

Turinys

AKTUALIJOS

Šiandienos pulmonologija – labai smarkiai besikeičianti disciplina	2
Koja kojon su pasauline pažanga	6
Europos respiratologų draugijos kongrese, vykusiame Miunchene, pristatyti Nacionalinės mokslo programos „Lėtinės neinfekcinės ligos“ vykdomo projekto rezultatai	9
Ūminės plaučių embolijos diagnostikos ir gydymo naujienos	10
Tarptautinė Miuncheno respiracinės medicinos rudens mokykla	16

APGINTOS DISERTACIJOS

Nespecifinio uždegimo tyrimas paūmėjus lėtinei obstrukcinei plaučių ligai	17
Vyrų, sergančių obstrukcine miego apnėja, metabolinių ir uždegimo požymių ypatumai	21
17-o tipo T limfocitų pagalbininkų reikšmė vėlyvosios fazės kvėpavimo takų uždegimui sergant alergine astma	23

PULMONOLOGIJA

Alerginės astmos evoliucija. Klinikinio atvejo pristatymas	27
Sarkoidozės diagnostika ir gydymas Didžiojoje Britanijoje	30
Sarkoidozės genetiniai ir imuniniai determinantai	33
Wnt signalinio kelio reikšmė astmos patogenezėi	37
Th9 ląstelių transkripcijos faktorių STAT6 ir PU.1 vaidmuo sergant astma	41
Pleuros chirurgija	46

FARMAKOTERAPIJA

<i>Seebri Breezhaler</i> (glikopironis) – itin greitos veikimo pradžios, didžiausio selektyvumo M ₃ receptoriams, ilgai veikiantis inhaliuojamasis anticholinerginis vaistas LOPL gydyti	51
Efektyvaus alerginio rinito gydymo svarba	55
Tinkamas inhaliatorius – geros ligos kontrolės veiksnys	58
Lėtinė obstrukcinė plaučių liga ir tiotropis. SOSPEs tyrimo rezultatai	62

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 vadovai
Violeta Kučinskienė
violeta@efarmacija.lt
Tel. 8 ~ 610 31 322
Rimantas Nutautas
rimantasnutautas@gmail.com
Tel. 8 620 92 890

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.

Šiandienos pulmonologija – labai smarkiai besikeičianti disciplina



Lietuvoje pulmonologija užima vis stipresnes pozicijas tarp kitų nuolat modernėjančių, pasaulinę pažangą sėkmingai savo kasdienėje praktikoje taikančių medicinos sričių. Anot Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Pulmonologijos ir imunologijos klinikos vadovo profesoriaus Raimundo Sakalausko, išplėsdama savo veiklos kryptis, ši disciplina smarkiai keičiasi. Dabar gydytojai pulmonologai pagal savo kompetenciją bei atsakomybės pojūtį dirba petys petin su kardiologais, onkologais, kitų sričių specialistais. Kaip jiems sekasi? Kokie iššūkiai laukia gydytojų pulmonologų, kuriems svarbi ne tik klinikinė praktika, bet ir nuolatinis tobulėjimas, šiandienos naujienos, mokslinė bei pedagoginė veikla? Galiausiai – kokie uždaviniai jų laukia ateityje? Apie tai kalbamės su LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinikos vadovu profesoriumi Raimundu Sakalausku.

Esate minėjęs, jog kiekvienais metais sveikatos priežiūros specialistams tampa vis sudėtingesni, daugėja profesinių, mokslinių iššūkių. Kaip LSMU Kauno klinikų pulmonologams sekasi realizuoti 2014 metams išsikeltus uždavinius ir kokie planai ateinantiesiems?

Europinių bei pasaulinių pulmonologijos standartų atitiktumui siekianti LSMU Pulmonologijos ir alergologijos klinika stengiasi savo klinikinę veiklą plėtoti kitų šalių universitetiniuose centruose pavyzdinėmis laikomomis kryptimis. Šiandienos pulmonologija yra labai smarkiai besikeičianti disciplina. Per trumpą laikotarpį pulmonologija įsitvirtino tarp kitų medicinos sričių kaip daug platesnė, nei buvo įsivaizduojama, disciplina, be kvėpavimo sistemos ligų, apimanti ir pulmoonkologiją. Kita vertus, pulmonologijos akiratyje ne vien plaučių, kaip kvėpavimo sistemos organo, bet ir visos kvėpavimo sistemos ligos. Todėl daugelyje šalių, pirmiausia – Jungtinėje Amerikos Valstijose, pulmonologija yra tiesiogiai susijusi su intensyviaja terapija. Nors mūsų šalyje ši specialybė atskira nuo pulmonologijos, tačiau respiracinės pagalbos, taip pat ir ventiliacijos klausimai, ypač sergant lėtinėmis ligomis, priklauso pulmonologų kompetencijai, o klinika intensyviai vysto šią sritį.

Miego apnėjos sukelti kvėpavimo sutrikimai – didžiulė šiandienos sveikatos problema, kurią pabrėžia ir Europos Sąjungos taryba (į miego apnėją atsižvelgti privaloma tikrinant vairuotojų sveikatą). Malonu pripa-

žinti, jog šioje srityje mūsų klinikos pasiekimai vertinami kaip atitinkantys aukštos kvalifikacijos standartus. Mūsų klinikos gydytoja pulmonologė Guoda Pilkauskaitė visai neseniai apsigynė disertaciją apie miego sutrikimų diagnostiką ir gydymą.

