunologijos reikšmė šiuolaikinei medicinai

Marius Šukys, Danielius Serapinas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: psichoneuroimunologija, stresas, imuninė sistema.

Santrauka. Seniai žinoma, kad psichologiniai veiksniai gali daryti įtaką imuninei funkcijai, ši sąveika ilgą laiką nebuvo plačiai nagrinėta, ir patikimos literatūros apie tai atsirado visai neseniai. Žurnalas „Psychosomatic medicine“ yra puikus šaltinis norint atsekti, kaip vystėsi ir plėtėsi supratimas apie šią imuniteto moduliaciją bei kokios tyrimų tendencijos ateityje. Apžvelgus šio žurnalo straipsnius bei straipsnius, referuojamus MEDLINE duomenų bazėje, randama pakankamai duomenų, kad psichosocialinis stresas gali sąlygoti sveikatos pakitimus, ypač susijusius su infekcinėmis ligomis ir traumų, žaizdų gijimu. Uždegimo citokinų gamyba gali būti skatinama neigiamų emocijų, streso, lėtinių ligų.

Psichologinių veiksnių įtaka imunitetui – gerai žinomas reiškinys [1]. Ryšys tarp imuniteto ir centrinės nervų sistemos buvo ganėtinai ilgai ignoruotas [2]. Literatūros paieška straipsniui apėmė publikacijas, kuriose nagrinėtas psichologinių charakteristikų, elgesio ir emocijų ryšis su ligų (alergijos, astmos, skrandžio opų, vėžio, autoimuninių ir infekcinių) pasireiškimu ir vystymusi. Kai kurie tyrimai, kuriose buvo nagrinėtas tam tikras imuninės sistemos kintamumas ir jo įtaka psichologiniams procesams bei sveikatai, buvo tęstiniai.

Apžvelgti straipsniai, kuriuose kintamieji buvo streso trukmė ir jo pobūdis (laboratorinėmis sąlygomis sukeltas stresas, natūralus (pvz., artimųjų netektis) ar lėtinis), taip pat ir psichopatologija, asmenybė ar tarpasmeniniai santykiai.

PSICHOPATOLOGIJA

Dešimtmečius domėjimasis ryšiu tarp psichiatrinių sindromų, simptomų ir imuniteto funkcijos ženkliai nekito. Ankstesnių psichikos ligonių studijų duomenimis, jiems būdingi imuninės sistemos pokyčiai, kaip antai limfocitų skaičiaus [3, 4], prastesnis antikūnų atsakas į kokliušo vak-

ciną [6], lyginant su ne psichikos ligoniais. Be to, pastebėta imuninės sistemos pokyčių ir sergant atskiromis psichikos ligomis [7, 8]. Daugelis šių pokyčių buvo nagrinėti tiriant afektiniais ir nerimo sutrikimais sergančius asmenis ir patvirtinta, kad depresija ir nerimas padidina uždegimą skatinančių citokinų, kaip antai IL-6 gamybą [9, 20–23].

Imuninius pokyčius gali sukelti ne tik ligos, susijusios su depresija, bet ir depresijos simptomų pasireiškimas, pvz., ryškesni depresijos simptomai susiję su mažesniu CD8⁺ T limfocitų skaičiumi ir dažnesniu genitalijų HSV-2 pasireiškimu per 6 mėn. [13]. ŽIV užsikrėtusių gėjų vyrų grupėje depresijos simptomai buvo susiję su sumažėjusiu CD4⁺ limfocitų skaičiumi, padidėjusiu B limfocitų ir imuninio aktyvumo žymenimis (HLA-DR) [19], nors pats susirgimas ŽIV ir jo stadija buvo stabilūs. Tačiau pokyčių nenustatyta tiems tiriamiesiems, kurie buvo praradę savo partnerį dėl AIDS.

Kliniškai patvirtinti nerimo sutrikimai taip turi įtakos imuniniams pokyčiams. Pavyzdžiui, generalizuotas nerimo sutrikimas sumažina IL-2 receptorių raišką limfocituose lyginant su neturinčiais šio sutrikimo. Sumažėjusi raiška buvo susijusi su didesniu nepageidaujamų įkurių minčių skaičiumi ir didesniu dienų skaičiumi esant negalavimui

dėl viršutinių kvėpavimo takų infekcijos [15]. Sergantiems generalizuotu nerimo ir panikos sutrikimais nustatyta sumažėjusi fitohemaaglutinino limfocitų stimuliacija ir sumažėjusi IL-2 gamyba lyginant su šiomis ligomis nesergančiais pacientais [14]. Uragano aukoms, kurioms buvo potrauminio streso sindromas ar įkyrių minčių, nustatyta sumažėjusi ląstelių natūraliųjų žudikių (angl. *natural killer*, NK) lizė, tai galėjo lemti atsiradę miego sutrikimai [18]. Vietnamo karo veteranai, sergantys daliniu potrauminio streso sutrikimu, turi didesnę bendrąją T limfocitų skaičių, ypač CD4⁺, o turintys nerimo sutrikimų – didesnę bendrąją T limfocitų skaičių ir stipresnę lėtosios (IV tipo) alergijos reakciją į 7 antigenus, lyginant su Vietnamo karo veteranais, nesergančiais psichikos sutrikimais [10]. Pastebėta silpnesnė reakcija į hepatito B vakciną tarp medicinos studentų, kurie skundėsi nerimo simptomais [24].

Elgesys, susijęs su sveikata, gali veikti kaip kofaktorių sąveikaujant psichopatologijai ir imuninės sistemos funkcijai. Pavyzdžiui, rūkymas veikia sinergiškai su depresija mažinant NK ląstelių lizę [12]. Sumažėjęs fizinis aktyvumas veikė limfocitų proliferaciją sergant depresija [16]. Pasireiškus objektyviems ir subjektyviems miego sutrikimų požymiams atsirado reikšmingų pokyčių: NK ląstelių lizės aktyvumo [11] ir T limfocitų skaičiaus [17], nepaisant pačios depresijos simptomų. Iš tikrųjų, esant depresijai, miego sutrikimai gali lemti daug imuninių pokyčių [8, 11, 17, 18].

Taigi yra tikrai tvirtų duomenų, jog tarp psichopatologijos ir imuninės sistemos funkcijos yra ryšys.

ASMENYBĖ IR STRESAS

Savybės, apibūdinančios asmenybę, ir asmens gebėjimas skirtingais būdais reaguoti stresą atspindi ir vidinius organizmo pokyčius streso metu, tad skirtingas atsakas į stresą gali sąlygoti ir imuninės funkcijos variacijas. Iki 20 a. 8 dešimtmečio įvairias asmenybės savybes bandyta susieti su tam tikromis ligomis [25–29]. Pavyzdžiui, nemaža dalis tyrėjų ieškojo asmenybės ypatumų, kurie perdisponuoja alergines ligas: stebint odos reakcijas į įvairius alergenų nustatyta, kad šios silpnesnės buvo tų tiriamųjų, kurių asmenybė apibūdinta kaip pasyvi, negatyvi, nelaiminga, nervinga, nepatenkinta, impulsyvi ir t. t. [25–28, 30, 31].

Tam tikri asmenybės bruožai, kaip antai motyvacija siekiant karjeros aukštumų ar agresija, irgi sietos su imuniniais pokyčiais. Karo akademijos studentai, turintys didelę motyvaciją, bet prastus akademinis rezultatus, buvo imlesni EBV infekcijai [32]. Tiriant vyrus kariuomenėje nustatyta, kad agresija, įvertinta pagal antisocialaus asmenybės tipo sutrikimo kriterijus, teigiamai koreliavo su T ir B limfocitų skaičiumi [33]. Limfocitų pokytis buvo nepriklausomas nuo testosterono kiekio, amžiaus, sveikatos būklės ar elgesio.

Tyrėjų buvo išskirti reagavimo į stresą tipai, kurie gali turėti įtakos imuniniams pokyčiams: numalšinimo, nei-

gimo, slėpimo, vengimo/pabėgimo. Vyraujant numalšiniui, sumažėja monocitų skaičius, padaugėja eozinofilų, didesnė glikemija [34]. Retrospektyviai nustatyta daugiau vaistų šalutinio poveikio atvejų. Esant vengimo tipui, kaulų čiulpų recipientams, kuriems būta nerimo požymių, rasta mažiau T limfocitų ląstelių [36], neigimo atveju gėjams vyrams, laukiantiems ŽIV tyrimo rezultato, nustatyta mažiau kortizolio, didesnė limfocitų proliferacija reaguojant į PHA [37]. Esant slėpimo tipui, t. y. užsikrėtusiems ŽIV, kurie slėpė savo seksualinę orientaciją, per 9 metus greičiau mažėjo CD4 ląstelių, greičiau išsivystė AIDS ar mirė nuo jos greičiau, nei tikėtasi, nors pati infekcija buvo kontroliuojama [38].

Taigi asmenybės savybės ir reakcija į stresą, kuri lydimą įvairių emocijų, tikėtina, susijusi su imuninėmis savybėmis. Todėl nenuostabu, kad situacijos, kai reikia atsiskleisti, gali pasižymėti tuo pačiu. Priešiška nusiteikusiems asmenims padidėjo NK ląstelių citotoksiškumas, kai reikėjo atsiverti, lyginant su mažiau priešiškais asmenimis [39]. Tai aiškinama tuo, kad labai priešiškam asmeniui atsivėrimas kelia didesnę grėsmės jausmą. Studentams, raštu apklausiamiems apie asmeniškai svarbius stresinius įvykius, nustatytas mažesnis EBV Ig antikūnų titras [35]. Manoma, kad atsivėrimas, išsipasakojimas lemia geresnę psichoterapijos eigą, yra duomenų, kad gerėja ir pačių ligų gijimas, pavyzdžiui, astmos ar artrito [40].

STRESORIAI

Ankstyvieji psychoneuroimunologijos tyrimai analizavo netikėtus ir naujus stresorius, kaip antai sutuoktinio netektis [43], nemiga 48 val. [44], naujų kadetų prisitaikymą prie karo akademijos sąlygų [32]. Apie 1980 metus imtasi tirti įprastesnius ir dažnesnius stresorius. Keletas studijų rodo, kad trumpas stresas, pvz., egzaminai, gali lemti imuninius pokyčius, dėl to padidėja tikimybė sirgti infekcinėmis ligomis ar blogėja žaizdų gijimas [24, 41, 45, 46]. Pavyzdžiui, studentai, kuriems nebuvo rasta antikūnų po pirminės hepatito B vakcinacijos inokuliacijos, skundėsi didesniu nervingumu dėl egzaminų [24]. Odontologijos studentams burnos biopsijos žaizda egzaminų laikotarpiu gydyta 40 proc. ilgiau nei vasaros atostogų metu, IL-1 beta mRNR gamyba egzaminų laikotarpiu sumažėjo 68 proc. [46].

Neseniai patirtas stresinis gyvenimo įvykis gali lemti, kad vėliau susidūrus su menkesniais stresoriais imuniniai pokyčiai bus ženklėsniai. Pavyzdžiui, tiriant vyrus, kurie nurodė neseniai patyrę stiprią stresinę situaciją, nustatyta, kad per 12 min. aritmetikos testą jų kardiovaskuliniai pokyčiai buvo stipresni, labiau susilpnėjo NK ląstelių funkcijos [47]. Panašūs mokytojų tyrimo duomenys: tiems, kurie nurodė kasdien patiria nesutarimų ar kivirčų, gavus užduotį išaiškinti kolegoms, kaip išspręsti galvosūki, nors šis buvo neišsprendžiamas, rastas didesnis ląstelių skaičiaus pokytis [48–50]. Tiriant išvaržos operacijos laukiančius

pacientus nustatyta, kad tiems, kurie anamnezėje nurodė stipresnius stresinius įvykius, limfocitų reakcija į fitohe-maagliutininę ir į augalo fitolakos mitogeną silpnesnė [51]. Pastarasis tyrimas svarbus tuo, kad silpnesnė limfocitų reakcija lėmė didesnę pooperacinių komplikacijų skaičių ar ilgesnį hospitalizavimo laiką.

Žinoma, stipresni stresoriai imuninę funkciją sutrikdo ilgesniam laikui. Pastebėta, kad žmonės, kurie slaugė sunkios būklės šeimos narius (sergančius Alzheimerio liga) ir dėl to patyrė stiprų stresą, turėjo ilgalaikių imuninės funkcijos sutrikimų [36, 52–58]. Pastebėta, kad panašiai sutrikdo ir perdegimo sindromas [59], įtampa darbe [60] ar bedarbystė [61]. Silpnėnis imuninis atsakas siejamas ir su nesantaika tarp sutuoktinių, tarpasmeniniais nesutarimais [63, 64–67].

Dar ilgiau, mėnesius, metus, imuniniai pokyčiai išlieka po nestandartinių, neįprastai stiprių stresorių, kaip antai uraganų ar žemės drebėjimų sukeliamų nelaimių [18, 51]. Vietnamo karo veteranų, turėjusių psichikos sutrikimų (potrauminis streso sindromas, depresija ir pan.), leukocitų skaičius buvo didesnis ir po 20 metų lyginant su veteranais, nepatyrusiais psichikos sutrikimų [10].

LABORATORINIAI STRESORIAI

Imuninius pokyčius, sukeltus trumpalaikių stresorių, imtasi labiau tirti pastarąjį dešimtmetį. Tačiau bandymų būta ir anksčiau. 1960 m. tokie tyrimai buvo atliekami imituojant įvairias stresines situacijas: tirtas kraujo eozonofilų skaičius eksperimento dalyviams, kurie turėjo pataisyti sugedusį telefoną. Tiems dalyviams, kurie turėjo sutaisyti telefoną, kad iškvieštų skubią medicinos pagalbą, eozonofilų sumažėjo 30 proc., o tiems, kurie taisė dėl neskubaus skambučio, – tik 7 proc. [69]. Vis dėlto dauguma studijų apėmė standartines užduotis (aritmetinės, kalbos, sunkios fizinės užduotys, neišsprendžiami galvosūkių, baimės sukėlimas ir pan.) [48, 49, 73–76]. Tokie stresoriai paprastai trunka pusvalandį ar trumpiau ir sukelia trumpalaikius imuninius pokyčius: padidėja NK ląstelių aktyvumas, kai kurių limfocitų subpopuliacijų ląstelių skaičius ir sumažėja limfocitų proliferacija [77]. Imuniniai pokyčiai su stresorių pobūdžiu, laboratorija ir amžiumi reikšmingai nesusiję [78–81]. Po trumpalaikių stresorių poveikio pasireiškiantys pokyčiai gali būti atspindys pakitusios limfocitų migracijos tarp limfoidinių organų ir periferinio kraujo, kuri reguliuojama per limfocitų receptorių ar simpatinę nervų sistemą [3, 77]. Asmenims, kuriems pasireiškia stipriausias simpatinis aktyvumas ūmaus streso metu, nustatomi didžiausi imuniniai pokyčiai [77, 79, 82–87]. Adrenerginė blokada gali gerinti ląstelinę imuninę reakciją į psichologinį stresą [85]. Vienas tyrimas rodo, kad asmenų, kurių simpatinė nervų sistemą stipriau reaguoja į psichologinius stresorius, stipresnė ir kortizolio reakcija, o tai vienas iš mechanizmų, lemiančių ilgalaikę imunomoduliaciją [87].

Dar viena nauja studija buvo atlikta tirti kardiovaskuliniam atsakui prieš operaciją. Tiriamųjų rankos buvo merkiamos į šaltą vandenį, ir tiems, kurie į šaltį reaguavo stipriau (mažesnė skausmo riba, stipresnis simpatinis aktyvumas), nustatytas silpnėnis limfocitų proliferacinis atsakas į augalo fitolakos mitogeną [51]. Jiems nustatytas ir silpnėnis pooperacinis atsakas, o tai lėmė, kad pacientams reikėjo daugiau skausmą malšinančių vaistų, kilo daugiau pooperacinių komplikacijų. Tad, jeigu simpatinis širdies aktyvumas gali būti žymuo, rodantis ilgalaikius imuninės funkcijos pokyčius, tai kardiovaskuliniai, endokrininiai ir imuniniai pokyčiai, sužadinti trumpalaikių stresorių, gali padėti atskleisti ryšius tarp šių fiziologinių sistemų.

TARPASMENINIAI SANTYKIAI

Apsaugoti nuo staigių ar ilgalaikių stresorių sukeliamų imuninės funkcijos sutrikimų gali socialiniai santykiai. Pavyzdžiui, medicinos studentams ir stacionare gydomiems psichikos ligoniams, kurie skundėsi vienatve, nustatytas silpnėnis ląstelių atsaką negu jos nepatiriantiems [7, 45]. Kituose tyrimuose vertintas ilgalaikių stresorių poveikis (stresas darbe [60], demencijos pacientų slauga [52, 57], operacijos [51]): esant silpnėnei socialinei paramai imuninė funkcija buvo silpnėnė. Trumpalaikių stresinių situacijų atvejais poveikis panašus: vienišų medicinos studentų imuninis atsakas į hepatito B vakciną po egzaminų buvo silpnėnis [24]. Vyrams, užsikrėtusiems ŽIV, greičiau mažėjo CD4⁺ ląstelių, jei jie gavo mažiau emocinės paramos iš artimųjų [90]. Geresnis NK ląstelių aktyvumas pastebėtas tiems krūties vėžio ligoniams, kurie sulaukė daugiau paramos iš sutuoktinių [91].

Iširę santykiai (netektis [19, 43] ar skyrybos [64, 66]), nuolatiniai kivirčiai taip pat turi imuninių pasekmių. Tirtos jaunos tik susižadėjusios poros 30 min. konfliktų sprendimo modeliuose. Tiriamiesiems, kurie buvo agresyvesni ar elgėsi labiau neigiamai, po 24 val. imuninės funkcijos rodikliai buvo sumažėję [67], labiau pakitę streso hormonai [92]. Tokie pat rezultatai gauti ir tiriant vyresnius asmenis, kurie susituokę buvo vidutiniškai 42 metus [65]. Įdomiausia, kad abiejuose tyrimuose asmenys teigė, kad jų santuokos laimingos (be nesutarimų). Apibendrinant galima sakyti, kad psichoneuroimunologijos socialinių ryšių tyrimai rodo dar vieną aspektą, kodėl žmonių tarpusavio santykiai yra naudingi ar žalingi sveikatai.

PASEKMĖS SVEIKATAI

Tyrimai su gyvūnais padeda išsiaiškinti imuninius pokyčius ir jų poveikį sveikatai, kai kintamasis yra elgesys. Stresas gyvūnams buvo sukliamas keičiant vieną narvą besidalijančių gyvūnų skaičių [94, 95] ar gyvenamąją vietą, tuo pačiu ir padėtį hierarchijoje, pvz., mirtingumas rezus beždžionių, užkrėstų beždžionių imunodeficitu virusu, buvo didesnis tų, kurių gyvenamoji vieta buvo pakeista [96]. Kitame

tyrime žema socialinė padėtis lėmė didesnę riziką susirgti adenovirusine infekcija ilgauodegėms makakoms [63].

Paraleliniai tyrimai su gyvūnais ir žmonėmis taip pat rodo didesnę imlumą infekcinėms ligoms, jei veikia stresas. Laboratorinėmis sąlygomis sukeltas stresas (garsinis triukšmas, šviesa, judėjimas ir pan.) pelėms sukėlė uždelstą antikūnų gamybą prieš jaučio serumo albuminą lyginant su kontroline grupe [97]. Taigi, streso sąlygomis imunitetas ne tik uždelstai reaguoja į vakciną, bet ir sulėtėja antikūnų prieš kitus patogenus gamyba, o tai gali lemti sunkesnę ligos eigą.

Dvi studijos atskleidė, kad stresoriai padidina imlumą pirminei herpeso viruso infekcijai ir jos sunkumą, ligos kartojimosi tikimybę [13, 32]. Tiriant kadetus, kurie prieš įstodami į karo akademiją nebuvo užsikrėtę EBV, rastas ryšys tarp rizikos veiksnių (didelė motyvacija stojant, prasti mokslo rezultatai ir labai reiklūs tėvai) ir ligos rodiklių (didesnė serokonversijos rizika, ilgesnė hospitalizavimo pasireiškus serokonversijai trukmė, didesnis antikūnų titras neesant klinikinių ligos simptomų) [32]. Kitame tyrime HSV nešiotojams, turėjusiems ryškesnių depresijos simptomų, nustatytas mažesnis CD8⁺ kiekis [13]. Panašūs rezultatai ir daugybės kitų tyrimų [35, 42, 52, 53, 64–67, 93]. Tyrimai rodo, kad operuoti pacientai, kurie prieš operaciją patyrė didesnę baimę ar stresą, prasčiau atsigauna po operacijos, ilgiau guli ligoninėje, jiems kyla daugiau pooperacinių komplikacijų, didesnė pakartotinio hospitalizavimo tikimybė [51, 99].

Naujesniuose tyrimuose daugėja duomenų, kad stresas sustiprina riebaus maisto poveikį, skatina aterosklerozinius pažeidimus [113]. Panašūs *Helicobacteri pylori* sukeltų opų vystymosi duomenys [100]. Tokie rezultatai skatina toliau tirti psichoneuroimunologijos sąveiką autoimuninių ligų ar vėžio atvejais [17, 91, 101, 102].

Kaip jau minėta anksčiau, depresija ir distresas aktyvina uždegimo citokinų gamybą [9, 20–23, 68, 88]. Be to, neigiamos emocijos imuninę disfunkciją gali skatinti netiesiogiai: pasikartojančios lėtinės ar atsparios gydymui infekcijos, žaizdos skatina tų pačių citokinų perprodukciją,

o tai gali blokuoti kitų imuninių procesų atsaką (pvz., IL-2 svarbus gynybai nuo infekcijų), prisidėti prie imunosupresijos senstant [111]. Yra įrodymų, kad didėja rizika užsikrėsti infekcine liga ir pailgėja pačios ligos epizodai, žaizdų gijimas, didėja žaizdos infekcijos tikimybė susižeidus [13, 32, 46, 58, 62, 63, 97–99, 112]. Tokie pokyčiai itin svarbūs senyvo amžiaus asmenims, o būtent jiems rizika padidėja labiausiai.

Šie duomenys atskleidžia, kad imuninė moduliacija, vykdoma psichologinių stresorių, lemia realius sveikatos sutrikimus. Žinoma, daugiausiai duomenų turima apie infekcines ligas, žaizdų gijimą ir pan. bei apie tai, kad svarbiausi lemtingieji imuniniai pokyčiai yra susiję su citokiniais [89, 103, 104, 107–110]. Traumuojantys įvykiai ir neigiamos mintys gali paveikti netgi DNR metilinimo procesą ir sutrikdyti genų raišką smegenų ląstelėse, o kartu sukelti sveikatos sutrikimus žalingam veiksmui paveikus tiek iki gimimo, tiek po gimimo. Pasaulio sveikatos organizacijos nuostata, kad žmogaus sveikata net 50 proc. priklauso nuo gyvenamosios, rodo atsakomybės už mintis, žodžius ir veiksmus svarbą kiekvieno žmogaus gyvenime.

THE ROLE OF PSYCHONEUROIMMUNOLOGY IN MODERN MEDICINE

MARIUS ŠUKYS, DANIELIUS SERAPINAS

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: psychoimmunology, stress, immune system.

Summary. Psychological immune modulation is a known phenomenon for a long time, but there were not much relevant literature until last decade. The journal „Psychosomatic medicine“ and other articles in MEDLINE are a well source of articles finding out about development and future tendency of psychoneuroimmunology. There are sufficient data to conclude that immune modulation by psychosocial stressors can lead to actual health changes. These changes include worsen wound healing, better susceptibility to infectious diseases. although, proinflammatory cytokine production can be directly stimulated by negative emotions and stressful experiences and indirectly stimulated by chronic or recurring infections.

LITERATŪRA

1. Psychoneuroimmunology and Psychosomatic Medicine: Back to the Future Janicek. Kielcot-Glaser, phd, Lynannemcguire, phd, Theodoref. Robles, bs, Andronaldglaser, phd
2. Ader R. Presidential address—1980. Psychosomatic and psychoimmunologic research. Psychosom Med 1980;42:307–21.
3. Rabin BS. Stress, immune function, and health: the connection. New York: Wiley-Liss & Sons; 1999.
4. Freeman H, Elmadjian F. The relationship between blood sugar and lymphocyte levels in normal and psychotic subjects. Psychosom Med 1947;9:226–33.
5. Phillips L, Elmadjian F. A Rorschach tension score and the diurnal lymphocyte curve in psychotic subjects. Psychosom Med 1947;9:364–71.
6. Vaughan WTJ, Sullivan JC, Elmadjian F. Immunity and schizophrenia. Psychosom Med 1949;11:327–33.
7. Kielcolt-Glaser JK, Ricker D, George J, Messick G, Speicher CE, Garner W, Glaser R. Urinary cortisol levels, cellular immunocompetency, and loneliness in psychiatric inpatients. Psychosom Med 1984;46:15–24.
8. Appelberg B, Katila H, Rimon R. Plasma interleukin-1 beta and sleep architecture in schizophrenia and other nonaffective psychoses. Psychosom Med 1997;59:529–32.
9. Appels A, Bar FW, Bar J, Bruggeman C, de Baets M. Inflammation, depressive symptomatology, and coronary artery disease. Psychosom Med 2000;62:601–5.
10. Boscarino JA, Chang J. Higher abnormal leukocyte and lymphocyte counts 20 years after exposure to severe stress: research and clinical implications. Psychosom Med 1999;61:378–86. N, Klimas N, Fletcher MA. Changes in immune and psychological measures as a function of anticipation and reaction of HIV-1 antibody status. Psychosom Med 1990;52:247–70.
11. Irwin M, Smith TL, Christian G. Electroencephalographic sleep and natural killer activity in depressed patients and control subjects. Psychosom Med 1992;54:10–21.
12. Jung W, Irwin M. Reduction of natural killer cytotoxic activity in major depression: interaction between depression and cigarette smoking. Psychosom Med 1999;61:263–70.
13. Kemeny M, Cohen F, Zegans L. Psychological and immunological predictors of genital herpes recurrence. Psychosom Med 1989;51:195–208.
14. Koh KB, Lee BK. Reduced lymphocyte proliferation and interleukin-2 production in anxiety disorders. Psychosom Med 1998;60:479–83.
15. La Via MF, Munno I, Lydiard RB, Workman EW, Hubbard JR, Michel Y, Paulling E. The influence of stress intrusion on immunodepression in generalized anxiety disorder patients and controls. Psychosom Med 1996;58:138–42.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 113) redakcijoje.

Vaikų astmos ambulatorinio gydymo problemos ir ypatumai

Jolanta Kudzytė

LMSU MA Vaikų ligų klinika

Reikšminiai žodžiai: astma, gydymas, vaikai, švokštimas.

Santrauka. Dažniausiai astma prasideda anksti vaikystėje, jos eiga kinta, keičiasi fenotipai, liga gali progresuoti arba įvykti remisija. Astmą gydyti vaikams labai sudėtinga, nes jų kvėpavimo organai auga ir vystosi, bręsta imuninė sistema, vyksta natūrali eiga. Vaikų astmos diagnostika sunki ir paini, sudėtinga skirti vaistų, o kūdikių atsakas į gydymą esti skirtingas ir dažnai nenuspėjamas.

LIGOS EIGA

Astma – dažniausia vaikų lėtinė apatinių kvėpavimo takų liga pasaulyje. Prasideda anksti vaikystėje, jos eiga kinta, keičiasi fenotipai, liga gali progresuoti arba įvykti remisija. Populiacijos tyrimai rodo, kad maždaug 1 iš 3 vaikų iki trejų metų patiria bent vieną švokštimo epizodą. Sulaukus šešerių metų švokštimas būna pasireiškęs 50 proc. vaikų.

Nors ilgalaikių studijų duomenimis, 25 proc. vaikų, kuriems buvo nuolatinė astma, švokšti pradėjo iki 6 mėn. amžiaus, o 75 proc. – iki 3 metų, pusei vaikų, hospitalizuotų dėl sunkaus švokštimo epizodo iki 2 m. amžiaus, nebuvo simptomų sulaukus 5 m. amžiaus, 70 proc. – sulaukus 10 m.

Vaikų astma sukelia daugiau problemų nei suaugusiųjų, nes:

- nesubrendusi imuninė ir kvėpavimo takų sistema;
- sunku diagnozuoti (negalima tirti plaučių funkcijos ir t. t.);
- kinta natūrali ligos eiga;
- yra apribojimų skirti vaistus;
- kitoks, kartais nenuspėjamas atsakas į gydymą;
- gydant turi būti kreipiamas dėmesys į vaiko amžių: kūdikių atsakas į gydymą nepakankamas ir nepastovus, o paaugliai dažniausiai nesilaiko gydymo režimo.

Švokštimą ikimokyklinukams gali sąlygoti įvairios ligos, o beveik pusei patyrusiųjų švokštimą simptomai išnyksta pradėjus lankyti mokyklą, nesvarbu, kuo jie buvo gydyti. Simptomai dažniau visą gyvenimą išlieka, jei yra atopija ir jei jie sunkesni.

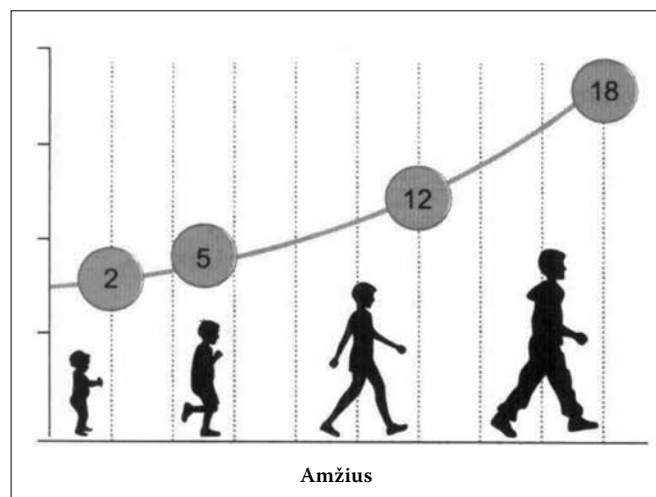
Astmą kontroliuoti vaikams labai sudėtinga, nes auga ir vystosi kvėpavimo organai, bręsta imuninė sistema, vyksta natūrali eiga. Vaikų astmos diagnostika sunki ir paini, sudėtinga skirti vaistų, kūdikių atsakas į gydymą esti skirtingas ir dažnai nenuspėjamas.

Gydymo parinkimui ir diagnostikai labai svarbu vaiko amžiaus tarpsnis: iki 2–3 m. astma vadinama kūdikių, paauglystėje – paauglių astma, o atlikti tyrimai rodo, jog atsakas į gydymą ir simptomai keičiasi 5 ir 12 gyvenimo metais (1 pav.).

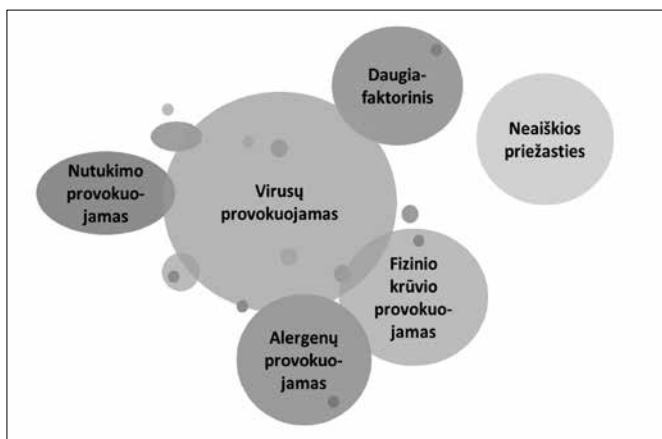
Kai kurie autoriai rekomenduoja astmą gydyti atsižvelgiant į provokuojančiuosius veiksnius, pagal astmos fenotipus, o jų vaikystėje yra labai daug (2 pav.). Tačiau dažniausiai tiek alerginės, tiek nealerginės astmos simptomus vaikams provokuoja virusinė infekcija.

Astma vaikystėje gali persistuoti, įvykti remisija ar vėl atsinaujinti. Labai svarbu, kad daugelis vaikų nustoja švokšti tam tikrais amžiaus tarpsniais. Nors didžioji dalis vaikų, kurie pradėjo švokšti iki 3 metų amžiaus, nustoja švokšti būdami šešerių, tačiau žinoma, jog šešiamėčių plaučių funkcija pradeda blogėti, ypač jei jie švokšti pradėjo iki 3 metų.

Astmą numatančio indekso (API) pagrindiniai didieji kriterijai yra astma sergantys tėvai ir vaikui diagnozuotas atopinis dermatitas, o mažieji – eozinofilija kraujyje, švokštimas neperšalus bei vaikui diagnozuotas alerginis rinitas. Teigiamas indeksas prognozuoja persistuojantį švokštimą šešiamėčiams, kurie protarpiais švokšdavo iki 3 metų amžiaus. Kiti autoriai teigia, jog kūdikiai,



1 pav. Svarbiausi vaikų amžiaus tarpsniai astmai gydyti ir diagnozuoti



2 pav. Vaikų astmos fenotipai

kurie protarpiais švokščia, turi didesnę riziką susirgti astma paauglystėje, ypač jei yra atopija.

Diagnozuojant astmą, daugiausia dėmesio kreipiamas į švokštimo epizodų kartojimąsi. Nors nėra griežtai nurodoma, kiek turėtų būti epizodų, tačiau siūloma, jog būtų ne mažiau kaip 3 kartai. Svarbus yra ne tik švokštimo pasikartojimas, bet ir kosulio, dusulio, krūtinės spaudimo, provokuojamų įvairių veiksmų, kaip antai: iritantių (šalčio, tabako dūmų), alergenų (naminių gyvūnų, žiedadulkių), kvėpavimo takų infekcijų, fizinio krūvio, verkimo, juoko, kartojimasis vidurnaktį ar paryčiu. Labai svarbu vaiko atopija ir atopinė šeimos anamnezė. Spirometriją rekomenduojama pradėti atlikti 5–7 metų vaikams. Kvėpavimo takų hiperreaktyvumo tyrimą, inhaliuojant metacholiną, histaminą, manitolį, hipertonišią druskos tirpalą ar šaltą orą, plačiai taikomą suaugusiųjų astmai diagnozuoti, vaikams rekomenduojama skirti atsargiai, nes nėra standartų pagal vaikų amžių ir svorį.

NO matavimas iškvėpiamame ore gali būti naudingas eozinofilino uždegimo žymuo tiek diagnozuojant, tiek ir stebint atsaką į gydymą gliukokortikoidais.

Daugelis metodinių rekomendacijų pripažįsta, jog sunkiausia astmą diagnozuoti 2–3 metų vaikams. Jei jiems įtariama astma, galima skirti 3 mėnesių gydymą inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais (IGK). Jei gydant simptomai išnyksta, o gydymą baigus jie vėl atsinaujina, galima diagnozuoti astmą. Nors neigiamas mėginys astmos buvimo taip pat negali paneigti.

Vaikų astma neretai mėgdžioja kitas ligas, tačiau nereti ir atvirkštiniai atvejai. Švokštimas yra vienas dažniausių kvėpavimo takų ligų simptomai vaikystėje, o jį sukelti gali daugelis ligų (1 lentelė). Kūdikystėje bronchiolitas būna dažniausia švokštimo priežastis, tačiau jį sukelti gali ir kitos ūminės ligos, taip pat įgimtos anomalijos ar genetinės ligos. Dažniausiai švokščia 1–3 metų vaikai. Vyresnio amžiaus vaikų grupėje astma dažnėja, didėjant vaiko amžiui. Švokštimo „piką“ pirmaisiais gyvenimo metais lemia siauri kvėpavimo takai (ypač neišnešiotų naujagimių), greitai paburkstanti gleivinė ir jos polinkis į hipersekreciją. Švokštimą dažniausiai paskatina respiracinis sincitijaus, gripo, paragripo virusai, mikoplazmos bei chlamidijos.

Du trečdaliai švokščiančių vaikų švokščia tik iki 1–3 metų ir vėliau nustoja, o likęs trečdalis suserga astma.

1 lentelė. Vaikų švokštimo priežastys

Ūminis švokštimas	Antrinis švokštimas	
<ul style="list-style-type: none"> • Obstrukcinis bronchitas • Bronchiolitas • Pneumonija • Astma 	<ul style="list-style-type: none"> • Bronchopulmoninė displazija • Svetimkūnis • Kraujagysliniai žiedai • Tracheozofaginė fistulė 	
Pasikartojantis švokštimas	<ul style="list-style-type: none"> • Cistinė fibrozė • Tuberkuliozė • Lėtinis rinosinusitas • Gastroezofaginis refliuksas • Tracheomaliacija 	
<ul style="list-style-type: none"> • Kartotinių virusinių infekcijų sukeltas švokštimas • Astma 	<ul style="list-style-type: none"> • Lėtinis rinosinusitas • Gastroezofaginis refliuksas • Tracheomaliacija • Kvėpavimo takų augliai • Širdies augliai • Centrinės nervų sistemos, raumenų ligos • Pirminė cilijų diskinezija • Alfa 1 antitripsino stoka 	
Nuolatinis švokštimas	<ul style="list-style-type: none"> • Persirgus paprastu bronchiolitu • Obliteracinis bronchiolitas • Astma 	<ul style="list-style-type: none"> • Kvėpavimo takų augliai • Širdies augliai • Centrinės nervų sistemos, raumenų ligos • Pirminė cilijų diskinezija • Alfa 1 antitripsino stoka

Kadangi beveik visi astma sergantys vaikai pradeda švokšti iki vienerių metų, labai sunku atskirti, kuriais atvejais švokštimas rodo astmos pradžią. Sąlyginai visi vaikai pagal švokštimo pobūdį skirstomi į du pogrupius – virusų provokuojamą mažų vaikų ir daugiafaktorinį švokštimą.

Vis labiau aiškėja pasyvaus rūkymo žala vaikams. Rūkančių mamų kūdikiai 4 kartus dažniau švokščia pirmaisiais gyvenimo metais, o jų plaučių funkcija jau būna sutrikusi iškart po gimimo.

Taigi kūdikiams ir ikimokyklinio amžiaus vaikams astma diagnozuojama tik įvertinus anamnezės, klinikinių ir laboratorinių tyrimų duomenis, nes šio amžiaus vaikų plaučių funkcijos tyrimas dažniausiai būna nekokybiškas, o rezultatai – nepatikimi. Mokyklinio amžiaus vaikams vertinami plaučių funkcijos rodmenys.

ASTMOS KONTROLĖ

Svarbiausias astmos valdymo veiksnys – medikamentinis gydymas, tačiau būtinas vaiko ir tėvų mokymas, specifinių ir nespecifinių dirgiklių bei rizikos veiksmų vengimas. Dėl nuolat kintančios astmos eigos, privalomas nuolatinis vaiko klinikinės būklės vertinimas ir stebėseną. Išsiaiškinus „kaltąjį“ alergeną, galima alergenui specifinė imunoterapija vaikams nuo 5 metų.

Kai kurie mokslininkai siūlo specifinį gydymo būdą pagal fenotipą, tačiau šiam metodui pagrįsti dar stinga mokslinių įrodymų. Gydymo tikslas – išvengti astmos paūmėjimų. Anksčiau buvo manoma, kad anksti pradėtas gydymas gali pakeisti natūralią astmos eigą, bet pastarųjų metų moksliniais tyrimais nustatyta, kad net anksti pradėtas gydymas IGK, nepaisant visų teigiamų šio metodo savybių, to padaryti negali.

Vienose metodinėse rekomendacijose rekomenduojama gydymą skirti atsižvelgiant į astmos sunkumą, kitose – į kontrolės lygmenį, o dar kitose siūloma atsižvelgti ir į sunkumą, ir kontrolės lygmenį.

Įvertinus paciento būklę, skiriamas pakopinis astmos gydymas pagal astmos kontrolės lygmenį nepamirštant galimos rizikos (2 lentelė).

Jei astma nesuvaldoma per 1–3 mėn., rekomenduojama skirti aukštesnės pakopos gydymą, prieš tai patikrinus, kaip vartojamos tarpinės, ar nepakito aplinkos poveikis,

2 lentelė. Astmos kontrolės lygmenys

Pokyčiai	Klinikiniai požymiai	Visiškai kontroliuojama	Kontroliuojama	Iš dalies kontroliuojama	Nekontroliuojama
	Simptomai dieną	Nėra	≤ 2 per sav.	> 2 per sav.	Nuolat
	Simptomai naktį / prabudimai	Nėra	≤ 1 per mėn.	> 1 per mėn.	Kiekvieną savaitę
	Bronchus plečiančių vaistų vartojimo simptomams šalinti (skubaus gydymo) atvejų skaičius	Nereikia	≤ 2 per sav.	> 2 per sav.	Kasdien
	Fizinio aktyvumo ribotumas	Nėra	Nėra	Neženklus	Labai ženklus
	Plaučių funkcija (PEF ar FEV ¹) normos ar individualaus geriausio rodiklio	> 80 proc.	≥ 80 proc.	60–80 proc.	< 60 proc.
Rizika	Paūmėjimai per metus	0	1	2	> 2
	Nepageidaujamas vaistų poveikis	Nėra	Nėra	Gali būti ne nuolat	Gali būti ne nuolat

ar gydomos gretutinės ligos (pvz., alerginis rinitas). Jei liga gerai kontroliuojama 3 mėn., galima skirti žemesnės pakopos gydymą

Pakopinio gydymo principai (3 pav.):

- **1 pakopa.** Skiriamas vienas iš uždegimą slopinančių vaistų – nedidelė inhaliuojamojo gliukokortikoido (IGK) dozė arba leukotrienų receptorių antagonistas (LTRA). LTRA dažniau skirtinas mažiems vaikams (mažesnis nepageidaujamas poveikis, lengviau vartoti tabletes), o IGK – vyresniems, atopiškiems.
- **2 pakopa.** Vyresniems nei 5 m. vaikams rekomenduojama prie IGK pridėti IVBA (ilgai veikiančią beta 2 agonistą) arba didinti IGK dozę iki vidutinės, o mažesniems nei 5 metai – didinti IGK dozę iki vidutinės arba pridėti LTRA.
- **3 ir 4 pakopos.** Toliau didinama IGK dozė ir papildomai skiriama IVBA, LTRA.
- **5 pakopa.** Prie esamo gydymo pridedamas geriamasis gliukokortikoidas ir anti IgE omalizumabas.

Vaistai ir vartojimo būdas

Astmai gydyti skirti vaistai gali būti vartojami naudojant dozuotus aerosolio inhaliatorius (DAI), dozuotus miltelių inhaliatorius (DMI) ar srovinius purkštuvus (3 lentelė).

Tarpinės leidžia aerosolio inhaliatorius vartoti kūdikiams, mažiems vaikams, taip pat pacientams, kurie nesugeba suderinti vaistų įpurškimo su įkvėpimu. Be to, tarpinės pagerina vaistų patekimą į plaučius, mažiau dirgina gerklę, mažiau vaistų rezorbuojasi burnoje, rečiau sukelia vietinį nepageidaujamą poveikį (burnos kandidozę, balso prikimumą), taip pat ir sisteminį poveikį. Todėl jos vartotinos ir vyresnių vaikų. Jei vartojami inhaliuojamieji milteliai, po inhaliacijos būtina gerai išskalauti burną, kad sumažėtų vaisto rezorbcija burnoje.

Inhaliuojamieji gliukokortikoidai yra patys veiksmingiausi kontroliuojamieji vaistai gydant astma sergančius įvairaus amžiaus vaikus. Daugumos vyresnių nei 5 m. vaikų klinikiniai simptomai ir plaučių funkcija pagerėja gydant mažomis ar vidutinėmis IGK dozėmis (100–200 µg per parą). Kartais paros dozę tenka padidinti iki 400 µg, norint pasiekti astmos kontrolę ar apsaugoti nuo fizinio

krūvio sužadinamų astmos simptomų. Simptomai sumažėja ir plaučių funkcija pagerėja po 1–2 savaikių gydymo kurso, tačiau kvėpavimo takų reaktyvumas sumažėja tik gydant keletą mėnesių. Būklei pagerėjus, dozė turi būti mažinama iki mažiausios efektyvios (4 lentelė).

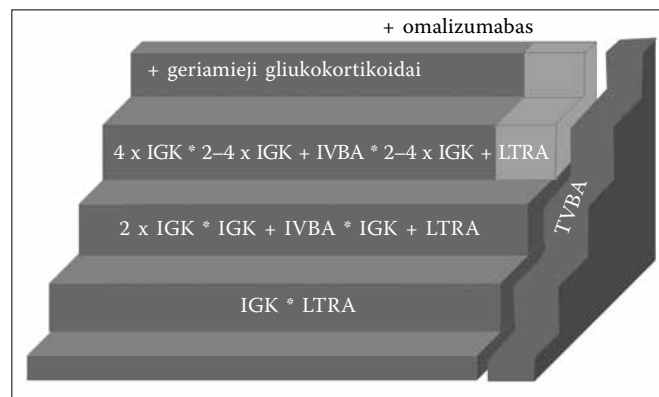
Gydant jaunesnius nei 5 m. vaikus, labai svarbu parinkti tinkamą tarpinę ir mokyti taisyklingos vaistų įkvėpimo technikos. Daugumos tokio amžiaus vaikų astmą kontroliuoti pavyksta gydant 200 µg ar mažiau budesonido ar ekvivalento per parą.

Nuolatinis mažų IGK dozių vartojimas dažniausiai neapsaugo nuo virusų skatinamo švokštimo epizodų kartojimosi.

Nors IGK vartojančių vaikų ūgis kartais iki paauglystės esti mažesnis, bet suaugę jie būna normalaus ūgio. Nepageidaujamo poveikio vaikų nervų sistemai, kataraktai, dažnesnės kvėpavimo takų infekcinės ligoms nepastebėta. Dantų ėduonis labiau sietinas su beta 2 agonistų inhaliavimu, mažinančiu burnos pH, o ne su IGK. Jei kartu gydomas alerginis rinitas ar atopinis dermatitas, visada reikia apskaičiuoti vaiko gaunamą suminę gliukokortikoidų dozę.

Geriamieji gliukokortikoidai. Dėl stipraus nepageidaujamo poveikio geriamieji gliukokortikoidai vaikams skiriami tik astmos paūmėjimo metu ar esant virusų sukeltam švokštimui. Gydymo kurso trukmė – 3, 5, 10 d.

Leukotrienų receptorių antagonistai (LTRA) sumažina klinikinius astmos simptomus vyresniems nei 5 m. vaikams, bet uždegimą slopinantis šių vaistų poveikis yra silpnesnis

**3 pav.** Astmos pakopinis gydymas

3 lentelė. Inhaliuojamojo prietaiso parinkimas vaikams

0–5 metai
• DAI su tarpine ir veido kauke (arba kandikliu kai tik vaikas gali jį naudoti)
Daugiau kaip 5 metai
• DAI su tarpine ir kandikliu arba
• DMI arba
• Kvėpavimu įjungiamas DAI
Srovinis purkštuvas – alternatyvus gydymo metodas bet kurio amžiaus vaikams
Neturint tarpinės – galima naudoti 500 ml plastikinį butelį

nei mažų IGK dozių. LTRA mažina fizinio krūvio sužadintus astmos simptomus. Jų galima skirti kaip papildomą gydymą, jei gydant mažomis IGK dozėmis nėra pakankamo efekto ar dar greta pacientas serga alerginiu rinitu. Nurodoma, jog šis derinys suretina astmos paūmėjimus.

Jaunesniems nei 5 m. vaikams LTRA retina virusų sukeltus astmos paūmėjimus.

Ilgai veikiančių inhaliuojamųjų beta 2 agonistų (IVBA) poveikis jaunesniems nei 5 m. vaikams dar nepakankamai iširtas. Vyresniems nei 5 m. vaikams IVBA skiriami tik kartu su IGK. Šiuos vaistus rekomenduojama skirti tada, kai nėra pakankamo efekto gydant mažomis IGK dozėmis. Toks derinys pagerina PEF ir kitus plaučių funkcijos rodiklius, tačiau nesuretina astmos paūmėjimų.

Trumpai veikiančios beta 2 agonistai (TVBA) pradeda veikti per keletą minučių, todėl salbutamolis yra pirmos eilės bronchus plečiantis vaistas bet kurio amžiaus vaikams. Inhaliuojamieji TVBA sukelia gerokai lengvesnį nepageidaujamą poveikį (drebulį, padidėjusį dirglumą, galvos skausmą) nei geriamieji. Geriamieji TVBA vaikams neturėtų būti skiriami. Fizinio krūvio sužadintų simptomų padeda išvengti tik inhaliuojamieji beta 2 agonistai; geriamiesiems toks poveikis nebūdingas.

Anticholinerginiai vaistai rekomenduojami tik mažiems vaikams bei trumpalaikiam gydymui astmos paūmėjimo atvejais, nes sustiprina salbutamolio poveikį.

ASTMOS PAŪMĖJIMO GYDYMAS

Astmos paūmėjimas – ūmus ar poūmis vis labiau ryškėjančių astmos simptomų, susijusių su kvėpavimo takų obstrukcija, epizodas. Paūmėjimas gali būti lengvas, vidutinis, sunkus ir labai sunkus. Tokia klasifikacija sunkiai pritaikoma kūdikiams ir ikimokyklinukams, nes negalima atlikti plaučių funkcijos tyrimų. Bronchus plečiantys vaistai – astmos paūmėjimo gydymo pagrindas. Jais gydymą reikia pradėti namuose, tęsti priėmimo skyriuje. Rekomenduojama inhaliuoti salbutamolį, po 2–10 paspaudimų (200–1000 µg) kas 20 min 3 kartus pirmą valandą, o po to pagal poreikį. Labai efektyvūs yra geriamieji gliukokortikoidai, ypač jei skiriami iškart astmai paūmėjimus. Rekomenduojama dozė – 1–2 mg/kg per parą (iki 20 µg vaikams, jaunesniems nei 2 m., ir iki 60 µg – vyresniems). Gydyti reikėtų 3–5 dienas. Esant hipoksemijai, svarbu skirti deguonies palaikant jo saturaciją didesnę nei 95 proc. Ipratropimobromidas gali palengvinti simptomus,

4 lentelė. Inhaliuojamųjų gliukokortikoidų dozės

IGK	Maža paros dozė (mg)
Beklometazonodipropionatas	100
Budezonidas	100
Ciklezonidas	80
Flunizolidas	500
Flutikazonopropionatas	100
Mometazonofuroatas	100
Triamcinolonas	400

Vidutinės dozės yra visados dvigubos (2 x)
Didelės dozės yra 4 kartus didesnės (4 x), išskyrus flunizolido ir triamcinolono, kurių dozės yra trigubos (3 x)

vartojamas kartu su salbutamoliu, ypač mažiems vaikams ar esant sunkiam astmos paūmėjimui. Inhaliuoti reikia po 2–8 paspaudimus kas 20 min. 3 kartus.

Labai didelės IGK dozės gali būti taip pat skirtos astmai paūmėjus, bet tai mažiau efektyvus būdas nei geriamieji gliukokortikoidai. Nėra įrodymų, kad Na montelukastas būtų efektyvus gydant astmos paūmėjimus. Jei būklė toliau blogėja, vaiką reikia hospitalizuoti.

ASTHMA OUT PATIENT TREATMENT IN CHILDREN: PROBLEMS AND SPECIFICITY

JOLANTA KUDZYTĖ

DEPARTMENT OF CHILDREN DISEASES
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: asthma, children, guidelines, treatment, wheeze.

Summary. Asthma most often start searly in life and hasvariable courses and unstable phenotypes which may progress or remit over time. In children asthma often presents with additional challenges not all of which are seeninadults, because of the maturing ofther espiratory an immune systems, natural history, scarcity, difficulty in establishing the diagnosis and delivering medications, and a diverse and frequently unpredictable response to treatment.

LITERATŪRA

1. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH. Inernational consensuson (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012 Aug; 67(8):976-97.
2. Lotvall J, Pawankar R, Wallace DV, Akdis CA, Rosenwasser LJ, Weber RW, et al. Wecallfori CAALL: International Collaborationin Asthma, Allergy and Immunology. *Allergy* 2012; 67:449–450.
3. Fromthe Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), 2011. Availablefrom: <http://www.ginasthma.org>.
4. From the Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger. Global Initiative for Asthma (GINA), 2009. Availablefrom:<http://www.ginasthma.org/>.
5. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gotz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008;63:5–34.
6. British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma: A National Clinical Guideline. British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2011. Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/full-text/101/index.html>.
7. Martinez FD. New insights into the natural history of asthma: primary prevention on the horizon. *J Allergy Clin. Immunol.* 2011;128:939–945.
8. Busse WW, Lemanske RF Jr. Asthma. *N Engl J Med* 2001;344:350–362.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 17) redakcijoje.

Kada įtarti pirminį imunodeficitą

Ieva Bajoriūnienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: pirminis imunodeficitas, imunodeficito požymiai, imunodeficito diagnostika.

Santrauka. Pirminis imunodeficitas yra reta liga, nulemta įgimto imuninės sistemos defekto. Jomis serga ir vaikai, ir suaugusieji. Visų specialybių gydytojams svarbu žinoti pirminio imunodeficito klinikinius požymius. Laiku ligą diagnozavus ir tinkamai gydant ligoniui išsaugoma gyvybė, sumažinamas ligotumas, pagerinama gyvenimo kokybė.

Pirminis imunodeficitas yra reta liga, nulemta įgimto imuninės sistemos defekto. Mokslininkai yra identifikavę apie 140 genų, sukeliančių per 200 įvairių pirminio imunodeficito formų [1]. Ligos paplitimas populiacijoje svyruoja nuo 1 iš 500, kaip antai dėl išskirtinio imunoglobulino (Ig) A nepakankamumo, iki daugiau kaip 1 iš 500 tūkst., sunkesnių formų, kaip antai sunkus mišrus imunodeficitas ar komplemento nepakankamumas, be to, gerokai jis skirtingas ir įvairiose šalyse [2]. Imunodeficitų paplitimą sunku nusakyti ne tik dėl jų dažnumo, bet ir dėl to, kad tyrimai jiems nustatyti pradėti taikyti tik prieš pusę šimtmečio. Tai gana nauja ir sparčiai besiplečianti medicinos mokslo sritis, deja, reikia pripažinti, neturinti bendrų imunodeficito diagnostikos kriterijų. Dažniausias imunodeficitų simptomas – neatsparumas infekcijoms. Retesniais atvejais imunodeficitas gali pasireikšti autoimunitetu ar limfoproliferacija. Pirminis imunodeficitas dažniausiai nustatomas vaikams, tačiau gali būti diagnozuojamas ir vyresniems. Pavyzdžiui, įprastinis kintamas imunodeficitas dažnai diagnozuojamas tik antrą ar trečią gyvenimo dešimtmetį. Pastebėta, jog ankstyva diagnostika ir laiku paskirtas gydymas apsaugo nuo šios ligos komplikacijų (sunkių bei pavojingų infekcijų) ir išgelbsti gyvybę, apsaugo nuo ligotumo, plaučių funkcijos blogėjimo, sumažina stacionarinio gydymo reikalingumą, pagerina pacientų gyvenimo kokybę.

PIRMINIŲ IMUNODEFICITŲ REGISTRAS

Pirminių imunodeficitų registrą Europoje pradėjo 1994 m. įkurta Europos imunodeficitų organizacija (angl. *European Society of Immunodeficiencies, ESID*). Jos pastangomis 2003 metais pradėta kurti tarptautinė internetinė pirminių

1 lentelė. Pirminių imunodeficitų grupės, nustatytos įvertinus bendrą patogenezę (pagal Tarptautinės imunologų sąjungos ekspertų komitetą, 2009)

Imunodeficitų grupės	Diagnozės*
Mišrus T ir B ląstelių imunodeficitas	Sunkus mišrus imunodeficitas CD 40 nepakankamumas
Imunodeficitas su vyraujančiais antikūnų defektais	Įprastinis kintamas imunodeficitas Išskirtinis IgA nepakankamumas Išskirtinis IgG poklasio nepakankamumas Su X susijusi agamaglobulinemija Specifinių antikūnų nepakankamumas
Kiti imunodeficitų sindromai	Wiscott-Aldrich sindromas Hiper IgE sindromas Ataria telangektazija
Sutrikusio imuninio reguliavimo ligos	Imunodeficitas su hipopigmentacija Šeiminis hemofagocitinis limfocitocitozės sindromas Su X susijęs limfoproliferacinis sindromas Autoimuninis limfoproliferacinis sindromas
Įgimti fagocitų kiekio/funkcijos defektai	Sunki įgimta neutropenija Ciklinė neutropenija X-susijusi ar autosominė recesyvinė granuliozozinė liga
Įgimto imuniteto defektai	Su IL-1 receptoriais susijęs 4 kinazės nepakankamumas
Autoimuninio uždegimo ligos	Hiper IgD sindromas Su TNF receptoriais susijęs periodinis karščiavimas
Komplemento ligos	Įgimta angioedema (C1 esterazės inhibitoriaus nepakankamumas) Klasikinio ir alternatyvaus komplemento aktyvinimo faktorių nepakankamumas

* Ligų sąrašas nepilnas, nes išskiriama daugiau nei 200 įvairių imunodeficitų.

2 lentelė. Vaikų pirminio imunodeficito požymiai (pagal Jeffrey Modell fondą, 2009)

- ≥ 8 otitai per vienerius metus
- ≥ 2 sinusitai per vienerius metus
- Infekcijos, trunkančios > 2 mėn., negerėjančios nuo įprasto antibakterinio gydymo
- ≥ 2 plaučių uždegimai per vienerius metus
- Sulėtėjęs vaiko augimas ir raida
- Pasikartojančios odos ir minkštųjų audinių infekcijos ir/arba organų abscesai
- Pasikartojanti burnos arba odos kandidamikoze
- Intraveninių antibiotikų poreikis infekcijai išgydyti
- ≥ 2 invazinės infekcijos, kaip antai: antaosteomielitas, meningitas arba sepsis
- Pirminis imunodeficitas šeimoje

imunodeficito duomenų bazė [3]. Remiantis šios duomenų bazės informacija (nuo 2006 iki 2008) 7430 pacientų iš 39 šalių pateikė duomenis apie savo ligą. Priklausomai nuo imuninės sistemos pažeidimo pirminiai imunodeficitai klasifikuoti į specifinio (T ir B ląstelių) ir nespecifinio imuniteto (neutrofilų, komplemento) nepakankamumą [4]. Tarptautinės imunologų sąjungos ekspertų komitetas (angl. *International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies*) rekomenduoja skirti imunodeficitą į grupes pagal ligos/sindromo patogenezę (1 lentelė) [5]. Dažniausiai nustatomas buvo antikūnų nepakankamumas, iš jo 21 proc. atvejų – įprastinis kintamas imunodeficitas, 7,4 proc. – išskirtinis Ig G poklasių nepakankamumas. Kiek rečiau diagnozuojamas T ląstelių imunodeficitas, neutrofilų kiekio/funkcijos sutrikimai ir tam tikri kiti imunodeficitų sindromai.

VAIKŲ PIRMINIO IMUNODEFICITO KLINIKINIAI POŽYMIAI

Diagnozuoti pirminį imunodeficitą vaikams nėra paprasta: liga reta, be to, pasireiškianti bendraisiais simptomais. *Jeffrey Modell Foundation* (Jeffrey Modell fondas) parengė

gaires, padedančias atpažinti pirminio imunodeficito požymius vaikams (2 lentelė) [6]. Pagrindinis imunodeficito požymis – neatsparumas infekcijoms. Tačiau kai kada liga gali pirmiausia pasireikšti sutrikusia vaiko fizine ir psichikos raida ar kitais specifiniais simptomais. Kai infekcija kartojasi toje pačioje vietoje, reikia pagalvoti ir apie galimas anatomijos ydas, taip pat gretutines ligas (kaip antai kvėpavimo takų alergiją), sudarančias sąlygas infekcijai kartotis.

Laiku nustatyti ligą nepaprastai svarbu: laiku pradėjus gydyti sunkų mišrų imunodeficitą galima išsaugoti žmogui gyvybę, o įprasto kintamo imunodeficito atveju – apsaugoti nuo bronhektazijų ir kvėpavimo funkcijos sutrikimų atsiradimo bei progresavimo. Svarbiausias simptomas, į kurį privalo atkreipti dėmesį gydytojas, – infekcijos bei jų pobūdis (3 lentelė) [7].

Esant imuninės sistemos nepakankamumui, infekcijos būna dažnos, pasikartojančios, išplitusios, komplikotos bei nelengvai gydomos įprastiniais antibakteriniais vaistais. Kai kada galima nustatyti tam tikrus specifinius simptomus, būdingus tik tam tikram imunodeficitui/sindromui.

Požymiai, būdingi tam tikram imunodeficitui/sindromui:

- Ataksija – ataksija telangektazija;
- Egzema – Wiskott-Aldrich sindromas, hiper IgE sindromas;
- Trombocitopenija – Wiskott-Aldrich sindromas;
- Endokrinopatija (hipokalcemija) – lėtinė mukokutaninė kandidozė;
- Dalinis albinizmas – Chediak-Higashi liga, Griscelli sindromas;
- Opos burnos gleivinėje – neutropenija;
- Naujagimių traukuliai – di George sindromas;
- Veido, skeleto raidos ydos – di George sindromas, hiper IgE sindromas;
- Protinis atsilikimas – purino nukleozido fosforilazės nepakankamumas ir kt.

3 lentelė. Specifinio ir nespecifinio imuniteto pažeidimo atvejais pasireiškiančios infekcijos pobūdis (pagal B. Šitkauskienė, 2006)

Gynybinė sistema	Specifinis imunitetas		Nespecifinis imunitetas	
	B limfocitai/ antikūnai	T limfocitai/ ląstelinis imunitetas	Fagocituojančios ląstelės	Komplemento sistema
Dažniausi mikroorganizmai	Bakterijos <i>Staphylococci</i> <i>Streptococci</i> <i>Haemophilus</i>	Viduląsteliniai mikroorganizmai Virusai CMV <i>Adenovirus</i> <i>Herpes simplex</i> Grybeliai <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Pneumocystis jiroverci</i> Pirmuonys <i>Cryptosporidium</i>	Bakterijos <i>Staphylococci</i> <i>Klebsiella</i> <i>E.coli</i> <i>Burkholderia cepacia</i> Grybeliai <i>Candida Aspergillus</i>	Bakterijos <i>Staphylococci</i> <i>Neisseria</i>
Retesni mikroorganizmai	Enterovirusai <i>Polio</i> , <i>Echo</i> Bakterijos <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i>	Bakterijos <i>Campylobacter</i> <i>Mycobacteria</i> <i>Listeria</i>	Bakterijos <i>Salmonella</i> <i>Proteus</i> <i>Nocardia</i>	Virusai CMV <i>Herpes simplex</i>

SUAUGUSIŲŲ PIRMINIO IMUNODEFICITO KLINIKINIAI POŽYMIAI

Beveik visi pirminiai imunodeficitai gali būti diagnozuojami ir suaugus [8]. Tradiciškai visi imunodeficitai ir jų klinikiniai požymiai aprašomi pagal imuninės sistemos pažeidimo tipą. Taip daug patogiau prisiminti pagrindinius klinikinius pirminių imunodeficitų simptomus (4 lentelė), įtarti ligą bei suplanuoti laboratorinius tyrimus. Suaugusiesiems, kaip ir vaikams, pagrindinis pirminio imunodeficito simptomas – neatsparumas infekcijoms. Tik yra tam tikrų skirtumų: vaikams būdingas fizinės raidos sutrikimas, o suaugusiesiems – svorio mažėjimas. Autoimunitetas, limfoproliferacijos simptomai taip pat dažniau diagnozuojami suaugusiesiems nei vaikams. Šeimos anamnezė svarbi kaip ir diagnozuojant bet kurią genetinę ligą, tačiau dažnai pirminį imunodeficitą lemia naujos mutacijos, taigi teigiama paveldėjimo anamnezė nėra būtinas diagnostikos kriterijus.

PAGRINDINIAI LABORATORINIAI TYRIMAI, PADEDANTYS NUSTATYTI PIRMINĮ IMUNODEFICITĄ

Klinikiniai simptomai rodo, jog reikia nedelsiant kreiptis į specialistą nustatyti imuninės sistemos pažeidimo. Gydytojas alergologas ir klinikinis imunologas atliks išsamų imuninės sistemos tyrimą, kuris paprastai pradedamas nuo bendrojo kraujo tyrimo. Jis skirtas įvertinti limfocitų ar fagocituojančių ląstelių kiekį, o jų pakitimai yra būdingi tam tikroms pirminio imunodeficito formoms. Ženkli limfopenija nurodo galimą T ląstelių imunodeficitą [9]. Kitas svarbus tyrimas – limfocitų proliferacijos tyrimas bei tėkmės citometrija, kurios metu nustatomas B ląstelių, įvairių T limfocitų subpopuliacijų, ląstelių natūraliųjų žudikių kiekis. Ląstelių pakitimai būdingi sunkiam mišriam imunodeficitui. Pradinis tyrimas įtariant B ląstelių defektą apima IgA, IgG, IgM kiekio kraujo serume tyrimą [10]. Mažesnis nei norma šių imunoglobulinų kiekis serume rodo B ląstelių defektą. Kai kuriems pacientams nustatomas normalus ar nedaug sumažėjęs imunoglobulinų kiekis. Tokiu atveju diagnozuoti padeda specifinių antikūnų (povakcininių antikūnų) nustatymas serume. Šis tyrimas atliekamas imunizavus pacientą polisacharidų antigenais (pvz., pneumokoko vakcina) ar stabligės vakcina. Daugeliui pirminiu imunodeficitu sergančių asmenų būna sutrikęs antikūnų formavimasis. Neutrofilų funkcijos tyrimai, citokinų išskyrimo mėginiai naudingi diagnozuojant įgimto arba nespecifinio imuniteto grandies pažeidimus [11]. Nenormali neutrofilų oksidazės funkcija būdinga lėtinei granulomatozinei ligai. Komplemento sistemos baltymų kiekio ir funkcijos tyrimai padeda diagnozuoti komplemento nepakankamumą [12]. Išplėstinis tyrimas ar specializuoti molekuliniai metodai irgi reikalingi pirminio imunodeficito diagnozei nustatyti. Diagnozavus ligą, svarbu laiku pradėti tinkamą gydymą, kad ligonis būtų apsaugotas nuo organų pažeidimo ar sunkios infekcijos nulemtos mirties.

4 lentelė. Suaugusiųjų pirminio imunodeficito požymiai (pagal Europos imunodeficitų organizaciją, 2009)

- ≥ 4 infekcijos per vienerius metus (otitas, bronchitas, sinusitas, pneumonija)
- Pasikartojančios infekcijos, reikalingos ilgalaikio antibakterinio gydymo
- ≥ 2 sunkios bakterinės infekcijos (osteomielitas, meningitas, sepsis)
- ≥ 2 plaučių uždegimai per pastaruosius trejus metus
- Infekcijos, sukeltos neįprastų sukėlėjų/lokalizacijos
- Pirminis imunodeficitas šeimoje

WHEN TO SUSPECT PRIMARY IMMUNODEFICIENCY

IEVA BAJORIŪNIENĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: primary immunodeficiency, symptoms of immunodeficiency, diagnosis of immunodeficiency.

Summary. Primary immunodeficiency are rare diseases caused by genetic defects in the immune system. They affect children and adults. It is important for all doctors to learn to recognize the different patterns of clinical presentations of primary immunodeficiencies. Early detection of primary immunodeficiencies and treatment saves lives, prevent morbidity and improve quality of live.

LITERATŪRA

1. Boyle JM, Buckley RH. Population Prevalence of Diagnosed Primary Immunodeficiency Diseases in the United States *J Clin Immunol* (2007) 27:497–50
2. Immune Deficiency Foundation. Primary immune deficiency diseases in America: the first national survey of patients and specialist. 1995. Available at: <http://www.aacijournal.com>
3. European Society for Immunodeficiencies [Homepage on the Internet]. Available at: <http://www.esid.org/statistics.php?sub=2>
4. Gathmann B, Grimbacher B, Beute J et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006–2008. *Clin Exp Immunol* 2009;157:3–11.
5. De Vries E, Driessen G. Primary deficiencies in children: a diagnostic challenge. *Eur J Pediatr* 2011;170:169–177.
6. Jeffrey Modell Foundation. Primary Immunodeficiency Resource Centre. Available at: <http://www.info4pi.org>
7. B. Šitkauskienė. Imunodeficitai. Mokomoji knyga. Kaunas 2006.
8. Garcia JM, Gamboa P et al. Diagnosis and management of immunodeficiencies in adults by allergologists. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:185–194.
9. Folds JD, Schmitz JL. Clinical and laboratory assesment of immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2003;11: S702–11.
10. Cunnigham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: Clinical and Immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999;92:34–48.
11. Bowen T, Cicardi M, Farkas H et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2010;6:24.

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ir
Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos
konferencijos

„Pulmonologija, alergologija ir klinikinė imunologija 2013“

mokslinės tezės

2013 m. gegužės 3 d.

Interleukino 17 koncentracijos pokyčiai alergine astma sergančių ligonių indukuotuose skrepliuose ir serume po bronchų provokacijos specifiniu alergenu

Ieva Bajoriūnienė, Simona Lavinskienė, Kęstutis Malakauskas, Raimundas Sakalauskas
LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

II tipo T limfocitai pagalbininkai (Th2), jų išskiriami citokinai bei eozinofilinis uždegimas yra alerginės astmos patogenezės pagrindas. Nustatyta, kad kitos T limfocitų pagalbininkų subpopuliacijos, kaip antai Th17, dalyvauja lėtinių uždegimo ligų patogenezėje. Tačiau Th17 bei jų išskiriamo interleukino (IL)-17 reikšmė vietinio ir sisteminio uždegimo vystymuisi sergant alergine astma nėra pakankamai aiški.

Tikslas – nustatyti IL-17 koncentracijos pokyčius indukuotuose skrepliuose bei serume po bronchų provokacijos su *D. pteronyssinus* alergenu sergantiems alergine astma.

Metodai. Iširti 36 asmenys: 15 sergančių alergine astma, 13 sergančių alerginiu rinitu ir 8 sveiki kontrolinės grupės asmenys. Įsijautrinimas *D. pteronyssinus* alergenui patvirtintas teigiamais odos dūrio mėginiais (*Stallergenes S.A.*, Prancūzija). Visiems tiriamiesiems atlikta bronchų provokacija naudojant 0,01 IR/ml, 0,1 IR/ml, 1,0 IR/ml, 10 IR/ml ir 33,3 IR/ml koncentracijos *D. pteronyssinus* alergeno tirpalus (*Stallergenes S.A.*, Prancūzija). Skrepliai indukuoti naudojant hipertonišią NaCl 3, 5 ir 7 proc. tirpalą, o jų ląstelinė sudėtis vertinta *May-Grünwald-Giems*

dažymo metodu. Periferinis kraujas ir skrepliai tirti 24 val. prieš bei 7 ir 24 val. po provokacijos. IL-17 koncentracija nustatyta ELISA metodu (*BioSource S.A.*, Belgija). Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant SPSS/W 17.0 programinį paketą.

Rezultatai. Sergantiems alergine astma, 24 val. prieš provokaciją nustatyta didesnė IL-17 koncentracija skrepliuose ir serume lyginant su sergančiais alerginiu rinitu bei sveikais asmenimis. Praėjus 7 ir 24 valandoms po bronchų provokacijos, IL-17 koncentracija skrepliuose ir serume padidėjo abiejose ligonių grupėse, lyginant su pradiniais duomenimis, o ženklesnis padidėjimas stebėtas sergančių alergine astma grupėje. Tuo tarpu sveikų asmenų grupėje pokyčių nenustatyta. Nustatytas ryšys tarp IL-17 koncentracijos ir neutrofilų kiekio skrepliuose ($R_s = 0,549$, $p = 0,034$) sergančių alergine astma grupėje praėjus 24 val. po bronchų provokacijos.

Išvados. Sergančių alergine astma grupėje po bronchų provokacijos nustatytas ženkliausias IL-17 koncentracijos skrepliuose ir serume padidėjimas, taip pat ryšys tarp IL-17 ir neutrofilų skaičiaus skrepliuose, rodantys neabejotiną IL-17 svarbą alerginės astmos patogenezėje.

Perspektyvus dešiniojo skilvelio funkcijos ir fizinio krūvio toleravimo įvertinimas praėjus 6 mėnesiams po ūminės plaučių arterijos trombinės embolijos

Vykintas Čelkys, Skaidrius Miliauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Dvimatės echokardiografijos tyrimas diagnozuojant ūminę plaučių emboliją (PE) nėra pakankamai jautrus, tačiau labai specifiškas. Tyrimo nauda aiškiai apibrėžta esant didelės rizikos PE. Esant nustatyta PE diagnozei, dešiniojo skilvelio disfunkcija reikšmingai koreliuoja tiek su mirtingumu ligoninėje, tiek su ankstyvu mirtingumu išvykus iš ligoninės (per 30 parų). Iki šiol nėra publikuota daug duomenų apie dešiniojo skilvelio disfunkcijos įtaką išgyvenamumui per 6–9 mėnesius po ūminės PE epizodo.

Tikslas – įvertinti dešiniojo skilvelio echokardiografinius funkcijos pokyčius ir tiriamųjų fizinio krūvio toleravimą praėjus 6 mėnesiams po ūminės plaučių embolijos.

Uždaviniai. 1. Įvertinti echokardiografinius dešiniojo skilvelio kokybinius (dešiniojo skilvelio hipokinezių, akinezių) ir kiekybinius (dešiniojo skilvelio galinį diastolinį dydį, spaudimą plaučių arterijoje) disfunkcijos parametrus. 2. Įvertinti pacientų fizinio krūvio toleravimą atliekant 6 minučių ėjimo mėginį, praėjus 6–9 mėnesius po ūminės PE epizodo.

Metodika. Retrospektyviai išanalizuotos visų 130 pacientų, sirgusių ūmine PE ir gydytų LSMU Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje vienerių metų laikotarpiu (2012-03–2013-03), ligos istorijos. Iš jų pagal atrankos kriterijus (ne didesnė kaip antra funkcinė klasė pagal NŠA, pacientas pajėgus eiti bent 6 minutes, neserga sunkiomis gretutinėmis sisteminėmis ligomis) buvo atrinkti 43 pacientai, kurie po 6–9 mėnesių po ūminės PE buvo pakviesti pakartotiniam tyrimui. Į tyrimą buvo įtraukti 26 pakartotinai atvykę pacientai, kuriems ūminiu periodu kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimu buvo patvirtinta PE, dviejų parų laikotarpiu nuo stacionarizavimo pradžios buvo atliktas dvimatės echokardiografijos tyrimas ir kurie atitiko nurodytus atrankos kriterijus. Visi pacientai ūminiu periodu buvo gydyti nefrakcionuotu heparinu, išotinant netiesioginio veikimo antikoagulantais. Pakartotinai atvykusiems pacientams buvo atlikti dvimatės echokardiografijos tyrimas ir 6 minučių ėjimo mėginys. Tirtųjų daugumą (73,07 proc.) sudarė vyrai. Ligonių amžiaus vidurkis buvo

68,18 ± 17,5 metų, trečdalis (30,76 proc.) ligonių buvo vyresni nei 75 metų.

Vertinant pacientų fizinį pajėgumą 6 minučių ėjimo mėginiu, laikyta, kad 30 metrų nesiekiantis atstumas yra mažas.

Tyrimo duomenų statistinė analizė atlikta SPSS Statistics 17.0 programos paketu. Visi analizuojami parametrai turi normalųjį skirstinį ir jų analizei buvo panaudotas dviejų priklausomų imčių porinis Stjudento t kriterijus.

Rezultatai pateikiami kaip tiriamojo parametro vidurkis ± standartinis nuokrypis.

Rezultatai. Šešioms tiramiesiems dėl subjektyvių priežasčių nebuvo atlikta echokardiografija, keturiems – 6 minučių ėjimo mėginys. Vertinant dešiniojo skilvelio kiekybinius disfunkcijos parametrus buvo gauti kraujo tėkmės greičio pro triburį vožtuvą 2,692 ± 0,689 m/s diagnozės metu ir 2,412 ± 0,594 m/s po 6 mėnesių (p = 0,001) vidurkiai; spaudimo gradiento pro triburį vožtuvą 28,15 ± 21 mm Hg diagnozės metu ir 24,8 ± 18,5 mm Hg po 6 mėnesių (p = 0,068) vidurkiai; plaučių arterijos spaudimo 36,5 ± 13,22 mm Hg diagnozės metu ir 33,42 ± 13,32 mm Hg po 6 mėnesių (p = 0,465) vidurkiai. Vertinant dešiniojo skilvelio kokybinius disfunkcijos parametrus – laisvos sienelės hipokinezė ar akinezė nustatyta 5 asmenims iš 22 (19,23 proc.) praėjus 6–9 mėnesiams po ūminės PE epizodo. Per mažas fizinis pajėgumas buvo nustatytas 3 asmenims iš 22 (13,63 proc.) praėjus 6–9 mėnesiams po ūminės PE epizodo.

Išvados. 1. Dešiniojo skilvelio funkcija statistiškai reikšmingai pagerėjo praėjus 6 mėnesiams po ūminės PE. Statistiškai reikšmingo skirtumo vertinant spaudimo plaučių arterijoje pokyčius per 6 mėnesius nenustatyta. Dešiniojo skilvelio kokybiniai disfunkcijos parametrai nustatyti santykinai nedideliame nuošimčiui pacientų. 2. Nepakankamas fizinio krūvio toleravimas nustatytas santykinai nedideliame nuošimčiui pacientų, kurių funkcinė klasė pagal NŠA nustatant diagnozę buvo ne didesnė kaip antra.

Th9 limfocitų pokyčiai alerginėmis kvėpavimo takų ligomis sergančių ligonių periferiniame kraujyje po bronchų provokacijos specifiniu alergenu

Deimantė Hoppenot¹, Kęstutis Malakauskas¹, Simona Lavinskienė¹, Ieva Bajoriūnienė¹,
Jolanta Jeroch¹, Astra Vitkauskienė², Raimundas Sakalauskas¹

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

Neseniai atrasta nauja T limfocitų pagalbininkų subpopuliacijai priklausanti ląstelė (Th9), kuri, manoma, dalyvauja alerginio uždegimo patogenezėje, tačiau šios ląstelės reikšmė alerginių kvėpavimo takų ligų patogenezėje dar nėra visiškai aiški.

Tikslas – įvertinti periferinio kraujo Th9 limfocitų pokyčius po bronchų provokacijos specifiniu alergenu mėginio sergant alerginėmis kvėpavimo takų ligomis.

Metodika. Iširta 14 asmenų (3 vyrai ir 11 moterų) nuo 20 iki 50 metų (amžiaus vidurkis 28,85 metai ± 7,5 metai): 6 sergantys alerginiu rinitu, 1 sergantis alergine astma ir 7 sveiki kontrolinės grupės asmenys. Visi alerginėmis kvėpavimo takų ligomis sergantys asmenys buvo įsijautrinę namų dulkių erkių (*D. pteronyssinus*), 5 žolių mišinio ar beržų alergenams, patvirtintiems teigiamais odos dūrio mėginiais (*Stallergenes S.A.*, Prancūzija). Bronchų provokacija atlikta naudojant 0,1 IR/ml, 1,0 IR/ml, 10 IR/ml, 33 IR/ml koncentracijos *D. pteronyssinus*, 5 žolių mišinio

ar beržų alergeno tirpalus (*Stallergenes S.A.*, Prancūzija). Periferinis kraujas tirtas prieš provokaciją ir 24 val. po jos. Th9 limfocitų kiekis periferiniame kraujyje analizuotas tėkmės citometrijos metodu. Duomenų statistinė analizė atlikta SPSS/W 20.0 programų paketu.

Rezultatai. Prieš bronchų provokaciją alerginėmis kvėpavimo takų ligomis sergančių asmenų Th9 limfocitų kiekis periferiniame kraujyje nesiskyrė nuo sveikų asmenų ($0,36 \pm 0,2$, palyginti su $0,21 \pm 0,14$, $p > 0,159$). Praėjus 24 val. po bronchų provokacijos alerginėmis kvėpavimo takų ligomis sergančių asmenų periferiniame kraujyje nustatytas reikšmingai didesnis Th9 limfocitų kiekis, tuo tarpu sveikų asmenų grupėje Th9 limfocitų kiekis nekito ($1,06 \pm 0,39$, palyginti su $0,22 \pm 0,1$, $p < 0,002$).

Išvada. Sergant alerginėmis kvėpavimo takų ligomis Th9 limfocitų kiekis periferiniame kraujyje padidėja praėjus 24 val. po bronchų provokacijos specifiniu alergenu.

Kvėpavimo takų virusinės infekcijos vaikams, gydytiems LSMUL KK Vaikų ligų klinikoje 2012–2013 m. rudens–žiemos periodu

Renata Jezukevičienė¹, Rita Macevičiūtė¹, Laimutė Vaidelienė¹, Astra Vitkauskienė²

¹ LSMU MA Vaikų ligų klinika, ² LSMU MA Laboratorinės medicinos klinika

Dažniausia vaikų ūminių kvėpavimo takų infekcijų (ŪKTI) priežastis yra respiraciniai virusai. Vienas iš tiksliausių ir greičiausių kvėpavimo takų infekcijas sukeliančių virusų nustatymo metodų yra dauginė esamo laiko polimerazės grandinės reakcija (PGR).

Tikslas – ištirti respiracinių virusų paplitimą tarp pacientų, hospitalizuotų dėl ŪKTI.

Metodai. Tiriamųjų grupę sudarė 180 ligonių nuo 2 mėn. iki 16 m. amžiaus, kurie nuo 2012-10-01 iki 2013-02-15 gydyti LSMU KK Vaikų ligų klinikoje nuo karščiavimo ir ŪKTI. Analizuoti klinikiniai simptomai bei laboratorinių tyrimų rezultatai. Visiems vaikams paimti nosiaryklės sekreto mėginiai ir tirti dėl 16 respiracinių virusų (visi RNR), PGR Anyplex™ II STI-7 *Detection* (*Seegene, Inc.*,

Seoul, South Korea) metodu. Statistinė analizė atlikta SPSS programa.

Rezultatai. Vidutinis ligonių amžius – 36 mėn. Respiraciniai virusai nustatyti 168 pacientams (93,2 proc.), iš jų 54 (32 proc.) – kelių virusų koinfekcijos. Dažniausias patogenas – gripo A (InflA) virusas, 68 (40,5 proc.) ($p < 0,05$), kiti: žmogaus rinovirusas (HRV) – 55 (32,7 proc.), respiracinis sincitijaus virusas (RSV A,B) – 28 (16,7 proc.), žmogaus adenovirusas (AdV) – 20 (11,9 proc.), žmogaus enterovirusas (HEV) – 18 (10,7 proc.), žmogaus paragripo virusas (HPIV) – 12 (7,14 proc.), žmogaus bokavirusas (HBoV) 9 (5,4 proc.), metapneumovirusas – (MPV) 8 (4,8 proc.), gripo B virusas (InflB) – 7 (4,2 proc.), žmogaus koronavirusas (HCoV) – 6 (3,6 proc.). Dažniausias kelių virusų derinys – InflA ir HRV-9 (16,6 proc.). Vertinant

bendrojo kraujo tyrimo rezultatus, 37 (22,1 proc.) pacientams nustatytas sumažėjęs leukocitų skaičius ($< 4-6 \times 10^9/l$ pagal amžių), jiems dominuojantis sukėlėjas – InflA – 23 (62,9 proc.), kiti: HEV-3 (8,1 proc.), InflB-3 (8,1 proc.), HRV-2 (5,4 proc.). Neutropenija ($< 1,5 \times 10^9/l$) nustatyta 27 (15,6 proc.) pacientams, 16 (59,3 proc.) iš jų patvirtintas InflA virusas. InflA infekcija sergančių grupėje leukopenija buvo nustatyta 33,8 proc., neutropenija – 23,9 proc. atvejų.

Išvados. 2012–2013 m. rudens–žiemos laikotarpiu dominuojantys ŪKTI sukėlėjai buvo InflA bei HRV virusai. Trečdaliui pacientui nustatytos dvi trys virusų koinfekcijos.

Leukopenija ir neutropenija dažniausiai nustatyta vaikams, sergantiems gripo A infekcija, tačiau šiuos kraujo pokyčius gali sąlygoti ir kitos virusinės infekcijos: HEV, InflB, HRV.

LSMUL KK Suaugusiųjų cistinės fibrozės centro 2012 metų klinikinių duomenų lyginamoji analizė

Virginija Kalinauskaitė¹, Ieva Degutytė², Kęstutis Malakauskas¹, Astra Vitkauskienė³, Raimundas Sakalauskas¹

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

³ LSMU MA Laboratorinės medicinos klinika

Visame pasaulyje cistinės fibrozės (CF) centrų veikla siejama su geresne CF ligonių gyvenimo kokybe ir geresniu išgyvenamumu.

Tikslas – išanalizuoti LSMUL KK Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje 2012 metais gydytų CF sergančių pacientų klinikinius duomenis, palyginti jų kitimą trejų metų laikotarpiu.

Metodai. LSMUL KK Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje 2010–2012 m. gydytų CF ligonių klinikiniai duomenys suvesti bei analizuoti specialia kompiuterine duomenų baze CFdbase v.2.33 (*St. Luc* universitetinė ligoninė, Briuselis).

Rezultatai. LSMUL KK Pulmonologijos ir imunologijos klinikos Suaugusiųjų CF centre 2012 metais gydėsi 17 pacientų (11 vyrų ir 6 moterys), iš jų viena mirė nesulaukusi plaučių transplantacijos dėl progresuojančio kvėpavimo nepakankamumo ir sunkios respiracinės infekcijos. Centre gydomų pacientų skaičius padidėjo lyginant su 2010 m. (8 pacientai, iš jų 3 vyrai ir 5 moterys) ir 2011 m. (14 pacientų, iš jų 6 vyrai ir 8 moterys). 2012 metais suaugusiųjų gretas papildė 3 nauji pacientai. Dviem iš jų CF patvirtinta genetiškai – nustatytos $\Delta F508$ mutacijos, vienam – nustačius padidėjusį chloro jonų kiekį prakaitu. Iš viso CF duomenų bazėje jau registruota 20

CF ligonių: 16 aktyviai stebimi, du mirę, du – dėl pažeistos gyvenamosios vietos gydomi kitoje šalyje. Vidutinis pacientų amžius: $21,7 \pm 2,5$ (2010), $23,0 \pm 2,9$ (2011), $23,3 \pm 3,1$ (2012); vidutinis kūno masės indeksas (KMI): $18,2 \pm 1,23 \text{ kg/m}^2$ (2010), $18,4 \pm 2,47 \text{ kg/m}^2$ (2011), $18,8 \pm 2,56 \text{ kg/m}^2$ (2012); vidutinis FEV1: $70,9 \pm 38,4$ proc. (2010); $63,6 \pm 33,7$ proc. (2011); $69,9 \pm 27,5$ proc. (2012). Vidutinis CF paūmėjimų skaičius, kai reikalingas stacionarinis gydymas, – $0,9 \pm 0,8$ (2010), $0,9 \pm 0,9$ (2011), $1,2 \pm 1,0$ (2012) asmeniui. Daugiausia paūmėjimų įvyko šaltuoju metų laiku. Paūmėjimai įprastai siejami su bakterijomis, keletu atvejų identifikuoti ir virusiniai sukėlėjai. Nustatyti dominuojantys bakteriniai patogenai: *Staphylococcus aureus* 33,3 (2010), 27,3 (2011), 27,3 (2012) proc.; *Pseudomonas spp.* 22,2 (2010), 27,3 (2011), 14,3 (2012) proc., iš kurių *P. aeruginosa* 75,0–66,7–80,0 proc. atitinkamai; *Burkholderia cepacia* 16,7 (2010), 13,6 (2011), 8,6 (2012) proc.; *Serratia* 11,1 (2010), 13,6 (2011), 5,7 (2012) proc.; *Klebsiella* 5,6 (2010), 13,6 (2011), 8,6 (2012) proc.; *Stenotrophomonas maltophilia* 5,7 (2012) proc..

Išvados. LSMUL KK Suaugusiųjų CF centre didėjantis besigydančių asmenų skaičius, sergančių pacientų amžius ir KMI, retėjantis *Pseudomonas spp.* nustatymo dažnumas rodo specializuotos pagalbos CF ligoniams veiksmingumą ir būtinumą.

Neutrofilų chemotaksio pokyčiai po bronchų provokacijos *Dermatophagoides pteronyssinus* alergenu sergant alergine astma

Simona Lavinskienė, Ieva Bajoriūnienė, Justina Kiseliūnaitė, Jolanta Jeroch, Kęstutis Malakauskas, Raimundas Sakalauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

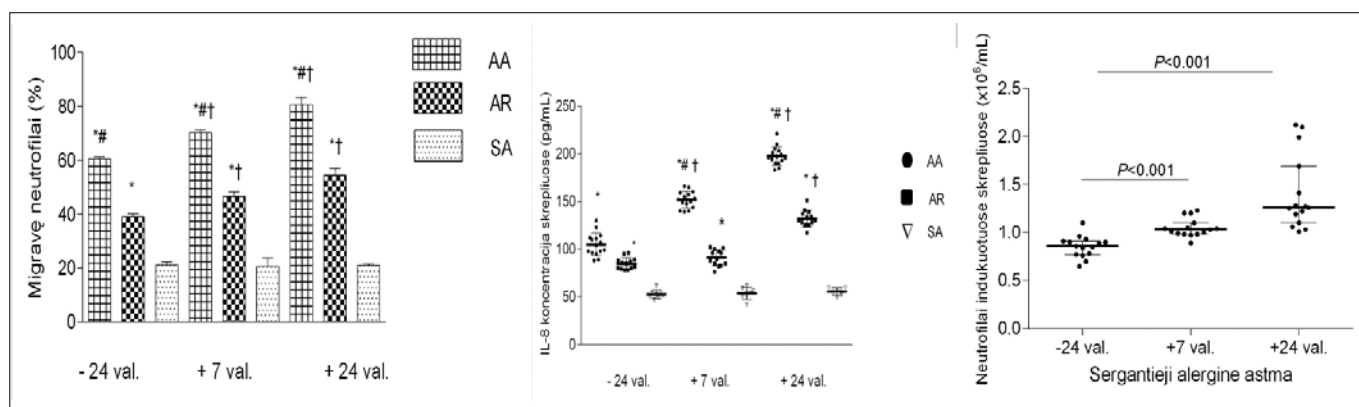
Žinoma, kad neutrofilai dalyvauja alergeno sukeltame atsake sergant astma. Tačiau nėra aišku, kaip kinta kraujo neutrofilų chemotaksis po kontakto su specifiniu alergenu.

Tikslas – įvertinti kraujo neutrofilų chemotaksio pokytį po bronchų provokacijos *D. pteronyssinus* alergenu sergantiems alergine astma.

Metodai. Ištirta 15 asmenų, sergančių alergine astma, ir 13 asmenų, sergančių alerginiu rinitu. Visi ligoniai buvo įsijautrinę *D. pteronyssinus* alergenui. Kontrolinę grupę sudarė 8 sveiki nerūkantys asmenys. Bronchų provokacija atlikta naudojant skirtingų koncentracijų *D. pteronyssinus* diagnostinių alergenų tirpalus. Kraujo neutrofilų chemotaksis vertintas 24 val. prieš bei

praėjus 7 ir 24 val. po specifinės bronchų provokacijos, ląsteles aktyvinant 30 ng/mL IL-8. Neutrofilų chemotaksis vertintas naudojant tėkmės citometrą. IL-8 koncentracija indukuotuose skrepliuose tirta taikant imunofermentinės analizės metodą (ELISA). Ląstelinė indukuotų skreplių sudėtis analizuota šviesiniu mikroskopu taikant *May-Grunwald-Giemza* dažymo metodą.

Išvados. Gauti rezultatai rodo, kad sergantiems alergine astma po bronchų provokacijos *D. pteronyssinus* kraujo neutrofilų chemotaksis intensyvėja, o IL-8 koncentracija ir neutrofilų skaičius indukuotuose skrepliuose ženkliai padidėja. Tai rodo, kad neutrofilai yra svarbūs vystantis alergeno sukeltam kvėpavimo takų uždegimui sergant alergine astma.



1 pav. Alerginė astma, alerginiu rinitu sergančių asmenų ir sveikųjų kraujo neutrofilų chemotaksis (A), IL-8 koncentracija indukuotuose skrepliuose (B) ir sergančių alergine astma neutrofilų kiekis indukuotuose skrepliuose (C), 24 val. prieš bronchų provokaciją alergenu, 7 val. ir 24 val. po jos. Rezultatai pateikti mediana (tarpkvartilinis plotis (IQR)). *p < 0,05 lyginant su sveikais asmenimis; # p < 0,05 lyginant su sergančiais alerginiu rinitu; † p < 0,05 lyginant su duomenimis, gautais 24 val. prieš provokaciją.

Pozitronų emisinės tomografijos diagnostinė vertė nustatant plaučių vėžio išplitimą

Greta Musteikienė, Marius Žemaitis, Skaidrius Miliauskas, Raimundas Sakalauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Pozitronų emisinės tomografijos su kompiuterine tomografija tyrimas (PET-KT) yra patvirtintas diagnostikos standartas vertinant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) išplitimą. Pateikiami pirmieji PET-KT rezultatai LSMUL KK.

Tikslas – įvertinti PET-KT diagnostinę vertę nustatant NSLPV išplitimą lyginant su kompiuterine tomografija.

Metodika. Retrospektyviai išnagrinėta 18 NSLPV sergančių ligonių (6 moterys, 12 vyrų, amžiaus mediana – 63,7 metai, nuo 47 iki 80), kuriems prieš planuojamą radikalų gydymą atlikta PET-KT, medicininė dokumentacija.

Rezultatai. PET-KT ir KT stadija sutapo 56,6 proc. atveju (10 iš 18), nesutapo 44,4 proc. atveju (8 iš 18).

6 atvejais atlikus PET-KT nustatyta didesnė stadija: iš I į II stadiją pasikeitė 1 atveju (PET-KT metu pamačius didesnį naviką), iš II į III – 3 atvejais (pamačius didesnį navikinį išplitimą nepadidėjusiuose tarpuplaučio limfmazgiuose), iš III ir iš II į IV (radus atokiąsias metastazes).

2 atvejais nustatyta mažesnė stadija: II vietoj III (nenustačius patologinio kaupimo padidėjusiuose tarpuplaučio limfmazgiuose) bei III vietoje IV (PET-KT duomenimis nepatvirtinus įtartos metastazės antinkstyje).

PET-KT metu įtarus didesnį išplitimą tarpuplaučio limfmazgiuose 3 atvejais pokyčius histologiškai bandyta verifikuoti EBUS tyrimu: 2 atvejais navikiniai pakitimai patvirtinti, 1 atveju navikinių pokyčių nerasta, tačiau jie vėliau patvirtinti radiklios operacijos metu.

1 atveju taikytas radikalus spindulinis gydymas. Radikalus chirurginis gydymas taikytas 5 atvejais. Operacijų metu 3 atvejais pasitvirtino PET-KT metu nustatyta ligos stadija (II ir III), 1 atveju nustatyta mažesnė stadija (I vietoje III (mažesnis naviko dydis, nerasta išplitimo limfmazgiuose)), 1 – didesnė (III vietoje II – didesnis išplitimas į limfmazgius bei naviko dydis).

Netikslingų torakotomijų, kai po PET-KT atlikimo nustatytas neoperuotinas navikas, išvengta 4 atvejais, kai rastas didesnis navikinis išplitimas į limfmazgius.

Išvados. PET-KT tyrimas yra tikslesnis nei kompiuterinė tomografija nustatant plaučių vėžio išplitimą ir naudingas siekiant išvengti nepagrįstų torakotomijų. Tyrimas buvo vertingas nustatant atokiąsias metastazes, išplitimą nepadidėjusiuose limfmazgiuose, tikslinant naviko dydį.

2010 m. LSMUL Vaikų konsultacinėje poliklinikoje apsilankusių alerginėmis ligomis sergančių vaikų įsijautrinimo įkvepiamiesiems alergenams pasiskirstymas

Vaida Paulikaitė, Laimutė Vaidelienė

LSMU MA Vaikų ligų klinika

Vaikų alerginių ligų paplitimas sparčiai didėja, o įsijautrinimas įkvepiamiesiems alergenams yra dažniausia alerginių ligų priežastis.

Tikslas – ištirti alergijos įkvepiamiesiems alergenams pasiskirstymą atliekant odos dūrio mėginius (ODM) alerginėmis ligomis sergantiems vaikams.

Metodika. Peržiūrėtos 2010 m. pas vaikų alergologų

apsilankusių pacientų ambulatorinės kortelės ir atrinkti 145 1–17 metų amžiaus vaikai, kuriems diagnozuota alerginė liga: atopinis dermatitas (AD), alerginis rinitas (AR) ar astma. Vaikams buvo atlikti ODM su 10 įkvepiamųjų alergenų. ODM laikytas teigiamu, kai alergeno sukelta pūkslė buvo 3 mm ar didesnė už histamino pūkslę (vertinta 3+ ar 4+).

Statistinis duomenų įvertinimas atliktas SPSS Statistics 17.0 paketu.

Rezultatai. Iš 145 pacientų AR sirgo 75 vaikai (51,7 proc.), astma – 37 vaikai (25,5 proc.), AD – 21 (14,5 proc.). 48 tiriamųjų (33,1 proc.) ODM buvo teigiami.

Alergijos įkvepiamiesiems alergenams pasiskirstymas: erkutei *D. farinae* (*D.f.*) alergiški 29 vaikai (20 proc.), erkutei *D. pteronyssinus* (*D.pt.*) – 29 (20 proc.), 12 žolių žiedadulkių mišiniui – 11 (7,6 proc.), beržinių augalų žiedadulkėms – 8 (5,5 proc.), katės alergenams – 9 (6,2 proc.), šuns alergenams – 5 (3,5 proc.), kiečio žiedadulkėms – 10 (6,9 proc.), pelėsiams *candida albicans* – 3 (2,1 proc.) ir *cladosporium* – 3 (2,1 proc.).

AR sergantys vaikai dažniausiai buvo alergiški erkutėms *D.f.* – 20 (26,7 proc.) ir *D.pt.* – 18 (24 proc.), bei 12 žolių mišiniui – 9 (12 proc.).

Astma sergantys vaikai dažniausiai buvo alergiški erkutei *D.pt.* – 8 (21,6 proc.) ir erkutei *D.f.* – 7 (18,9 proc.), o 12 žolių mišiniui – 2 (5,4 proc.).

Išvados. 1. Alerginis rinitas – dažniausiai vaikų alerginė liga (pusė tirtų dėl alergijos pacientų sirgo alerginiu rinitu). 2. Trečdaliui alerginėmis ligomis sergančių vaikų alergija patvirtinta teigiamais ODM. 3. Alerginėmis ligomis sergantiems vaikams dažniausiai nustatytas įsijautrinimas namų dulkių erkučių alergenams.

Nuolatinio alerginio rinito simptomų pokytis skiriant medikamentinį gydymą su specifine imunoterapija ir be jos

Dina Striūpaitienė, Loreta Aleknienė, Raimundas Sakalauskas, Brigita Šitkauskienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Sergamumas alerginiu rinitu (AR) sparčiai didėja visame pasaulyje. Pastaraisiais dešimtmečiais AR gydymui vis plačiau taikoma specifinė imunoterapija (SIT), kuri sumažina ar pašalina alerginės ligos požymius.

Tikslas – įvertinti nuolatinio AR simptomų pokyčius taikant medikamentinį gydymą su SIT ir be jos.

Metodika. Į tyrimą įtraukti 46 vyresni nei 18 m. pacientai, sergantys nuolatinio AR, diagnozuotu pagal ARIA kriterijus (*ARIA At A-Glance Pocket Reference, 2007 1st edition*), kuriems nustatytas įsijautrinimas *D. pteronyssinus* ir *D. farinae*. Tiriamieji suskirstyti į 2 grupes pagal pasirinktą gydymo taktiką: I grupė ($n = 24$, amžiaus vidurkis – $32,5 \pm 1,7$ m.) gydoma tik medikamentais (II kartos antihistaminiais ir/ar nosies gliukokortikoidais) ir II grupė ($n = 22$, amžiaus vidurkis – $29,3 \pm 1,6$ m.) gydoma minėtais medikamentais ir SIT. Tiriamiesiems buvo pateikta anketa, kurioje jie nurodė AR nosies ir akių simptomus, jų trukmę, naudotą gydymą. AR simptomų sunkumas vertintas remiantis vaizdo atitikmens skale (VAS) 0–10 cm, kur ligos eiga lengva, kai VAS = 0–4 cm, vidutinė – VAS = 5–7 cm, sunki – VAS = 8–10 cm. Tie patys požymiai pakartotinai vertinti praėjus bent 1 m. nuo gydymo pradžios.

Rezultatai. Tiriamieji prieš gydymą dažniausiai nurodė šiuos AR simptomus: priepuolinis čiaudulys (30,1 proc.), nosies užburkimas (27,6 proc.), vande-

ninga nosies sekrecija (25,2 proc.), nosies niežėjimas (17,1 proc.), akių niežėjimas (43,7 proc.), akių paraudimas (35,2 proc.), ašarojimas (17,1 proc.). Nosies ir akių simptomų derinys pasireiškė 76,1 proc. atvejų.

Prieš gydymą abiejų grupių VAS duomenys reikšmingai nesiskyrė (I gr. – $7,54 \pm 0,43$ cm, II gr. – $7,77 \pm 0,53$ cm). Daugelio tiriamųjų nuolatinis AR buvo sunkios eigos – 68,8 proc., lengvos – 16,7 proc., vidutinės – 14,5 proc.

Pakartotinai vertinant nuolatinio AR simptomus po 1 m. nuo gydymo, nustatyta, kad reikšmingai sumažėjo akių ir nosies simptomų derinio pasireiškimas abie jose grupėse (iki 30,4 proc. atvejų).

Vertinant ligos sunkumą pagal VAS pokytį, reikšmingiau jis sumažėjo grupėje sergančių AR, kurie buvo gydyti medikamentais ir SIT, nei tik medikamentais (VAS pokytis – $4,3 \pm 0,49$ cm ir $2,54 \pm 0,47$ cm, atitinkamai, $p < 0,01$). 45,8 proc. tiriamųjų I grupėje ir 72,7 proc. – II grupėje gydymą vertino kaip efektyvų ($p = 0,013$).

Išvados. Alerginio rinito (nosies ir akių) simptomai po 1 m. gydymo ženkliau sumažėjo pacientams, kurie buvo gydyti medikamentais ir specifine imunoterapija, nei pacientams, kurie buvo gydyti tik medikamentais. Pacientai, kuriems greta medikamentinio gydymo buvo skirta ir SIT, dažniau įvertino jiems skirtą gydymo būdą kaip efektyvų.

Epidermio augimo veiksnio receptoriaus geno pažaidos sergant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu

Neringa Vagulienė¹, Marius Žemaitis¹, Astra Vitkauskienė², Valdas Šarauskas³, Skaidrius Miliauskas¹, Raimundas Sakalauskas¹

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

³ LSMU MA Patologinės anatomijos klinika

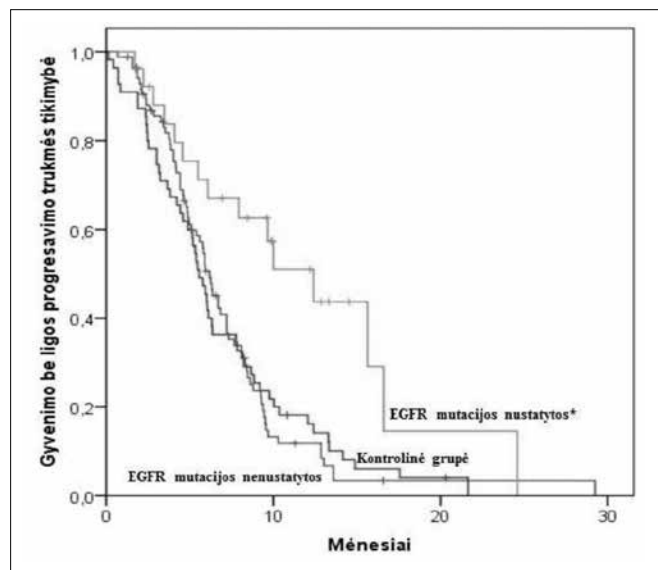
Epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*, *EGFR*) mutacijos yra vienos iš svarbiausių prognozių ir predikcinių nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) žymenų. *EGFR* mutacijos tiriamos prieš priimančią sprendimą dėl NSLPV sisteminio gydymo.

Tikslas – nustatyti sergančių NSLPV *EGFR* mutacijų pasiskirstymą bei šių mutacijų vertę gydymo eigai.

Tyrimo metodai. 201 pacientui, kuriems nuo 2010 balandžio mėn. iki 2013 vasario mėn. nustatytas lokaliai išplitęs ar metastazavęs NSLPV, atliktas navikinės medžiagos *EGFR* geno 18–21 egzono sekvenavimas. Pacientai, kuriems nustatytos aktyvuojančios *EGFR* mutacijos, skirtas gydymas *EGFR* tirozino kinazės inhibitoriais (TKI), o kuriems nenustatytos – standartinė chemoterapija. 55 sergantieji lokaliai išplitusiu ar metastazavusiu NSLPV, kuriems netirtos *EGFR* mutacijos ir skirta standartinė chemoterapija, įtraukti į kontrolinę grupę.

Rezultatai. *EGFR* mutacijos navikiniame plaučių audinyje nustatytos 32 pacientams (15,9 proc.): 36,0 proc. (18 iš 50) moterų, 9,3 proc. (14 iš 151) vyrų ($p < 0,05$); 7,1 proc. (9 iš 127) rūkiočių, 14,8 proc. (4 iš 27) buvusių rūkiočių, 40,4 proc. (19 iš 47) nerūkiančių ($p < 0,05$); 20,5 proc. (27 iš 132) adenokarcinomos plaučių vėžio histologiniam tipui, 8,0 proc. (4 iš 50) didelių ląstelių karcinomos plaučių vėžio histologiniam tipui ir 5,3 proc. (1 iš 19) nepatikslingam NSLPV ($p < 0,05$).

Bendras gydymo atsakas pacientams, kuriems nustatytos *EGFR* mutacijos ir skirtas gydymas *EGFR* TKI, buvo 71,4 proc., pacientams, kuriems nenustatytos *EGFR* mutacijos ir skirta standartinė chemoterapija, – 24,7 proc., kontrolinės grupės pacientams – 23,6 proc. ($p < 0,05$). Reikšmingai ilgiau be ligos progresavimo gyveno ligoniai, kuriems buvo nustatytos *EGFR*



Pav. Gyvenimo be ligos progresavimo tikimybės palyginimas pagal Kaplan-Meier tiriamesiose grupėse

* $p < 0,05$, palyginti su pacientais, kuriems nenustatyta *EGFR* mutacija, ir kontroline grupe.

mutacijos ir skirtas gydymas *EGFR* TKI (pav.).

Išvados. *EGFR* mutacijos dažniau nustatytos moterims ir nerūkiesiems NSLPV sergantiems ligoniams bei esant adenokarcinomos plaučių vėžio histologiniam tipui. Ligonų, kuriems nustatytos *EGFR* mutacijos ir skirtas gydymas *EGFR* TKI, bendras gydymo atsakas geresnis bei laikas iki ligos progresavimo reikšmingai ilgesnis nei ligonių, gydytų standartine chemoterapija.

Monocitų apoptozė ir chemotaksis bei makrofagų fagocitozė LOPL paūmėjimo metu

Mindaugas Vaitkus, Simona Lavinskienė, Kristina Biekšienė, Jolanta Jeroch, Raimundas Sakalauskas
LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) atveju įvairios ląstelės išskiria biologiškai aktyvius žymenis, kurie jungiasi prie ląstelių taikinių membranoje esančių receptorių ir taip aktyvina uždegimo signalus bei sukelia uždegimui būdingus pokyčius. Ląstelės, kurios lemia

užsitęsusių uždegimą kvėpavimo takuose, yra monocitai ir makrofagai. Jos apoptuodamos, migruodamos, fagocituodamos patogenines daleles sąlygoja lėtinį uždegimą. Visi tyrimai, įrodantys šias ląstelių funkcijas, buvo atlikti stabilios LOPL metu.

Tikslas – monocitų apoptozės ir chemotaksio bei makrofagų fagocitozės pokyčiai LOPL paūmėjimo metu.

Metodai. Ištirti 45 LOPL sergantys pacientai stabilios ir ligos paūmėjimo metu. Kontrolinė grupė – 20 sveikų asmenų. Monocitai iš kraujo, makrofagai iš indukuotų skreplių išskirti taikant magnetinę ląstelių separaciją ir aukšto tankio gradientą. Monocitų apoptozės įvertinimui buvo naudojamas aneksinas-V žymėtas FITC, chemotaksio – IL-8; makrofagų fagocitozei – *S. aureus* bakterijos. Rezultatai vertinti naudojant tėkmės citometriją.

Rezultatai (pateikti mediana (tarpkvartilinis plotis, IQR). Monocitų apoptozė buvo ženkliai susilpnėjusi (ati-

tinkamai 1,5 proc. (1,0) vs. 3,9 proc. (1,2) vs. 7,6 proc. (1,5); $p < 0,05$), tuo tarpu monocitų chemotaksis buvo stipresnis lyginant su stabilia LOPL ir sveikais (atitinkamai 89 proc. (15) vs. 61 proc. (13) vs. 28 proc. (16) vs. 12 proc. (6); $p < 0,05$). Makrofagų fagocitozė nustatyta silpnė paūmėjimo metu lyginant su stabilia LOPL ir sveikais (atitinkamai 215 (20) vs. 161 (15) vs. 126 (24) MFI; $p < 0,05$).

Išvados. Susilpnėjusi monocitų apoptozė ir sustiprėjęs chemotaksis sąlygoja didesnę uždegimo ląstelių migraciją iš kraujo į plaučių audinį. Silpnė makrofagų fagocitozė lemia lėtesnį patogenų pašalinimą, kas sudaro sąlygas tęstis uždegimui plaučiuose.

Proteosominių PSMA6 ir PSMC6 genų vieno nukleotido polimorfizmo tyrimas sergantiems astma

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

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

Lentelė. PSMA6 ir PSMC6 genų polimorfizmo alelių ir genotipų dažnumas astma sergančių ir sveikų asmenų grupėse

Retas alelis/ genotipas	Dažnumas, proc.	
	Sergančių astma grupė	Kontrolinė grupė
PSMA6-110C > A		
A	13,3	9,3
CC	75,3	81,3
CA	24,7	18,7
PSMA6-8C > G		
G	17,1	2,7
CC	68,5	15,3
CG	28,8	70,7
GG	2,7	1,3
PSMC6 86-104A > G		
G	11,8	17,0
AA	77,2	70,0
AG	21,9	26,0
GG	0,9	4,0
PSMC6 86-46C > T		
T	11,8	17,0
CC	77,2	70,0
CT	21,9	26,0
TT	0,9	4,0

Proteosomos – fermentų kompleksai, atliekantys svarbų vaidmenį baltymų, kontroliuojančių transkripcijos dažnį, ląstelės ciklą ir apoptozę, degradacijos procese. Pastaraisiais metais nustatyta proteosomų bei jas koduojančių genų polimorfizmo reikšmė įvairių ligų patogenezėje, ta-

čiau šių genų įtaką sergant astma iki šiol tirta nebuvo.

Tikslas – nustatyti vieno nukleotido polimorfizmo alelių bei genotipų dažnumą PSMA6 ir PSMC6 genuose astma sergančių bei sveikų asmenų grupėse ir įvertinti galimą ryšį tarp šių genų polimorfizmo bei astmos pasireiškimo.

Metodika. Į tyrimą įtraukti 145 astma sergantys asmenys (amžiaus vidurkis 46,4 ± 15,3 m.) ir 150 sveikų asmenų (amžiaus vidurkis 35,34 ± 14,2 m.). DNR iš tiriamųjų periferinio kraujo išskirta naudojant Qiagen DNA blood mini kit rinkinį pagal gamintojo pateiktą protokolą. Vieno nukleotido polimorfizmas nustatytas naudojant aleliui specifinės amplifikacijos ir restrikcijos fragmentų ilgio analizės metodus. Tyrimo metu vertinti šie polimorfizmai: PSMA6 gene rs2277460 promotoriaus regione (motyvas – 110C > A) ir rs1048990 5' UTR regione (motyvas – 8C > G); PSMC6 gene – rs2295826 ir rs2295827 esantys pirmame geno introne (motyvai atitinkamai 86-104A > G ir 86-46C > T).

Rezultatai. Atliktų genotipavimo tyrimų rezultatai pateikiami lentelėje.

Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp tirtų grupių rezultatų ir ryšio tarp PSMA6 ir PSMC6 genų polimorfizmo bei astmos nenustatyta.

Išvados. PSMA6 ir PSMC6 vieno nukleotido polimorfizmo alelių ir genotipų dažnumas sergančių astma ir sveikų asmenų grupėse panašus. Tai leidžia teigti kad šių genų polimorfizmas nėra susijęs su astmos pasireiškimu.

Vitamino D pokyčiai sergant astma

Laura Žilinskaitė, Simona Lavinskienė, Edita Gasiūnienė, Raimundas Sakalauskas, Brigita Šitkauskienė
LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Eksperimentiniai tyrimai rodo, kad vitaminas D svarbus net tik užtikrinant mineralinių medžiagų gamybą, bet ir reguliuojant imuninį atsaką. Manoma, kad vitamino D stoka yra susijusi su alerginėmis reakcijomis ir astmos patogenezė, o šio vitamino gali pristigti padidėjus kūno masei.

Tikslas – palyginti vitamino D koncentraciją tarp sveikų asmenų ir sergančių astma, atsižvelgiant į įsijautrinimą alergėnams, bei įvertinti vitamino D ryšį su plaučių funkcija, kūno masės indeksu (KMI) ir rūkymu.

Metodika. Į tyrimą įtraukti 85 sergantys astma ir 73 sveiki asmenys. Sergantys astma, diagnozuota remiantis GINA kriterijais, buvo suskirstyti į grupes pagal astmos fenotipus. Tiriamųjų įsijautrinimas alergėnams įvertintas pagal odos dūrio mėginių rezultatus; tirtas eozinofilų kiekis periferiniame kraujyje ir bendras IgE kiekis serume; plaučių funkcija įvertinta atlikus spirometriją. 25-(OH)2D3 koncentracija serume buvo nustatyta atliekant imunofermentinį (ELISA) tyrimą, panaudojant standartinius reagentų rinkinius. Tiriamiesiems apskaičiuotas KMI ir įvertinta rūkymo anamnezė.

Rezultatai. Vitamino D koncentracija nustatyta didesnė sveikų asmenų serume nei sergančių astma ($22,13 \pm 7,17$ ng/ml ir $14,36 \pm 5,22$ ng/ml, $p < 0,01$), tačiau reikšmingai nesiskyrė tarp alergine ir nealergine astma sergančių pacientų ($14,36 \pm 5,79$ ng/ml ir $14,35 \pm 3,99$ ng/ml). Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp vitamino D kiekio rūkančių ir nerūkančių astma sergančių asmenų nepastebėta ($14,53 \pm 6,47$ ng/ml ir $14,33 \pm 5,06$ ng/ml). Sergančiųjų astma grupėje ryšio tarp vitamino D koncentracijos ir FEV₁ ($rs = -0,06$, $p > 0,05$), FVC ($rs = -0,01$), FEV₁/FVC ($rs = 0,00$), eozinofilų ($rs = -0,08$) ir bendro IgE kiekio ($rs = 0,00$) nerasta, tačiau rūkančiųjų grupėje FEV₁/FVC buvo susijęs su vitamino D koncentracija ($rs = 0,72$, $p < 0,05$). Vertinant abiejų tiriamųjų grupių duomenis, nustatytas neigiamas ryšys tarp KMI ir vitamino D koncentracijos ($rs = -0,18$; $t = -2,03$, $p < 0,05$).

Išvados. Vitamino D koncentracija mažesnė sergančių astma nei sveikų asmenų serume nepriklausomai nuo jų įsijautrinimo alergėnams bei yra susijusi su kūno masės indeksu. Tai leidžia daryti prielaidą, kad vitaminas D dalyvauja astmos patogenezėje.

Endotelio pažeidimo žymenų koncentracijos obstrukcine miego apnėja sergančių asmenų kraujyje serume

Guoda Pilkauskaitė¹, Skaidrius Miliauskas¹, Rasa Steponavičiūtė², Raimundas Sakalauskas¹

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

Obstrukcinė miego apnėja (OMA) yra nepriklausomas arterinės hipertenzijos ir išeminės širdies ligos rizikos veiksnys. Daugėja įrodymų, kad sergantiesiems OMA sutrinka kraujagyslių endotelio funkcija. Pasikartojančios kvėpavimo pauzės miego metu, lydimos deguonies išotinio kraujyje sumažėjimo epizodų (intermituojančios hipoksijos) ir miego fragmentacijos, veikia kaip išemijos-reperfuzijos sąlygotas pažeidimas, plačiai aprašytas aiškinant išeminės širdies ligos patogenezę. Tačiau literatūros duomenys apie endotelio pažeidimo žymenų, tokių kaip tirpiųjų kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulių (angl. *Soluble vascular cell adhesion molecules, sVCAM*) ir E-selektino (angl. *E-selectin*), koncentracijas sergančiųjų OMA kraujyje serume yra prieštaringi.

Tikslas – įvertinti sergančiųjų OMA endotelio pažeidimo žymenų (sVCAM ir E-selektino) koncentracijų kraujyje serume skirtumus ir galimai įtakos turinčius veiksnius.

Metodika. Į tyrimą įtraukti 66 nerūkiantys ir tyrimo metu jokiomis kitomis ligomis nesirgę vyrai. OMA buvo patvirtinta arba paneigta atlikus visos nakties polisomnografiją. OMA sunkumas vertintas pagal apnėjų ir hipopnėjų indeksą (AHI) per miego valandą. Išmatavus ūgį ir svorį buvo paskaičiuotas kūno masės indeksas (KMI). Kraujyje mėginiai paimti ryte po diagnostinės polisomnografijos. Atskirtas kraujas saugotas 70° C temperatūroje.

sVCAM ir E-selektino koncentracijos kraujyje serume nustatytos imunofermentiniu ELISA (angl. *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) metodu. Duomenų statistinė analizė atlikta naudojant neparametrinius statistinius kriterijus. Pasirinktas reikšmingumo lygmuo $p < 0,05$. Duomenys pateikti kaip vidurkis \pm SEM.

Rezultatai. Iširti 54 sergantieji OMA ir 12 sveikų vyrų (kontrolinė grupė), amžiaus vidurkis $43,3 \pm 10,9$ metų. sVCAM ir E-selektino koncentracijos buvo didesnės sergančiųjų OMA kraujyje serume lyginant su kontroline grupe (atitinkamai $737,45 \pm 26,10$ ir $665,20 \pm 29,97$, $p < 0,05$ bei $72,18 \pm 4,16$ ir $61,68 \pm 7,48$, $p < 0,05$). Sergančiųjų OMA grupėje nustatytos sąsajos tarp AHI ir sVCAM ($r = 0,37$, $p = 0,005$) ir E-selektino ($r = 0,30$, $p = 0,017$). Įvertinus galimą KMI įtaką endotelio žymenų koncentracijoms nustatyta reikšminga dalinė koreliacija tarp AHI ir sVCAM ($r = 0,34$, $p = 0,015$), tačiau E-selektino koncentracijos iš dalies buvo sąlygotos KMI ($r = 0,11$, $p = 0,43$).

Išvados. sVCAM ir E-selektino koncentracijos buvo didesnės sergančiųjų OMA kraujyje serume nei kontrolinės grupės asmenų. Didesnėms E-selektino koncentracijoms sergančiųjų OMA kraujyje serume įtakos turėjo tiriamųjų KMI. sVCAM koncentracijos buvo susijusios su OMA sunkumu, vertinamu AHI.

Smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčių svarba nustatant astmos fenotipus

Edita Gasiūnienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: astma, smulkieji kvėpavimo takai, fenotipai, uždegimas.

Santrauka. Smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčių svarba astmos patogenezėje plačiai nagrinėjama ir aptariama jau keletą dešimtmečių. Pateiktoje apžvalgoje aptariami turimi duomenys apie smulkiųjų kvėpavimo takų vaidmenį sunkios astmos atveju, dėmesį sutelkiant į astmos fenotipus, būdingus vyresnio amžiaus bei rūkantiems asmenims, kurių atsakas į gydymą esti blogas.

Astma yra įvairialypė liga, nulemta visumos sąveikaujančių genetinių ir aplinkos veiksnių. Ja sergant lėtinis uždegimas pažeidžia visą bronchų medį nuo centrinių iki periferinių kvėpavimo takų [1]. Pastaruosius kelis dešimtmečius plačiai aptarinėjama smulkiųjų kvėpavimo takų patofiziologija (smulkiaisiais laikomi mažesnio nei 2 mm skersmens kvėpavimo takai) bei jų pokyčių įtaka astmos patogenezei [2–6]. Deja, nors apžvalgų daugybė, originalių duomenų stokojama, mat pasiekti iširti smulkiuosius kvėpavimo takus yra sudėtinga, be to, neturima bendrų standartizuotų smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčių vertinimo kriterijų.

Per pastaruosius metus paaiškėjo, kad svarbiausias būdas, padedantis interpretuoti astmos klinikos bei patologijos įvairovę, yra fenotipo nustatymas. Juo remiantis galima individualizuoti gydymą pagal kiekvieną fenotipą atskiram pacientui. Atsižvelgiant į fenotipą, pacientai suskirstomi į pogrupius pagal prognozę ir parenkamas individualus tinkamiausias gydymas. Astmos fenotipas grindžiamas keliais kriterijais: 1) kvėpavimo takų imuninio uždegimo savybės (t. y. eozinofilinė bei ne eozinofilinė astma); 2) sukeliančius veiksniai (pvz.: alergenai, profesiniai veiksniai, fizinis krūvis ar aspirinas); 3) klinikinės savybės, ypač ligos sunkumas ir atsakas į gydymą (t. y. sunki astma, linkusi dažnai paūmėti astma, astma su negrįžtama kvėpavimo takų obstrukcija, gydymui atspari astma) [7].

Smulkiųjų kvėpavimo takų patologijos įtaka astmos fenotipams iki šiol nebuvo aptariama, juo labiau nebuvo svarstoma tikimybė, kad galimas atskiras smulkiųjų kvėpavimo takų astmos fenotipas. Kyla klausimas, ar smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčiai yra bendras visų astmos fenotipų bruožas ar jie būdingi tik konkretaus pogrupio pacientams. Galbūt smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčiai lemia nepakankamą atsaką į gydymą inhaliuojamaisiais vaistais, ypač jei jie neveikia būtent smulkiųjų kvėpavimo takų. Iš tiesų sergant gydomai atsparia astma smulkieji kvėpavimo takai gali turėti lemiamą įtaką.

SMULKIŪJŲ KVĖPAVIMO TAKŲ PATOLOGIJA SERGANT ASTMA

Kvėpavimo takų uždegimas ir remodeliavimasis – pagrindiniai astmos patologiniai požymiai [1]. Daugelio tyrimų duomenys rodo, kad, sergant astma, šie procesai vyksta ne tik stambiuosiuose, bet ir smulkiuosiuose kvėpavimo takuose [8, 9, 10, 11, 12, 13]. Nuo astmos mirusių asmenų autopsijos duomenims, limfocitų ir eozinofilų skaičius esti padidėjęs tiek stambiuosiuose, tiek smulkiuosiuose kvėpavimo takuose. Periferinių kvėpavimo takų uždegimas gali būti netiesiogiai tiriamas matuojant azoto oksido (NO) koncentraciją iškvepiamame ore [14, 15]. Pasitelkus matematinius modelius, galima išskirti bronchinio bei alveolinio NO kiekį ir netiesiogiai įvertinti periferinių kvėpa-

vimo takų uždegimą. Alveolinis NO siejamas su periferinių kvėpavimo takų uždegimo žymenimis (eozinofilų katijoninių baltymų koncentracija bei eozinofilų skaičiumi) astma sergančių vaikų [16] bei suaugusiųjų [17] bronchoalveoliniame skystyje (BAL). Sunkia astma sergančių pacientų iškvepiamame ore nustatomas didesnis alveolinio NO kiekis nei sergančių lengva bei vidutinio sunkumo astma.

ASTMOS PATOFIZIOLOGIJA. SMULKIŪJŲ KVĖPAVIMO TAKŲ VERTINIMAS

Normaliomis sąlygomis smulkieji kvėpavimo takai įtakos oro srauto pasipriešinimui beveik nedaro, tačiau endobronchine kateterizacija įrodyta, kad sergant astma jų pokyčiai gali reikšmingai prisidėti prie oro srauto pasipriešinimo [18].

Funkciniu požiūriu smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčiai lemia periferinės ventilacijos įvairialypiškumą, ankstyvą kvėpavimo takų užsidarymą ir oro spąstus. Nustatyta, kad, sergant astma, liekamasis tūris (angl. *residual volume*, RV) koreliuoja ir su periferinių kvėpavimo takų pasipriešinimu, tirtu atliekant endobronchinę kateterizaciją, ir su oro spąstų parametrais, vertintais didelės skiriamosios gebos kompiuterine tomografija [19, 20]. Taigi padidėjęs RV, o tiksliau padidėjęs RV santykis su visų plaučių talpa (TLC), galėtų būti oro spąstų rodiklis. Be to, įrodyta, kad forsutuota gyvulinė talpa (FVC) atvirkščiai koreliuoja su

RV ir TLC santykiu [21], todėl FVC gali būti laikomas oro spąstų žymeniu.

Daugiacentrio klinikinio atsitiktinių imčių dvigubai aklo tyrimo (ICATSE) metu buvo lyginamas itin smulkių dalelių BDP/F (*Foster*[®]) ir didelių dalelių FP/S (*Seretide*[®]) efektyvumas gydant vidutinio sunkumo ir sunkia astma sergančius pacientus. Nustatyta, kad abu vaistai efektyviai pagerina plaučių funkciją (FEV₁), tačiau BDP/F efektyviau padidina forsotą gyvybinę talpą (FVC), t. y. labiau nei FP/S sumažina plaučių hiperinfliaciją. Manoma, kad statistiškai didesnis FVC padidėjimas BDP/F grupėje susijęs su didesniu oro spąstų ir smulkiųjų kvėpavimo takų obstrukcijos sumažėjimu. Taip yra todėl, kad *Foster*[®] įkvepiamos dalelės yra itin smulkios, du kartus mažesnės nei kitų sudėtinių vaistų, todėl tolygiai pasiskirsto ir gydo visą bronchų medį, tiek stambiuosius, tiek smulkiuosius kvėpavimo takus (pav.).

Krūtinės kompiuterine tomografija, net ir didelės skiriamosios gebos, įvertinami tik stambieji ir vidutinio stambumo kvėpavimo takai (2–2,5 mm skersmens). Tačiau neseniai sukurta programinė įranga, gebanti analizuoti plaučių parenchimos nuotraukas, galėtų teikti netiesioginę informaciją (tiek kokybinę ir kiekybinę) apie smulkiųjų kvėpavimo takų sutrikimus.

SMULKIEJI KVĖPAVIMO TAKAI SERGANT SUNKIA ASTMA

Iš visų astma sergančių pacientų apie 5–10 proc. astma yra sunki. Pagal Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) sunkios astmos apibrėžimą, sunkios astmos fenotipui priskiriami šie pacientai: 1) sunkiai serga, netinkamai gydomi ar negydomi visiškai; 2) sunkiai gydomi dėl esamų gretutinių veiksnių, kurie sumažina gydymo efektyvumą (rūkymas, netinkamas vaistų vartojimas, gretutinės ligos); 3) nepaisant tinkamo gydymo maksimaliomis vaistų dozėmis, astma lieka nekontroliuojama, laikosi obstrukcija, dažnai kartojasi astmos paūmėjimai). Pastaruoju metu atlikta keletas sunkia astma sergančių pacientų tyrimų, dėmesį telkiant į smulkiuosius kvėpavimo takus.

Patologija

Nuo astmos paūmėjimų mirusių asmenų autopsijos duomenys rodo esant plaučių audinio intensyvų uždegimą

bei struktūrinius pokyčius, užsikimšusių kvėpavimo takų spindį [13, 22–24]. Sunkia astma sergančių pacientų transbronchinės biopsijos bei pooperacinėje medžiagoje taip pat nustatytas padidėjęs uždegimo ląstelių skaičius [25] ir statistiškai reikšmingai didesnis putliųjų ląstelių skaičius smulkiuosiuose kvėpavimo takuose lyginant su stambiaisiais [26]. Vienas klinikinis tyrimas lygino sunkia ir vidutinio sunkumo astma sergančių pacientų smulkiųjų kvėpavimo takų uždegimo charakteristikas transbronchinės biopsijos medžiagoje ir nustatė, kad sunkia astma sergančių pacientų grupėje neutrofilinis smulkiųjų kvėpavimo takų uždegimas esti stipresnis [11]. Tiriant naktine astma sergančių asmenų BAL skystį nustatytas reikšmingai padidėjęs uždegimo ląstelių skaičius lyginant su ne naktine astma sergančiais pacientais [27]. Nekontroliojamos astmos grupėje alveolinio NO kiekis nustatytas didesnis nei iš dalies ir visiškai kontroliuojamos astmos grupėje [17].

Taigi, šie duomenys rodo, kad sunkios astmos atvejais vyrauja sunkesnis kvėpavimo takų uždegimas bei kokybiškai kitoks uždegimas lyginant su iš dalies ar visiškai kontroliuojamos astmos atvejais.

Funkcija

Klasterinė analizė, atlikta norint identifikuoti išskirtinius sunkios astmos požymius, nustatė, kad lyginant su vidutinio sunkumo ar lengva astma, sunkios astmos atvejais daug dažnesni oro spąstai (padidėjęs RV ir TLC santykis) [21]. Taigi, atrodo, kad astmos sunkumas labiau susijęs su oro spąstų

fenomenu nei su obstrukcijos laipsniu. ENFU-MOSA (angl. *European Network For Understanding Mechanisms of Severe Asthma*) tyrimo duomenimis, sunkios astmos grupėje RV ženkliai didesnis nei lengvos ir vidutinio sunkumo astmos grupėse [28].

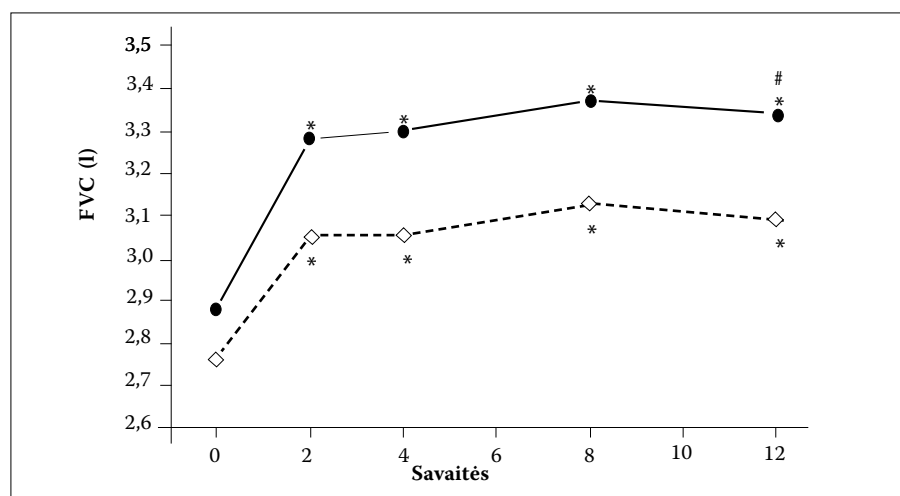
Impulsinė oscilometrija yra objektyvus ir neinvazinis plaučių funkcijos tyrimo metodas, leidžiantis ištirti ir smulkiųjų, ir stambiųjų kvėpavimo takų pasipriešinimą [29]. Neseniai atlikti tyrimai rodo, kad vaikų, sergančių nekontroliuojama astma, smulkiųjų kvėpavimo takų pasipriešinimas yra didesnis nei tų, kurių astma kontroliuojama [30].

Visi šie duomenys rodo, kad periferiniuose kvėpavimo takuose vykstantys pataloginiai procesai sergant sunkia astma lemia priešlaikinį smulkiųjų kvėpavimo takų užsidarymą išskvepiant bei oro spąstus kvėpavimo takuose.

VYRESNIO AMŽIAUS ILGĄ LAIKĄ ASTMA SERGANČIŲ PACIENTŲ SMULKIŲ KVĖPAVIMO TAKŲ POKYČIAI

Tyrimų su vyresnio amžiaus pacientais, sergančiais astma, pasaulyje atlikta nedaug. Beveik visuose tyrimuose, ypač atsitiktinių imčių kontroliuojamuosiuose, dalyvauja jauni pacientai, o vyresni nei 65 metų asmenys neįtraukiami, kad būtų išvengta obstrukcinių plaučių ligų įtakos. Nepaisant to, manoma, kad astma serga 7–9 proc. vyresnių nei 70 metų asmenų [31].

Astmos diagnozė ir gydymas vyresniems asmenims – didelis iššūkis



Pav. Forsuota gyvybinė talpa (FVC) matuota dviejose grupėse (BDP/F 400/24 µg/p: —•—; FP/S 500/100 µg/p: - - -◇- - -); *p < 0,001 lyginant su pradiniu, # p < 0,05 tarp gydymo grupių BDP/F – beklometazono dipropionatas/formoterolis; FP/S – flutikazono propionatas/salmeterolis.

Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G et al. *Allergy* 2007; 62 (10): 1182–1188

gydytojams. Astmos kontrolę bei gerą gydymo efektą lengviau pasiekti gydant jaunos pacientus nei vyresnius. Publikacijose nurodoma keletas priežasčių: nepakankamas simptomų suvokimas, netaisyklinga vaistų įkvėpimo technika, blogas atsakas į gydymą [31, 32]. Ar blogas atsakas į gydymą susijęs su smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčiais, iki šiol nebuvo nagrinėta.

Plaučių funkcijos rodikliai senstant fiziologiškai mažėja. Įrodyta, kad astma sergančių pacientų plaučių funkcija blogėja greičiau nei sveikų asmenų, o vyresnių pacientų – greičiau nei jaunų [33]. Be to, tyrimų duomenimis, vyresniems pacientams dažniau būna grįžtamos obstrukcijos epizodų, galiausiai lemiančių negrįžtamą bronchų obstrukciją [34–36].

Senėjant degeneruoja periferinių kvėpavimo takų elastinės skaidulos, palaipsniui nyksta jungiamasis kvėpavimo takų audinys [37, 38]. Šie senatviniai fiziologiniai pokyčiai gali turėti įtakos oro spąstų fenomenai, smulkiųjų kvėpavimo takų subliūškimui ir priešlaikiniam smulkiųjų kvėpavimo takų užsidarymui. Atlikus tyrimus su vyresniais astma sergančiais pacientais, nustatyta, kad ilgai astma sergančių pacientų oro spąstų žymuo, RV ir TLC santykis, yra ženkliai padidėjęs [35], lyginant su dar trumpą laiką astma sergančiais pacientais. Lieka neaišku, ar smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčių atsiranda dėl negrįžtamos bronchų obstrukcijos ar smulkiųjų takų patologija sąlygoja stabilią bronchų obstrukciją. Stabili bronchų obstrukcija vyresniame amžiuje svarbi diferencijuojant astmą nuo LOPL. Prieš keletą metų paskelbtas tyrimas, kuriame buvo lyginama vyresnių asmenų astma ir LOPL sergančių pacientų negrįžtama bronchų obstrukcija [39]. Nors tyrimo metu nebuvo nustatyta ženklesnių plaučių funkcijos (t. y. stabilios bronchų obstrukcijos) skirtumų, grupės skyrėsi lėtinio uždegimo pobūdžiu bei kitais funkciniais parametrais, atspindinčiais periferinių kvėpavimo takų pokyčius. 5 metus stebint pacientus, sergančius astma su stabilia bronchų obstrukcija, pastebėtas greitesnis plaučių funkcijos blogėjimas lyginant su visiškai grįžtama bronchų obstrukcija [40]. Nustatyta, kad plaučių funkcijos blogėjimas yra tiesiogiai susijęs su RV padidėjimu sergant astma su stabilia bronchų obstrukcija. Šie tyrimai rodo, kad stabili bronchų obstrukcija susijusi su smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčiais.

ASTMA SERGANČIŲ RŪKANČIŲ PACIENTŲ SMULKIŲJŲ KVĖPAVIMO TAKŲ POKYČIAI

Panašiai kaip ir bendrojoje populiacijoje, rūko iki 30 proc. astma sergančių pacientų [41]. Deja, kaip rūkymo sukelti patologiniai procesai atsiliepia astmos patogenezėi, nėra išsiaiškinta.

Tabako rūkymas neigiamai veikia natūralią astmos eigą ir baigtį, blogina atsaką į gydymą. Iš tiesų astma sergančių rūkančių pacientų plaučių funkcija blogėja sparčiau [33], dažnėja paūmėjimai [42], blogėja astmos kontrolė [42, 43]. Nustatyta, kad astma sergančių rūkančių pacientų kvėpavimo takų jautrumas inhaliuojamiesiems gliukokortikoidams (IGK) yra sutrikęs. Kai kurie autoriai teigia, kad ši problema bent iš dalies gali būti išsprendžiama padidinus standartinę IGK dozę [44]. Preliminarių tyrimų rezultatai atskleidė, kad leukotrienų receptorių antagonistų vartojimas gydant rūkančius astmos pacientus sąlygojo reikšmingą didžiausio iškvėpimo oro srauto greičio (PEF) padidėjimą [45]. Kartu su teofilinu vartojamo beklometazono efektyvumas dar didesnis [46]. Šie duomenys leidžia teigti, kad astma sergančių rūkančių pacientų atsparumą IGK galima įveikti padidinus IGK dozę ar/ir papildomai skyrus vaistų nuo uždegimo. Įrodyta, kad rūkymas skatina kvėpavimo takų neutrofilinį uždegimą, o mažina eozinofilinį [47–49]. Neseniai atliktas klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 147 astma sergantys asmenys, rodo, kad rūkymas labiau skatina kvėpavimo takų remodeliavimąsi (lyginta su metusiu rūkyti ar niekada nerūkiusių kvėpavimo takais). Šio tyrimo duomenimis, rūkančiųjų transbronchinės biopsijos medžiagoje rasta daugiau putliųjų ląstelių ir mažiau eozinofilų nei niekada nerūkiusių [50].

Nustatyta keletas mechanizmų, kaip rūkymas sumažina uždegimo ląstelių jautrumą gliukokortikoidams. Visų pirma, sergant astma, kai skrepliuose nerandama eozinofilų, blogiau reaguojama į gydymą gliukokortikoidais [51]. Antra, rūkančiųjų periferinio kraujo mononuklearinėse ląstelėse gliukokortikoidams jautrių beta receptorių yra santykinai daugiau nei niekada nerūkiusių astma sergančių pacientų ląstelėmis [52]. Trečia, rūkančiųjų alveoliniuose makrofaguose yra mažiau histono dekarilazės 2, o tai

didina uždegimo genų raišką ir sumažina jautrumą gliukokortikoidams [53, 54]. Cigarečių dūmai sukelia bronchų epitelio pažeidimą ir proliferaciją [55], skatina gleivių gamybą [50] bei blogina įkvėpiamųjų vaistų pasiskirstymą plaučių audinyje [56].

Brussell su bendr. atliko klinikinį realių sąlygų tyrimą, kuriame tyrė itin smulkių dalelių sudėtinio vaisto beklometazono dipropionato 100 µg ir formoterolio 6 µg (BDP/F) efektyvumą ir saugumą gydant tiek rūkančius, tiek nerūkančius nuolatine astma sergančius pacientus. Nustatyta, kad itin smulkių dalelių BDP/F reikšmingai pagerino tiek rūkančių, tiek nerūkančių astma sergančių pacientų plaučių funkciją. Manoma, kad tai susiję su vaisto itin smulkių dalelių forma, lemiančia tolygų vaisto pasiskirstymą visame plaučių audinyje, tiek stambiuose, tiek smulkiuose kvėpavimo takuose.

APIBENDRINIMAS

Įvertinus atliktus klinikinius tyrimus vis dėlto lieka neaišku, ar smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčiai būdingi kiekvienam astma sergančiam pacientui ar tik tam tikriems fenotipams. Įrodyta, kad sergant sunkia astma atsiranda smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčių [11, 57, 21]. Jų nustatoma ir vyresnio amžiaus ilgai astma sergantiems asmenims (su stabilia bronchų obstrukcija ar be jos) [35, 40]. Galiausiai neigiamai smulkiuosius kvėpavimo takus veikia ir cigarečių dūmai, jei sergantis astma asmuo rūko [58, 59].

Gydant astmą, kurios patogenezėje svarbūs smulkieji kvėpavimo takai, farmakologiniu požiūriu naudingi vaistai, garantuojantys tolygų vaisto pasiskirstymą kvėpavimo takuose, ypač periferinėse jų dalyse. Tyrimais patvirtinta, kad itin smulkių dalelių inhaliuojamojo gliukokortikoido ir jo fiksuotų dozių derinys su ilgai veikiančiu beta 2 agonistu (*Foster*[®]) gali keisti smulkiųjų kvėpavimo takų parametrus bei jų biologinius žymenis [60–63].

LITERATŪRA

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA), 2011. Available from: <http://www.ginasthma.org/> (last accessed 1 December 2011).
2. Burgel PR. The role of small airways in obstructive airway diseases. *Eur Respir Rev* 2011; 20:23–33.
3. Contoli M, Bousquet J, Fabbri LM et al. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal. *Allergy* 2010; 125:830–7.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 63) redakcijoje.

Indakaterolis – greitai ir itin ilgai veikiantis beta 2 agonistas lėtinei obstrukcinei plaučių ligai gydyti

Mindaugas Vaitkus

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: itin ilgai veikiantis beta 2 agonistas, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, gydymas inhaliuojamaisiais vaistais, indakaterolis, *Onbrez[®] Breezhaler[®]*.

Santrauka. *Onbrez[®] Breezhaler[®]* – pirmasis vieną kartą per parą vartojamas beta 2 agonistas, skirtas palaikomajam lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) gydymui. Jis pasižymi itin greita veikimo pradžia – per 5 minutes nuo pirmosios dozės pavartojimo, ir 24 val. trunkančiu bronchus plečiančiu poveikiu. Rekomenduojama *Onbrez[®] Breezhaler[®]* dozė – viena 150 µg arba 300 µg kapsulė vieną kartą per parą.

Šiame straipsnyje pateikiamų studijų duomenys įrodo, jog indakaterolis ženkliai, ilgam ir kliniškai reikšmingai pagerina plaučių funkciją (FEV₁), sumažina dusulį ir pagerina bendrąją sveikatos būklę lyginant su tiotropiu, salmeteroliu bei salmeterolio ir flutikazono sudėtinu vaistu.

Pagal šiuolaikines tarptautines klinikines LOPL gaires (GOLD) bronchodilatacija ir ligos simptomų kontrolė yra LOPL gydymo pagrindas. Rekomenduojama vartoti inhaliuojamuosius bronchus plečiančius vaistus: beta 2 agonistus ir anticholinerginius. Gydymas ilgo veikimo bronchus plečiančiais vaistais yra efektyvesnis nei trumpo veikimo. Inhaliuojamieji ilgo veikimo beta 2 agonistai, kaip antai salmeterolis ir formoterolis, išplečia bronchus apytiksliai 12 val., todėl juos reikia įkvėpti du kartus per dieną. Lėtinių ligų gydymo veiksmingumas gali būti pagerintas paprastinant vaistų vartojimą, pavyzdžiui, suretinus jų vartojimą.

Indakaterolis yra vieną kartą per dieną inhaliuojamas ilgo veikimo bronchus plečiantis vaistas, skirtas LOPL gydyti. Indakaterolis – dalinis žmogaus beta 2 adreno-receptorių agonistas, kurio poveikis panašus į beta 2 receptorių, kaip ir formoterolio ar salmeterolio.

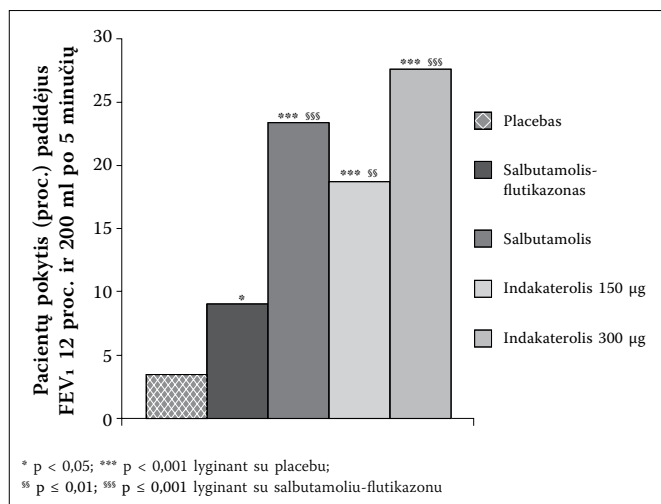
GREITAS VEIKIMAS

B. Balint su bendr. INSURE (*Indacaterol: Starting quickly and Remaining Effective in COPD*) tyrime lygino indakaterolio 150 ir 300 µg veikimo pradžią su salbutamolio 200 µg, salmeterolio ir flutikazono sudėtinio vaisto 50/500 µg ir placebo gydydami vidutinės ir sunkios stadijos LOPL sergančius pacientus.

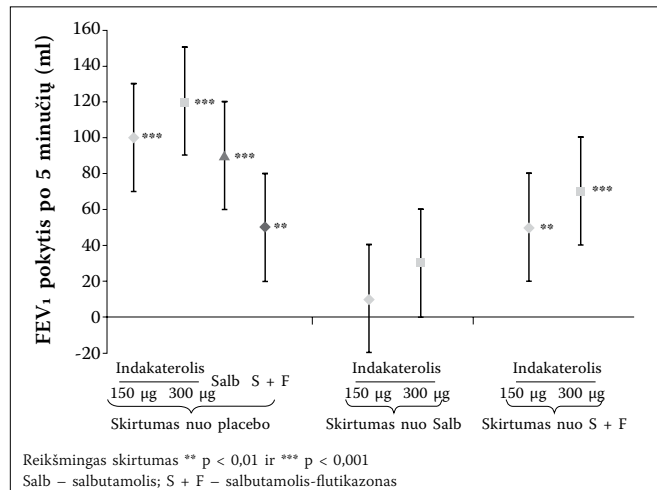
Per pirmąsias 5 minutes nuo pirmos vaisto dozės lyginant indakaterolio 150 ir 300 µg dozes su placebo nustatytas statistinis ir kliniškas FEV₁ pagerėjimas (p = 0,001) (atitinkamai indakaterolio 150 µg – 100 ml (PI 70–130); indakaterolio 300 µg – 120 ml (PI 90–150)). Abi indakaterolio dozės statistiškai reikšmingai padidino FEV₁ 10 proc., 12 proc. ir 15 proc. arba 12 proc. ir 200 ml nuo pradinio dydžio lyginant su placebo (1 pav.).

FEV₁ per pirmąsias 5 minutes nuo pirmos vaisto dozės abiejose indakaterolio dozės grupėse buvo didesnis lyginant su salbutamoliumi (10 ir 30 ml atitinkamai indakaterolio 150 ir 300 µg) bei su salmeterolio ir flutikazono sudėtinu vaistu (atitinkamai 50 ml, p = 0,003 ir 70 ml, p < 0,001) (2 pav.). Tyrimo metu sunkių nepageidaujamų reiškinių nebuvo registruota.

Tiriant indakaterolio bronchodilatacinio poveikio greitį nustatyta, vieną kartą per parą vartojama *Onbrez[®] Breezhaler[®]* 150 µg bei 300 µg dozė sukėlė stabilų kliniškai reikšmingą plaučių funkcijos pagerėjimą (vertintas forsuoto iškvėpimo tūris per vieną sekundę, FEV₁), o vaisto poveikis truko daugiau kaip 24 valandas [16]. Poveikis pasireiškė greitai (per 5 minutes po inhaliacijos), o FEV₁ rodiklis padidėjo 110–160 ml lyginant su pradiniu) ir buvo panašus į 200 µg greitai veikiančio beta 2 agonisto salbutamolio poveikį bei statistiškai reikšmingai greitesnis už



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



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

salmeterolio ir flutikazono preparato (atitinkamai 50 µg ir 500 µg dozės) poveikį. Nusistovėjus pusiausvyrinei vaisto koncentracijai, vidutinis didžiausias FEV₁ pagerėjimas, lyginant su pradiniu, buvo 250–330 ml.

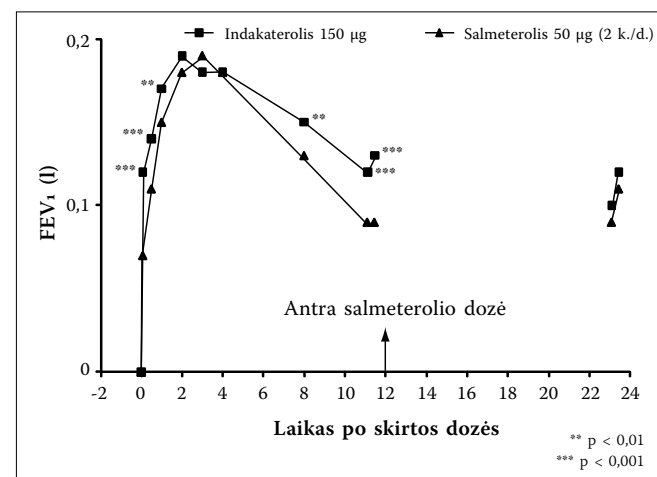
Tyrimai rodo, kad 24 valandas trunkantis bronchus plečiantis *Onbrez[®] Breezhaler[®]* poveikis gydymo laikotarpiu išlieka nuo pirmos dozės suvartojimo ištisus metus. Duomenų apie veiksmingumo mažėjimą (tachifilaksiją) nuolat vartojant vaistą negauta [10, 11].

Taigi vienkartinės 150 ir 300 µg indakaterolio dozės bronchus plečiantis poveikis pasireiškia taip pat greitai kaip salbutamolio bei greičiau nei salmeterolio ir flutikazono sudėtinio vaisto [1].

EFEKTYVUMAS

G. Feldman su bendr. įrodė, jog, vartojant indakaterolio 150 µg vieną kartą per dieną, FEV₁ reikšmingai padidėja jau po pirmosios dozės (p < 0,001). Indakaterolio grupėje statistiškai reikšmingas padidėjęs FEV₁ nustatytas pirmąją dieną ir po 12 savaičių lyginant su placebo grupe, atitinkamai 190 ± 28 ml (p < 0,001) ir 160 ± 28 ml (p < 0,001). Rytinė maksimali iškvėpavimo oro srovė (PEF) praėjus 12 tyrimo savaičių indakaterolio 150 µg grupėje buvo ženkliai didesnė nei placebo ryte ir vakare (atitinkamai 24,6 ± 3,18 ir 23,6 ± 3,11 l/min.; p < 0,001). Tyrimo metu indakaterolio grupėje reikėjo mažiau skubiosios pagalbos vaistų lyginant su vartojusiais placebo (procentas dienų, kai nereikėjo skubiosios pagalbos vaistų, atitinkamai 54,63 ± 1,942 ir 41,28 ± 2,004; p < 0,001), o LOPL „blogos kontrolės dienų“ buvo net 22,5 proc. mažiau nei placebo grupėje (atitinkamai 31,19 ± 1,500 ir 40,24 ± 1,554; p < 0,001) [2].

Kitame 12 savaičių atsitiktinių imčių paralelinių grupių tyrime INSIST (angl. *INDacaterol: investigating Superiority vs SalmeTerol*), kurį atliko S. Korn su bendr., buvo palygintas efektyvumas indakaterolio 150 µg, vartojamo vieną kartą per dieną, ir salmeterolio 50 µg, vartojamo du kartus per dieną. Svarbiausia vertinamoji baigtis –



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

FEV₁ pokytis 12-tą tyrimo savaitę po 5 min. ir po 11 val. 45 min. skaičiuojant nuo rytinės vaisto dozės – šis rodiklis indakaterolio grupėje buvo statistiškai reikšmingai didesnis (p < 0,001) nei salmeterolio (koreguotas vidutinis skirtumas 57 ml (PI 35–79)), kaip ir po 24 val. (60 ml (PI 37– 83), p < 0,001). Per visus tiriamųjų apsilankymus nustatyta, kad pagal FEV₁ indakaterolis veiksmingumu pranašesnis salmeteroliui (p < 0,001), išskyrus antrą apsilankymą (p > 0,05). FEV₁ pokytis indakaterolio 150 µg ir salmeterolio 50 µg grupėse per 24 val. matyti 3 paveiksle. Indakaterolis buvo veiksmingesnis už salmeterolį ir pagal forsutos gyvybinės talpos (FVC) rezultatus [3].

Dusulys yra vienas pagrindinių simptomų, ribojančių paciento kasdienę veiklą. Dusulio intensyvumui bei dusulio kitimui tam tikru laikotarpiu ir/ar gydymo metu įvertinti dažniausiai naudojamas dusulio kaitos indekso (TDI) klausimynas. Šio tyrimo metu TDI 12-tą savaitę buvo statistiškai reikšmingai didesnis indakaterolio grupėje (vidutinis skirtumas – 0,63 (0,30–0,97), p < 0,001).

Pacientų skaičius, kuriems TDI padidėjo ≥ 1 balu nuo pradinio, indakaterolio ir salmeterolio grupėse buvo atitinkamai 69,4 proc. ir 62,7 proc. ($p < 0,05$). Indakaterolio grupėje papildomų salbutamolio inhaliacijų reikėjo 0,18 (-0,36–0,00) purškimo per dieną mažiau nei salmeterolio ($p < 0,05$); taip pat didesnis procentas dienų, kai salbutamolio nereikėjo iš viso (skirtumas – 4,4 (0,6, 8,2), $p < 0,05$).

Bendras nepageidaujamų reiškinų dažnumas tarp grupių nesiskyrė [3].

J. F. Donohue su kolegomis atliko atsitiktinių imčių dvigubai aklą tyrimą INHANCE (angl. *INDacaterol: vs tiotropium to Help Achieve New COPD treatment Excellence*), 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 tiotropiu po 12 ir 26 savaitių. TDI santykinis padidėjimas nustatytas abiejose indakaterolio grupėse lyginant su placebo ir tiotropiu 4, 8 ir 12-tą savaitę. Per visas 26 tyrimo savaites indakaterolio grupėje skubiosios pagalbos vaisto albuterolio poreikis buvo mažesnis nei tiotropio bei placebo grupėse. Paciento bendrajai sveikatai, kasdieniam gyvenimui ir esamai savijautai įvertinti naudojamas šv. Jurgio lignonės klausimynas (SGRQ). SGRQ bendras rezultatas sumažėjo (pagerėjo) lyginant abi indakaterolio dozes su placebo ($p < 0,01$), bet skirtumo lyginant su tiotropiu nebuvo. 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 μg ir 300 μg indakaterolio, 18 μg tiotropio ir placebo grupėse buvo atitinkamai 0,50, 0,53, 0,53 ir 0,72. Šis tyrimas įrodė, kad gydant indakateroliu plaučių funkcija būna geresnė nei gydant tiotropiu ne tik po 12, bet ir po 26 savaitių [4].

R. Buhl su bendr. INTENSITY (angl. *INDacaterol: Toward Establishment of clInical SuperiorITY*) tyrimo 150 μg indakaterolio efektyvumą lygino su 18 μg tiotropio matuodami FEV₁ po 23 val. 10 min. ir 23 val. 45 min. po dozės pavartojimo. Nustatyta, kad FVC rodiklis 12-tą tyrimo savaitę pagal šiuos rodiklius nesiskyrė (23 val. 10 min. – 2,83 ir 2,84 l; 23 val. 45 min. – 2,89 ir 2,90 l). Indakateroliu gydytiems pacientams nustatytas didesnis TDI ($2,01 \pm 0,178$ ir $1,43 \pm 0,078$; $p < 0,001$) ir SGRQ pagerėjimas ($37,1 \pm 0,56$ ir $39,2 \pm 0,55$; $p < 0,001$). SGRQ rodiklio sumažėjimas daugiau kaip 4 vienetais nuo buvusio pradinio laikomas mažiausiai reikšmingu klinikišku pokyčiu (MCID), leistinas nuokrypis yra 2,4–5,6. Tyrimo duomenimis, skirtumas nuo pradinio gydant indakateroliu ir tiotropiu buvo atitinkamai -5,1 ir -3,0. Lyginant su tiotropiu, indakaterolio grupėje klinikinis sveikatos būklės pagerėjimas buvo net 43 proc. didesnis. Indakaterolio grupių pacientams mažiau reikėjo naudoti papildomų salbutamolio inhaliacijų lyginant su placebo ir su tiotropiu, buvo daugiau dienų, kai visai nereikėjo vartoti salbutamolio. Taigi indakaterolis pradeda veikti daug greičiau, sumažina dusulį bei pagerina gyvenimo kokybės rodiklius veiksmingiau už tiotropį [5].

Palyginti su placebo, 150 μg ir 300 μg indakaterolio dozės reikšmingai sumažino LOPL paūmėjimų dažnumą.

52 savaitių tyrime vieną kartą per dieną vartojamas indakaterolis pailgino laiką iki pirmo LOPL paūmėjimo ir efektyviai sumažino LOPL paūmėjimų dažnumą, nors statistinio skirtumo tarp indakaterolio ir formoterolio nenustatyta [6].

Onbrez[®] Breezhaler[®] mažina plaučių persipildymą oru ir dėl to didina įkvepiamo oro tūrį fizinio krūvio bei ramybės metu, kliniškai reikšmingai pagerina plaučių funkciją [3, 5, 13].

SAUGUMAS

Šalutinių reiškinų, kaip antai: raumenų spazmas, galvos skausmas, tremoras, dažnumas panašus į placebo grupės. Vartojantiems vaistą didelėmis dozėmis neigiamo poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai nebuvo: nepakito širdies susitraukimų dažnis, sistolinis ar diastolinis kraujo spaudimas, nebuvo statistiškai reikšmingų QTc intervalo pokyčių. Pasireiškę šalutiniai reiškiniai buvo panašūs ar net silpnesni nei placebo grupėse, nė vienam tiriamajam nebuvo susiję su vaisto poveikiu [2, 6].

H. Worth su bendr. atlikta trijų ilgesnių nei 6 mėnesių trukmės trečios fazės klinikinių tyrimų duomenų metaanalizė buvo skirta indakaterolio 150, 300 ir 600 μg dozių bei kitų ilgai veikiančių bronchus plečiančių vaistų saugumui širdies ir smegenų kraujagyslėms ištirti [7].

Nė vienoje indakaterolio grupėje, lyginant su placebo, padidėjusios rizikos nenustatyta ($p = 0,06, 0,09$ ir $1,00$ atitinkamai 150, 300 ir 600 μg grupėse). Vartojusiems tiotropį, lyginant su placebo, santykinė rizika buvo didesnė ($p < 0,05$). O gydant indakateroliu, netgi didinant dozę, santykinė rizika nedidėjo. Indakaterolį, tiotropį ir placebo vartojusių pacientų širdies veiklai stebėti taikyta Holterio stebėseną – įtakos aritmijoms rasti nenustatyta. Metaanalizė parodė, kad indakaterolis nedidina mirties nuo širdies ar smegenų veiklos sutrikimo ir kitų sunkių reakcijų rizikos.

Taigi indakaterolio saugumas artimas placebo ir panašus į kitų ilgo veikimo bronchus plečiančių vaistų. Indakaterolis tikrai gali būti skiriamas nuolatiniam LOPL gydymui [7].

INHALIATORIUS BREEZHALER[®]

Dabar naudojami dviejų tipų inhaliatoriai: slėginiai fiksuotų dozių ir miltelių. Naudojant slėginius inhaliatorius reikia suderinti įkvėpimą su vaisto įpurškimu. Pagrindiniai slėginių fiksuotų dozių inhaliatorių trūkumai yra šie: gaunama nepakankama vaisto dozė dėl netaisyklingos naudojimo technikos (pvz., inhaliatoriaus paspaudimo ir įkvėpimo nesuderinimas, per stipri įkvėpimo srovė ir kvėpavimas pro nosį) bei šalto freono pojūtis. Nepaisant trūkumų, šie inhaliatoriai vieni populiariausių pasaulyje astmai ir LOPL gydyti, jais naudojasi vaikai, pagyvenę žmonės, pacientai, sergantys lėtinėmis ligomis.

Miltelių inhaliatoriai dažniausiai skiriami LOPL pacientams. Naudojant miltelių inhaliatorius kvėpavimo derinti nereikia. 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. Nustatyta, jog pacientas, sergantis vidutine ir sunkia LOPL, vaistą traukia ≥ 60 l/min. greičiu (> 18,9 cm H₂O slėgiu).

Breezhaler[®] – mažo pasipriešinimo miltelių kapsulės inhaliatorius. Tai užtikrina tolygų dozės suvartojimą bet kokio sunkumo lėtine obstrukcine plaučių liga sergančiam ligoniui *Breezhaler*[®] inhaliatorius turi ir kitų gerų savybių, įskaitant taisyklingo įkvėpimo signalą: įkvėpiant besisukanti kapsulė sukuria dūzgimo garsą; taisyklingai įkvėpę pacientai jaučia laktozės skonį; kapsulės yra skaidrios, taigi pacientas gali matyti, ar įkvėpė visą vaisto dozę. Palyginti su aerosoliniais inhaliatoriais, miltelių inhaliatorius lengviau užtaisomas, kapsulei pradurti reikia mažiau jėgos [9]. Taigi *Onbrez*[®] *Breezhaler*[®] inhaliatorius yra išskirtinis tuo, kad įkvėpdami indakaterolį iš *Onbrez*[®] *Breezhaler*[®] pacientai girdi, jaučia ir mato, kad vaistą vartoja tinkamai.

Įkvėpimo vaisto dalelių dydis, kuris iš inhaliatoriaus patenka į plaučius, vadinamas mažų dalelių frakcija arba FPF (mažiau nei 5 μm dydžio dalelių frakcija). Vaisto patekimas priklauso ne tik nuo taisyklingos laikysenos ir įkvėpimo, bet ir nuo inhaliatoriaus vidinio pasipriešinimo. Naudojant didelio pasipriešinimo inhaliatorius, reikia daugiau pastangų, kad su įkvėpimo srove patektų reikiamas FPF. K. R. Chapman nustatė, jog vidutinis FPF *Breezhaler*[®] 150 μg grupėje buvo 26,8 proc., o *HandiHaler* 18 μg – 9,8 proc., tai įrodo, kad daugiau vaisto patenka į smulkiuosius kvėpavimo takus. LOPL pacientai gydomi ilgo veikimo bronchus plečiančiais vaistais, kurie į plaučius patenka per inhaliatorių. Vidutinis dalelių dydis, lyginant abu inhaliatorius, buvo atitinkamai 3,2 μm ir 3,9 μm. Vidutinis apskaičiuotasis intratorakalinis vaisto kaupimasis *Breezhaler*[®] grupėje buvo 31 proc., *HandiHaler* – 22 proc., o ekstratorakalinis – atitinkamai 57 proc. ir 71 proc. – tai sąlygoja vaisto nusėdimą nosiaryklėje bei šalutines reakcijas. Apklausus pacientus paaiškėjo, jog *Breezhaler*[®] inhaliatorių kasdien naudoti pageidautų net 61 proc. (*HandiHaler* – 31 proc.) (p = 0,010)[8].

Alveolėse lygiųjų raumenų labai maža, todėl daugiau yra beta 2 adrenoreceptorių. Dėl idealaus FPF vaistas patenka net į smulkiuosius LOPL ligonių kvėpavimo takus. Tai įrodo, jog pacientai, sergantys įvairaus sunkumo LOPL, net ir sunkiausia, gali būti gydomi *Breezhaler*[®] inhaliatoriumi, nes jis užtikrina reikalingos vaisto dozės patekimą [8].

Onbrez[®] *Breezhaler*[®] vartojamas tik LOPL sergančių suaugusių pacientų kvėpavimo takų obstrukcijos gydymui. *Onbrez*[®] *Breezhaler*[®] negalima vartoti astmai gydyti, nes duomenų apie ilgalaikio astmos gydymo baigtis nėra. Rekomenduojama kartą per parą *Onbrez*[®] *Breezhaler*[®] inhaliuojama dozė yra viena 150 μg kapsulė. Dozę galima didinti tik gydytojo nurodymu. Nustatyta, kad kartą per parą vartojama *Onbrez*[®] *Breezhaler*[®] inhaliatoriumi inhaliuojama viena 300 μg kapsulė sukelia papildomą palankų klinikinį

poveikį dusuliui (ypač sunkia LOPL sergantiems ligoniams). Maksimali kartą per parą vartojama dozė yra 300 μg.

APIBENDRINIMAS

2012 metais publikuotoje P. Steiropoulos ir bendr. indakaterolio klinikinių tyrimų apžvalgoje „Indakaterolis: naujas ilgo veikimo beta 2 agonistas LOPL gydymui“, pateikiama ekspertų išvada, kad indakaterolis, vieną kartą per parą vartojamas ilgo veikimo beta 2 agonistas, pasižymintis greita veikimo pradžia (per pirmąsias 5 minutes) ir ilgalaikiu nepertraukiamu poveikiu (24 valandos), visų iki šiol buvusių klinikinių tyrimų metu parodė puikų veiksmingumą, toleravimą ir saugumą [12]. Esamų klinikinių tyrimų duomenimis, *Onbrez*[®] *Breezhaler*[®] yra veiksmingesnis negu kiti inhaliuojamieji beta 2 adrenoreceptorių agonistai – formoterolis ir salmeterolis, ar net sudėtiniai vaistai su inhaliuojamuoju gliukokortikoidu – salmeterolis ir flutikazonas. 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, kuris sumažina ligos simptomus ir apsaugo nuo paūmėjimų.

INDACATEROL – THE RAPID AND THE ULTRA-LONG ACTING B2-AGONIST FOR THE TREATMENT OF COPD

MINDAUGAS VAITKUS

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: ultra-longacting beta 2 agonist, chronic obstructive pulmonary disease, inhalation, therapy, indacaterol, *Onbrez*[®] *Breezhaler*[®].

Summary. Indacaterol is a 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 beta 2-agonists and a fast onset of action.

LITERATŪRA

- Balint, B., et al., Onset of action of indacaterol in patients with COPD: comparison with salbutamol and salmeterol-fluticasone. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2010. 5: p. 311-8.
- Feldman, G., 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: p. 11.
- Korn, S., et al., Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12-week study. *Respir Med*, 2011. 105(5): p. 719-26.
- Donohue, J.F., et al., Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010. 182(2): p. 155-62.
- Buhl, R., et al., Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur Respir J*, 2011. 38(4): p. 797-803.
- Ribeiro, M. and K.R. Chapman, Comparative efficacy of indacaterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2012. 7: p. 145-52.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 13) redakcijoje.

B11305099520

Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos gydymas gliukokortikoido ir ilgai veikiančio beta 2 agonisto sudėtiniais preparatais PATHOS tyrimo duomenys

Virginija Kalinauskaitė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL), PATHOS tyrimas, *budesonidum/formoterolum*, *fluticasonum/salmeterolum*.

Santrauka. Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – tai lėtinė, nuolat progresuojanti, ženkliai pacientų gyvenimo kokybę bloginanti plaučių liga. Sulig didėjančiu ligos „stažu“, dažniau pasireiškia ir ligos paūmėjimai, kurie dar labiau sutrikdo paciento būklę ir ligos eigą. Norint to išvengti, reikalingas gydymas, galintis efektyviai retinti ligos paūmėjimus ir kiek įmanoma ilgiau išlaikyti pakankamą plaučių funkciją. Dabar rinkoje gausu vaistų LOPL gydyti, tačiau vidutinio sunkumo ir sunkios LOPL atvejais dažniausiai skiriama *fluticasonum/salmeterolum* ir *budesonidum/formoterolum*. PATHOS tyrimu siekta įvertinti šių dviejų preparatų efektyvumą ir saugumą.

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – pasaulyje viena pirmaujančių ligų pagal sergamumą ir mirštamumą. Nors klinikinė ligos raiška visada labai nemaloni pacientui (dusulys, kosulys, skrepliavimas, pablogėjęs fizinio krūvio toleravimas), itin smarkiai būklę pablogina dažnėjantys ligos paūmėjimai LOPL sunkėjant, jie yra ir blogos prognozės ženklas. Suretinti paūmėjimus ir taip pagerinti ligonio gyvenimo kokybę gali tik efektyviausias gydymas.

BENDRA INFORMACIJA APIE LOPL

LOPL pasireiškia nevisiškai išnykstančia kvėpavimo takų obstrukcija, kuri progresuoja ir yra susijusi su nenormalia plaučių uždegimo reakcija į įkvėpiamas kenksmingas daleles ar dujas [1]. LOPL dažnėja didėjant amžiui (LOPL serga maždaug 3,0 proc. jaunesnių nei 40 metų asmenų, 8,2 proc. – 40–64 metų ir 14,2 proc. – vyresnių nei 65 metų). Į stadijas LOPL skiriama pagal Pasaulio lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvos (angl. *The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD*) spirometrinę LOPL klasifikaciją (1 lentelė).

Klinikiniai ligos simptomai (kosulys, skrepliavimas, dusulys, pablogėjęs fizinio krūvio toleravimas) dažniausiai išryškėja vidutinio sunkumo ir labai sunkios LOPL atvejais, todėl ši klastinga liga dažnai diagnozuojama per vėlai dėl beveik nepastebimos pradžios. LOPL yra nuolat progresuojanti liga, kurios eigą sunkina paūmėjimai (paūmėjimu vadinamas staigus ligonio būklės pablogėjimas dėl suintensyvėjusio dusulio, kosulio ir (ar) skrepliavimo, verčiančio keisti reguliarių paciento gydymą). Paūmėjimai

įvyksta nepriklausomai nuo LOPL sunkumo, tačiau ligai progresuojant jie dažnėja ir sunkėja [1, 7, 8–10]. JAV dėl LOPL paūmėjimo per metus priskaičiuojama apie 700 tūkst. hospitalizavimo atvejų [16]. Dažni paūmėjimai itin sutrikdo LOPL ligonio sveikatos būklę: pagreitina plaučių funkcijos blogėjimą [7], blogina gyvenimo kokybę, turi įtakos tolesnei ligos prognozei, padidina sergamumą ir mirštamumą [11, 12], lemia dideles sveikatos priežiūros išlaidas [13, 14]. Išlaidos didėja proporcingai LOPL sunkumui, paūmėjimų ir hospitalizavimo dažnumui [1]. Stacionariam LOPL gydymui ir vaistams tenka didžiausia ligos gydymo išlaidų dalis [4]. Ligos gydymo išlaidos apskaičiuotos ir Europos Sąjungoje: ambulatoriniam gydymui išievojama apie 4,7, gydymui stacionare – apie 2,9, vaistams – apie 2,7 milijardų eurų per metus [17]. LOPL gydymas priklauso nuo ligos sunkumo (2 lentelė) ir turi du tikslus:

- trumpalaikis – palengvinti simptomus;
- ilgalaikis – siekti palaikyti ir gerinti sveikatos būklę, suretinti paūmėjimus, vengti gretutinių ligų ir mažinti mirštamumą [1, 18].

LOPL nepagydoma, bet rizikos veiksnių korekcija, laiku pradėtas tinkamas gydymas gali mažinti ligos požymius, retinti paūmėjimus, lėtinti progresavimą, gerinti fizinio krūvio toleravimą ir bendrąją sveikatos būklę, mažinti mirštamumą, gydyti komplikacijas ir nuo jų apsaugoti [1].

LOPL yra ketvirtoji dažniausia mirties priežastis pasaulyje [2]. Mirštamumas nuo šios ligos didėja. Pastarųjų metų Europos valstybių epidemiologinių tyrimų duomenimis, esant sunkiam LOPL paūmėjimui, nepaisant visų

1 lentelė. Stabilios LOPL stadijos pagal GOLD spirometrinę LOPL sunkumo klasifikaciją [1]

LOPL stadija	Spirometrijos rodiklių reikšmė (kai FEV ₁ /FVC < 0,70)
I. Lengva (GOLD1)	FEV ₁ ≥ 80 proc. būtinojo dydžio
II. Vidutinio sunkumo (GOLD2)	50 proc. ≤ FEV ₁ < 80 proc. būtinojo dydžio
III. Sunki (GOLD3)	30 proc. ≤ FEV ₁ < 50 proc. būtinojo dydžio
IV. Labai sunki (GOLD4)	FEV ₁ < 30 proc. būtinojo dydžio arba FEV ₁ < 50, kai yra kvėpavimo nepakankamumo požymių

LOPL sunkumo klasifikacija remiasi spirometrija, atlikta po bronchus plečiančio vaisto inhaliacijos, nustatytais FEV₁/FVC ir FEV₁ rodikliais. Kvėpavimo nepakankamumas diagnozuojamas, kai arterinio kraujo PaO₂ < 60 mm Hg kartu su arterinio kraujo PaCO₂ > 50 mm Hg ar be jo.

šiuolaikinių gydymo priemonių, 11 proc. pacientų miršta ligoninėse [15], o bendras mirštamumas per metus sudaro 40 proc. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, LOPL nusineša maždaug 2 mln. 750 tūkst. gyvybių (4,8 proc. mirčių) per metus [6]. Europoje LOPL taip pat yra viena iš pagrindinių sergamumo ir mirtingumo priežasčių [4, 5]. Dabar Europoje mirštamumo rodikliai įvairuoja: nuo 20 iš 100 tūkst. gyventojų Graikijoje, Švedijoje, Islandijoje ir Norvegijoje iki daugiau nei 80 iš 100 tūkst. gyventojų Ukrainoje ir Rumunijoje. Prancūzijoje 100 tūkst. gyventojų tenka maždaug 40 mirčių [6].

Prognozuojama, kad per ateinančius 20 metų LOPL taps trečia pagal dažnumą mirties priežastimi pasaulyje [3].

SUDĖTINIŲ INHALIUOJAMŲJŲ VAISTŲ (GLUKOKORTIKOIDO IR ILGAI VEIKIANČIO BETA 2 AGONISTO) VIETA GYDANT LOPL

Remiantis LOPL diagnostikos ir gydymo sutarimu [19], ilgalaikis LOPL gydymas tik inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais (IGK) nerekomenduojama dėl mažesnio efektyvumo, lyginant su IGK ir ilgai veikiančio beta 2 agonisto deriniu (IVBA) [19]. Lyginamųjų tyrimų su dviem bene populiariausiais IGK ir IVBA sudėtiniais vaistais – *budesonidum/formoterolum* (*BUD/FOR*) *in Turbuhaler* ir *fluticasolum/salmeterolum* (*FLU/SAL*) *in Diskus* – vartojamais vidutinio sunkumo ir sunkiai LOPL gydyti, atlikta nedaug. Iki šiol atliktų klinikinių analizių išvados teigė, kad *FLU/SAL* ir *BUD/FOR* panašiai sumažina LOPL paūmėjimų dažnumą lyginant su placebo. Perspektyviais atsitiktinių imčių klinikiniais dvigubai aklaiais tyrimais *FLU/SAL* ir *BUD/FOR* poveikis LOPL paūmėjimų dažnumui nelygintas. Vieno kohortinio metų trukmės tyrimo, atlikto Kanadoje, duomenimis, minėtų IGK ir IVBA sudėtinių vaistų efektyvumas gali skirtis [20]. Ši hipotezė paskatino atlikti detalesnę *FLU/SAL* ir *BUD/FOR* lyginamąjį tyrimą (*PATHOS*).

PATHOS TYRIMO DUOMENYS

PATHOS (angl. *Providing Answers To Health care by Observational Studies*) lietuvių kalba reiškia „Stebėjimo tyrimai, atsakantys į sveikatos priežiūros klausimus“.

2 lentelė. Stabilios LOPL gydymas pagal sunkumo stadiją [1]

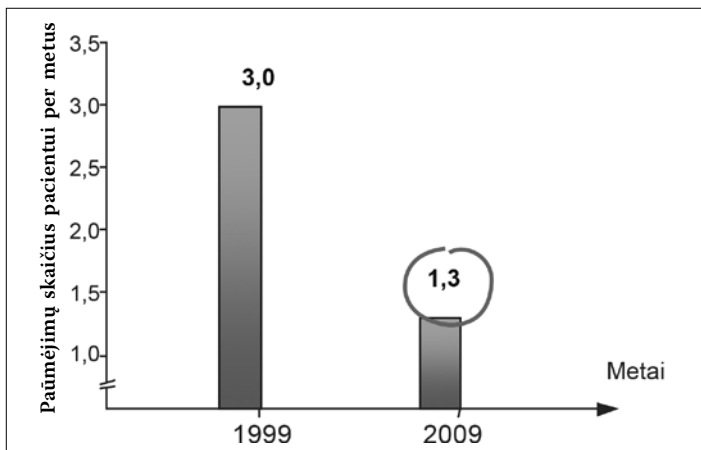
	I. Lengva	II. Vidutinio sunkumo	III. Sunki	IV. Labai sunki
Apibūdinimas	FEV ₁ /FVC < 0,70 FEV ₁ ≥ 80 proc. būtinojo dydžio	FEV ₁ /FVC < 0,70 50 proc. ≤ FEV ₁ < 80 proc. būtinojo dydžio	FEV ₁ /FVC < 0,70 30 proc. ≤ FEV ₁ < 50 proc. būtinojo dydžio	FEV ₁ < 30 proc. būtinojo dydžio arba FEV ₁ < 50, kai yra kvėpavimo nepakankamumo požymių
	Vengti rizikos veiksnių (mažinti), skiepai nuo gripo			
	Trumpai veikiantis bronchus plečiantis vaistas skiriamas pagal poreikį			
		Papildyti gydymą vienu ar keliais ilgai veikiančiais bronchus plečiančiais vaistais		
			Jei kartojasi paūmėjimai, pridėti inhaliuojamąjį gliukokortikoidą	
				Jei yra kvėpavimo nepakankamumas, gydymą papildyti ilgalaikę oksigenoterapija
				Spręsti dėl chirurginio gydymo

Tai retrospektyvusis suvienodintų kohortų stebėjimo tyrimas, trukęs 11 metų (nuo 1999 m. iki 2009 m. Švedijoje), kuriuo siekta išanalizuoti LOPL sergančių pacientų klinikinius duomenis ir apibūdinti LOPL gydymą per pirmuosius vienuolika 21 amžiaus metų realiame gyvenime, o ne kruopščiai atrinktose populiacijose (esminis suvienodintų kohortų ir atsitiktinių imčių tyrimų skirtumas), nustatyti pirminės sveikatos priežiūros įstaigose *BUD/FOR* ar *FLU/SAL* gydomų LOPL sergančių pacientų ligos paūmėjimų ir pneumonijos pasireiškimo dažnumą, vertinti šių preparatų efektyvumą ir saugumą [21].

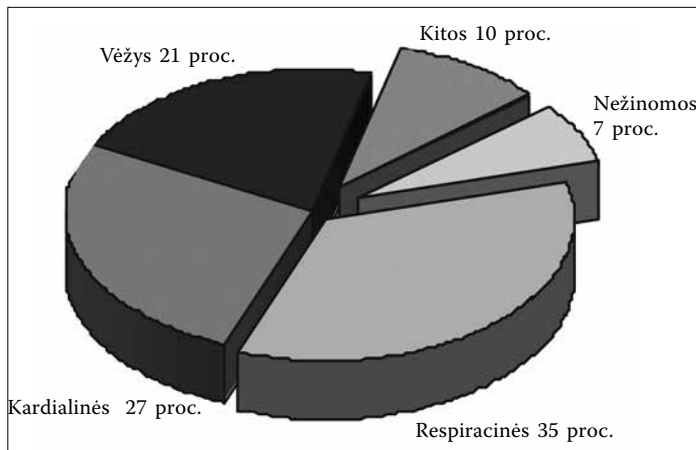
Pirmasis tyrimo tikslas – aprašyti LOPL ir jos gydymo evoliucija Švedijoje per 11 metų.

Surinkti medicininių įrašų duomenys iš 76 pirminės sveikatos priežiūros centrų, t. y. apie 800 tūkst. Švedijos gyventojų. Tirta grupė pacientų, kuriems LOPL diagnozuota 1999–2009 metais, ir pacientų, stebėtų nuo įtraukimo į tyrimą iki 2009 m. gruodžio mėn., emigracijos arba mirties.

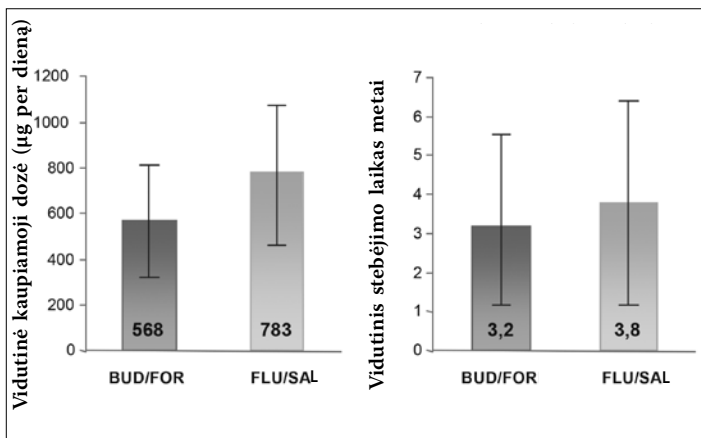
Dauguma atvejų LOPL diagnozė pirmą kartą nustatyta pirminės sveikatos priežiūros įstaigose. Tyrimo laikotarpiu LOPL sergančių pacientų skaičius nuosekliai didėjo: 1999 m. buvo 59 proc., o 2009 m. – 81 proc. [22]. LOPL diagnozuota vis jaunesniems pacientams. Pacientų, kuriems



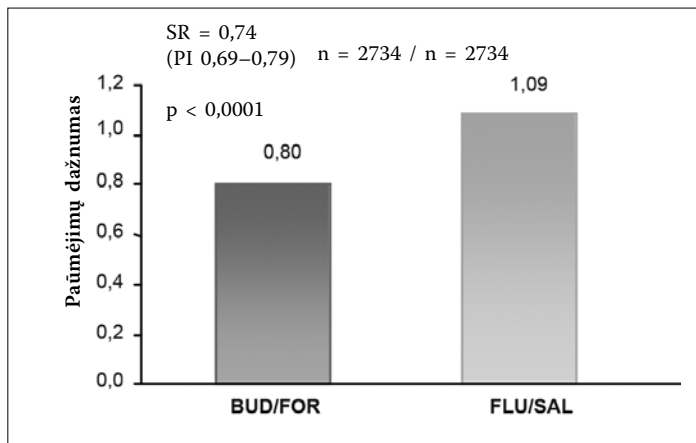
1 pav. Pokyčiai, įvykę per 11 metų: sumažėjęs LOPL paūmėjimų skaičius



2 pav. LOPL pacientų mirties priežastys



3 pav. Vaistų ekspozicija
Vertikalios linijos atspindi standartinius nuokrypius.



4 pav. LOPL paūmėjimų dažnumas
SR – santykinis dažnumas (angl. rate ratio), PI – pasikliautinis intervalas, n – tiriamųjų skaičius BUD/FOR ir FLU/SAL grupėse.

3 lentelė. Demografiniai ir klinikiniai į PATHOS tyrimą įtrauktų pacientų duomenys

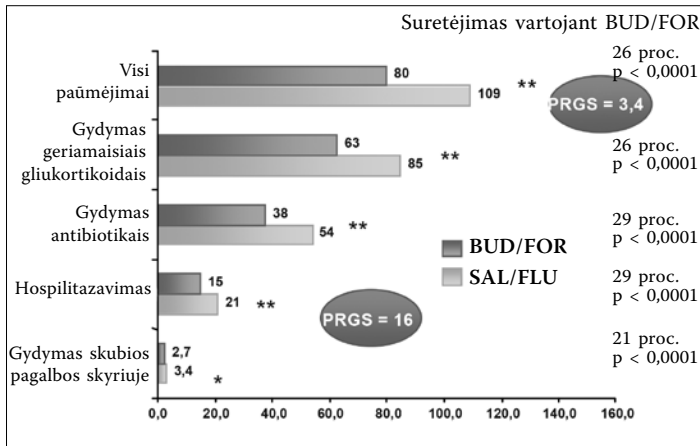
	Įtraukimo metu (n = 21361)
Amžius (m.)	68
Moterys (proc.)	53
Rūkantys† (proc.)	57
Plaučių funkcija*	Paskutinė reikšmė prieš diagnozuojant LOPL
FEV ₁ po bronchus plečiančio vaisto inhaliacijos (būtinąjo dydžio vidurkio proc. ir SD)	62,1 (18,2)
FEV ₁ /FVC santykis (vidurkis ir SD)	0,64 (0,13)
LOPL stadija nustatant diagnozę arba po to (proc. pacientų)	
Lengva	17
Vidutinė	58
Sunki	20
Labai sunki	4

* Riboti duomenys; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga, FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per 1 sek., FVC – forsuota gyvybinė plaučių talpa, SD – standartinis nuokrypis.

pirmą kartą diagnozuota LOPL, amžius sumažėjo 7 metais (1999 m. buvo 73 m., o 2009 m. – 66 m.) [22]. Tiriamuoju laikotarpiu IGK ir IVBA sudėtinių vaistų vartojimas didėjo, LOPL paūmėjimų dažnumas mažėjo (1 pav.).

PATHOS tyrimo rezultatai atskleidė, kad LOPL gydymas Švedijoje 1999–2009 metų laikotarpiu pagerėjo dėl ankstesnio diagnozės nustatymo, pagerėjusios gretutinių ligų diagnostikos, tinkamo medikamentinio gydymo ir sunkių paūmėjimų dažnumo sumažėjimo [21]. Pagrindinė LOPL pacientų mirties priežastis buvo respiracinės kilmės, neženkliai atsiliko širdies ir kraujagyslių sistemos ligos [23, 24] (2 pav.).

Antrasis PATHOS tyrimo tikslas – palyginti dviejų IGK ir IVBA sudėtinių vaistų (BUD/FOR *Turbuhaler* ir FLU/SAL *Diskus*) efektyvumą (pagal paūmėjimų skaičių) ir saugumą (pagal pneumonijos atvejų skaičių). IGK ir IVBA sudėtiniai vaistai rekomenduojami vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL sergantiems pacientams.



5 pav. LOPL paūmėjimai

Kasmetinis naudojimas sveikatos paslaugomis palygintas taikant Puasono regresinės analizės metodą.

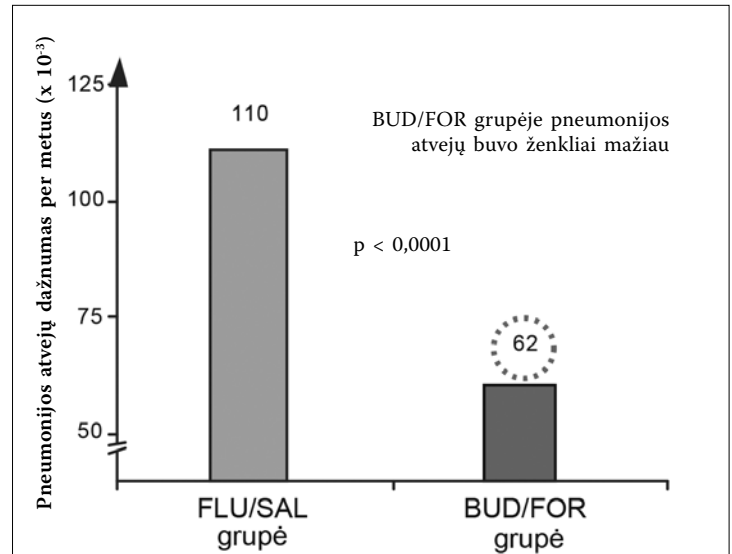
Kadangi rinkoje yra ne vienas toks sudėtinis vaistas, natūraliai iškyla klausimas: kuris iš jų efektyvesnis? Iki šiol lyginamųjų *BUD/FOR* ir *FLU/SAL* (daugiausiai išrašomų IGK ir IVBA sudėtinių vaistų LOPL gydyti) tyrimų atlikta nepakankamai, taigi į šį klausimą vienareikšmio atsakymo nebuvo. Finansuojant farmacijos kompanijai *AstraZeneca*, *PATHOS* tyrime siekta šiuos du sudėtinius vaistus palyginti tarpusavyje.

Paūmėjimu laikytas LOPL ligos stacionarinis gydymas, skubios pagalbos poreikis, taip pat geriamųjų gliukokortikoidų ar antibiotikų vartojimas. Metinis paūmėjimų dažnumas analizuotas taikant Puasono regresiją.

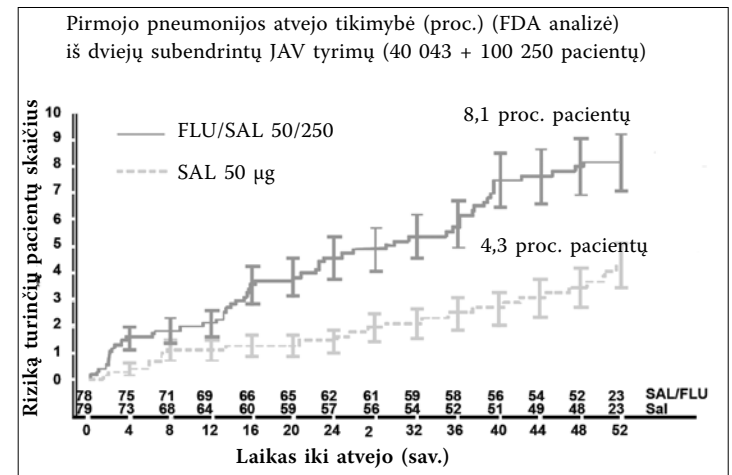
Iš anksčiau aprašytos populiacijos vertinti atrinkti 21361 LOPL paciento (iš jų 68 proc. moterų ir 47 proc. vyrų) duomenys: 77 proc. pacientų dvejų metų laikotarpiu iki LOPL diagnozės nustatymo patyrė LOPL paūmėjimus, 27 proc. vartojo inhaliuojamuosius gliukokortikoidus, 40 proc. – geriamuosius, 62 proc. gydyti antibiotikais. Įtrauktų pacientų klinikiniai duomenys pateikiami 3 lentelėje.

Iš 21361 pacientų 9893 pacientai gydėsi IGK ir IVBA sudėtinu vaistu: 7155 inhaliuojamuoju *BUD/FOR* ir 2738 – *FLU/SAL*. LOPL gydyti Švedijoje registruoti du IKG ir IVBA sudėtiniai vaistai: *BUD/FOR* 320/9 µg 2 kartus per parą (*Symbicort Turbuhaler*) ir *FLU/SAL* 500/50 µg 2 kartus per parą (*Seretide Diskus*). Įtraukimo data laikyta diena, kai LOPL sergantis pacientas pirmą kartą pasiėmė išrašytą vaistą. Tyrime pritaikyta panašiausių atvejų (pagal amžių, lytį, vartojamus vaistus, hospitalizavimo dažnumą, gretutines ligas) analizė, siekiant kuo mažesnės klaidų tikimybės. Pritaikius šį statistinį metodą, gautos dvi panašios pacientų kohortos, kiekviena jų sudaryta iš 2734 pacientų, vartojusių vieną ar kitą vaistą, (vartojimas truko 19170 paciento metų, stebėjimas – 3,51 ± 2,44 vartojimo metų). Vidutinė inhaliuota budezonido paros dozė buvo 562 µg, flutikazono – 786 µg (3 pav.).

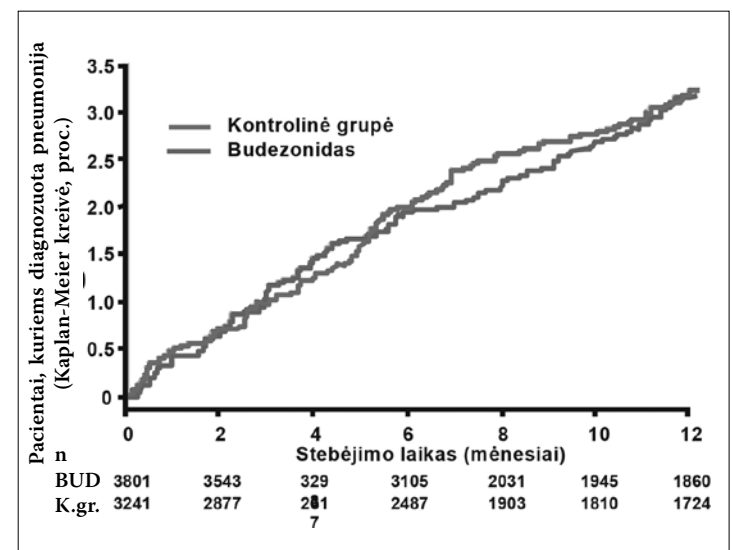
Nustatytas LOPL paūmėjimų metinis skaičius, tenkantis vienam LOPL ligoniui, yra 0,8 *BUD/FOR* grupėje ir 1,09 – *FLU/SAL* grupėje (4 pav.).



6 pav. Plaučių uždegimo dažnumas



7 pav. Vartojant vidutinio stiprumo FLU/SAL pneumonijos atvejų daugėjo



8 pav. Budezonidas nedidina pneumonijos rizikos LOPL pacientams

Paūmėjimai vartojant *BUD/FOR* buvo 26,6 proc. retesni nei vartojant *FLU/SAL*. Skaičius pacientų, kuriuos reikia gydyti, norint paūmėjimų sumažinti vienu per paciento metus (PRGS), lyginant *BUD/FOR* su *FLU/SAL*, buvo 3,4 (5 pav.). Gydant *BUD/FOR Turbuhaler* hospitalizavimo dėl LOPL atvejų buvo 29 proc. mažiau negu gydant *FLU/SAL Diskus* (apskaičiuota pagal gydant *BUD/FOR* nustatytą PRGS = 16).

Tyrimo rezultatai rodo, kad *FLU/SAL* vartojantys LOPL pacientai dažniau serga pneumonija [25–29] (6, 7 pav.) Vartojantiems *BUD/FOR* pneumonijos rizikos padidėjimo nenustatyta [29–31] (8 pav.).

Pacientai, gydyti *BUD/FOR*, ligoninėje praleido 33 proc. mažiau dienų negu gydyti *FLU/SAL* (atitinkamai 0,98 ir 1,47 dienas per paciento metus, $p < 0,0001$). *BUD/FOR* grupės pacientams po įtraukimo į tyrimą ilgai veikiančių muskarino receptorių agonistų (IVMA) išrašyta 16 proc. rečiau negu *FLU/SAL* grupės ($p < 0,0001$), o trumpai veikiančių beta 2 agonistų (TVBA) – 22 proc. rečiau ($p < 0,0001$ ir $p = 0,0003$).

PATHOS TYRIMO IŠVADOS

Remiantis PATHOS tyrimo rezultatais, gydant LOPL *BUD/FOR Turbuhaler* vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų bei hospitalizavimo dėl priežasčių, susijusių su LOPL, buvo atitinkamai 26 proc. ir 29 proc. mažiau negu gydant *FLU/SAL Diskus*. *BUD/FOR Turbuhaler* besigy-

dantiems pacientams išrašyta 22 proc. mažiau TVBA ir 16 proc. mažiau IVMA. LOPL sergantys pacientai, inhaliuojantys *FLU/SAL*, dažniau sirgo pneumonija negu gydyti *BUD/FOR*.

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE TREATMENT WITH COMBINATION OF CORTICOSTEROIDS AND LONG-ACTING SS-2-AGONIST PATHOS CLINICAL STUDY RESULTS

VIRGINIJA KALINAUKSAITĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), PATHOS clinical study, Budesonidum/Formoterolum, Fluticasonum/Salmeterolum.

Summary. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic, continually progressive lung disease, significantly worsening patients' quality of life. The longer COPD duration, moderate and severe disease forms are associated with more frequent disease exacerbations, which significantly disrupts patient's clinical condition and disease course. To avoid this, it is needed adequate treatment, which can effectively reduce the number of exacerbation and help to maintain sufficient lung function. Currently is a wide choice of medication for the treatment of COPD, but commonly prescribed for moderate and severe COPD are Fluticasonum / Salmeterolum and Budesonidum / Formoterolum. The one aim of the PATHOS study was to evaluate the effectiveness and security of these combinations.

LITERATŪRA

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Website 2011, [serial online], (Revised 2011). Prieiga per internetą (žiūrėta 2013 01 17): <http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf>
- Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847-52.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128-38.
- Jenkins CR, Celli B, Anderson JA, et al. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. *Eur Respir J* 2012; 39: 38-45.
- Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 2003; 21: 68-73.
- Earnshaw S.R., Wilson M.R., Dalal A.A., Chambers M.G., Jhingran P., Stanford R., Mapel D. W. Cost-effectiveness of fluticasone propionate/salmeterol (500/50 mg) in the treatment of COPD. *Respiratory Medicine* 2009, 103, 12-21.
- Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1056-65.
- Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925-31.
- Andersson F, Borg S, Jansson SA, et al. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2002; 96: 700-8.
- Wouters EF. Economic analysis of the Confronting COPD survey: an overview of results. *Respir Med* 2003; 97 Suppl C: S3-14.
- Nowak D., Berger K., Lippert B. Et al. Epidemiology and Health Economics of COPD Across Europe. A critical analysis. *Treat Respir Med* 2005; 4 (6): 381-395.
- ERS European Lung White Book.
- Postma D, Anzueto A, Calverley P, et al. A new perspective on optimal care for patients with COPD. *Prim Care Respir J* 2011; 20: 205-9.
- Beverly Issue . EPIDEMIOLOGY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. The Serious and Continuing Illness Policy and Practice Study (SCIPPS) is an NHMRC funded program conducted at the Australian National University and the University of Sydney and administered by the Menzies Centre for Health Policy. AUGUST 2007.
- Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Prieiga per internetą (žiūrėta 2013 01 05): <http://www.thoracic.org/education/breathing-in-america/resources/chapter-5-chronic-obstructive-pulmonary-disease.pdf>.
- Raherison C., Girodet P.O. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev* 2009; 18: 114, 213-221.
- Dagli E. The statement of the European Respiratory Society for the WHO Framework Convention on Tobacco Control public hearings session. European Respiratory Society [online]. Available from URL: <http://www3.who.int/whosis/ctc/Submissions/F1350132.pdf> [Accessed 2003 Dec 18].
- Chronic obstructive pulmonary disease 2012 update (COPD Review, Lancet). From the excellent Seminar in Lancet April 2012, the 2004 ATS statement, and our reviews of recent articles on COPD. *The Lancet*, 2012, 379 (9823):1341-1351.
- Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnostika ir gydymas. Lietuvos pulmonologų sutarimas, 2011.
- Crim C., Calverley PM., Anderson JA. et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009, 34: 641-7.
- Larsson K., Janson Ch., Lisspers K. et al. Combination of budesonide/formoterol more effective than fluticasone/salmeterol in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The PATHOS study. 2013 The Association for the Publication of the Journal of Internal Medicine; 10.1111/joim. 12067.
- K. Lisspers, et al. COPD in primary care in Sweden – An 11 years epidemiological register study . ERS 2012 Abstract 4339.

Straipsnį remia UAB „AstraZeneca Lietuva“ 1302/14.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 31) redakcijoje.

Pagal Larsson K., Janson Ch., Lisspers K. et al. Combination of budesonide/formoterol more effective than fluticasone/salmeterol in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *The PATHOS study*. 2013

Dymista[®] – naujas vaistas alerginiam rinitui gydyti

Alerginis rinitas yra labai paplitusi liga, varginanti daugiau nei 500 milijonų pasaulio žmonių ir apie 20–25 proc. Europos populiacijos [1]. Ši liga labai pablogina pacientų gyvenimo kokybę, lemia didžiulius socialinius bei ekonominius nuostolius [2] bei reikšmingai mažesnę darbingumą lyginant su kitomis ligomis, kaip antai: cukriniu diabetu, astma ar depresija [3].

Alerginio rinito kontrolė klinikinėje praktikoje – sudėtingas uždavinys: nemažai daliai pacientų, gydomų dabar turimais vaistais, nepavyksta veiksmingai palengvinti simptomų ar visiškai juos pašalinti [4].

Neseniai žurnale „International Archives of Allergy and Immunology“ paskelbtame straipsnyje atskleidžiama, kad dauguma pacientų, kurie kreipėsi konsultacijos į savo gydytojus, pripažino, jog, nepaisant gydymo, jie toliau jautė alerginio rinito simptomus [4]. Pacientams dažnai pasireiškia simptomų proveržiai, ir 2 iš 3 gydomų asmenų nėra visiškai patenkinti jiems skirtu gydymu [5]. Akivaizdu, kad reikia naujų, veiksmingesnių, alerginio rinito gydymo priemonių.

Švedijoje įkurta tarptautinė specializuota farmacijos kompanija „Meda“ pristato naują vaistinį preparatą *Dymista*[®]. *Dymista*[®] – tai naujas į nosį vartojamas vaistas sezoniniam ir nuolatiniam alerginiam rinitui gydyti.

Dymista[®] yra patvirtintas vartoti JAV ir Europoje. Prieš patvirtinant vaistą vartojimui, įvykdyta išplėstinė tyrimų programa, apėmusi daugiau nei 4600 pacientų. Jie dalyvavo keturiuose sezoninio ir viename nuolatinio alerginio rinito klinikuose tyrimuose.

Neseniai „Alergologijos ir klinikinės imunologijos žurnalo“ (angl. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*) redakcijos skiltyje naujasis vaistas *Dymista*[®] buvo apibūdinamas kaip „didžiulis žingsnis į priekį gydant alerginį rinitą“ [6], o tarptautinių ekspertų paminėtas kaip pasirinktinis vaistas vidutinio sunkumo ir sunkių formų alerginiam rinitui gydyti [7].

Remiantis keliuose tarptautiniuose kongresuose (pvz.: AAAAI, EAACI bei SERIN) pristatytais duomenimis, alerginio rinito sukeltus nosies ir akių simptomus *Dymista*[®] malšina dvigubai veiksmingiau nei vien tik į nosį purškiami gliukokortikoidai bei palengvina visus simptomus iki 7–8 dienų greičiau nei atskiri vaistai, kurie įprastai pasirenkami pirmiausia. *Dymista*[®] yra veiksmingas gydant labiausiai varginančius nosies ir akių simptomus: nosies užgulimą ir akių niežėjimą. Jo saugumas patvirtintas vienerių metų trukmės nuolatinio alerginiu rinitu sergančių pacientų gydymo stebėseną – nepageidaujamų reiškinių dažnumas yra mažas ir panašus kaip vartojant kitus dabar prieinamus vaistus.

LITERATŪRA

1. Bousquet J, et al. *Allergy* 2008; 63(Suppl 86): 8-160.
2. Hellgren J, et al. *Allergy* 2010; 65(6): 776-83.
3. Lamb CE, et al. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(6): 1203-10.
4. Bousquet PJ, et al. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 160(4): 393-400.
5. Ciprandi G, et al. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(5): 1005-11.
6. Leung DYM, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(5): 1216.
7. Carr W, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(5): 1282-89.