Šiandien nuo intervencinės medicinos negalima atskirti pulmoonkologijos – tai yra sinerginė veiklos kryptis. Galime tikrai džiaugtis, kad kompetencijos šiais klausimais tikrai nestokoja mūsų klinikoje dirbanti stipri medikų komanda. Neseniai disertaciją pulmoonkologijos tematika apsigynė Neringa Vagulienė. Vadovaujama doc. Mariaus Žemaičio, mokslinės karjeros keliu žengia doktorantė Jurgita Jackutė. Aišku, spręsti onkologines problemas padeda bei kompleksinę pagalbą pacientams teikia ir daugiau mūsų klinikos darbuotojų.

Reikėtų paminėti, jog mūsų klinikoje išplėtos plaučių kraujagyslių ir kitų plaučių ligų diagnostikos bei gydymo galimybės. Nemažą įdirbį šioje srityje sukaupto prof. Skaidriaus Miliausko, kaip eksperto, kompetenciją šiandien akivaizdžiai atspindi jo vadovaujamos Plautinės hipertenzijos centro veiklos, leidžiamų leidinių, gana populiarių tarp medikų, kokybė.

Labai svarbi pulmoonkologijos dalis – diagnostika. Tai itin aktualu, kai kalbame apie kvėpavimo funkcijos diagnostiką, obstrukcines plaučių ligas ir jų diferencinę diagnostiką. Jautrūs tebėra gydymo kompensavimo, skirtingų įkainių klausimai. Be abejo, diagnozuojant šias ligas labai svarbi gydytojo pulmonologo kompetencija ir patirtis. Džiaugiuosi, kad klinikoje dirbančiai

labai kvalifikuotų specialistų komandai vadovauja prof. Kęstutis Malakauskas. Ši komanda atitinka aukščiausius diagnostikos ir gydymo standartus.

Mūsų klinikos gydytojai dalyvauja ir tarptautinėse ekspertų grupėse ruošiant diagnostikos ir gydymo gaires. Ką tik prestižiniame mokslo žurnale buvo išspausdintos kosulio padidėjusio jautrumo sindromo ekspertų grupės rekomendacijos, kurias rengiant dalyvavau kartu su doc. Kristina Biekšiene.

Kiekviename sektoriuje pakanka veiklos. Kasdien tenka domėtis medicinos naujienomis (pavyzdžiui, naujomis diagnostikos ir gydymo metodikomis, naujais vaistais), galiausiai – ligų pažinimo galimybėmis, kompetencijos pritaikymu.

Šiandien iš tiesų daug kalbama apie integruotą ir profesinę pulmonologo kompetenciją, atitinkančią Europos pulmonologo specialybės sampratą. Kokias kompetencijas, lyginant su senosios Europos šalimis, įgyja Lietuvoje pulmonologijos ir alergologijos rezidentūrą baigęs specialistas? Kiek šiais metais jų parengta ir koks yra šalies poreikis?

Pirmiausia reikėtų pabrėžti, jog Europa šiuo požiūriu stengiasi būti vieninga. Bent jau pulmonologai žino, kad yra toks europinis egzaminas, kuris gali būti laikomas per kiekvieną konferenciją ar tarp jų. Mūsų universiteto pulmonologijos specialistų rengimo programa visiškai atitinka europinius reikalavimus, todėl galime džiaugtis, kad mūsų specialybės absolventai niekuo nenusileidžia europiečiams, o kai kuriais atvejais klinikoje dirbančių pulmonologų veikla yra daug platesnė, nei ją apibrėžia Europos standartai. Žinoma, yra gana siaurų sričių, kurios pulmonologui kasdienėje praktikoje nelabai reikalingos, pavyzdžiui, ultragarsinė endoskopinė diagnostika (ji tikrai nėra atliekama kiekvienoje ligoninėje), stentavimas ir t. t. Užsienio šalyse tokios procedūros dažniausiai atliekamos didesniuose centruose. Mūsų rezidentai su jomis supažindinami, bet netampa kasdienės praktikos ar kompetencijos dalimi.

Džiugu pripažinti, kad mūsų rezidentai vertina šią specialybę. Šiomet pulmonologiją pasirinko 4 nauji rezidentai. Visų jų studijų rodikliai yra aukšti, profesinis kryptingumas – stiprus. Manau, kad jie taps gerais specialistais.

Tenka apgailestauti, jog Lietuvoje vis dar yra medicinos įstaigų, kuriose specializuotas, juridiniais aktais apibrėžtas pulmonologo funkcijas atlieka, pavyzdžiui, alergologas, nes ligoninės vyriausiasis gydytojas mano, jog specialisto įdarbinti neverta. Mano nuomone, tokiems vadovams derėtų pagalvoti, kas bus tuo atveju, jei gydytojas pridarys žalos, už kurią teks atsakyti. Juk visada tokiais atvejais bus vertinama gydytojo kompetencija.

Gydytojų pulmonologų poreikis nemažėja. Nors šiuo metu dirba nemažai šios srities specialistų, reikia turėti galvoje, jog didžiulės grupės gydytojų amžius artimas pensiniam ar net jau perkopęs šią ribą. Todėl netolimoje ateityje juos turės pakeisti kompetentingi specialistai, o kompetencija ne taip lengvai ir greitai įgyjama. Todėl visą laiką būtina rengti rezervą. Juolab, kad vyksta natūralus specialistų „nubyrėjimas“ į užsienį. Aišku, smagu girdėti, kai kolegės sėkmingai darbuojasi Vokietijoje, Anglijoje ar kitose šalyse, tačiau mes juos praradome, ir tas tuščias darbo vietas turi užpildyti kiti.

Natūralu, jog pulmonologija tampa vis labiau invazinė, keičiančia iki šiol buvusio konservatyvaus gydymo specialybės sampratą. Kokią matote jos raidą ateityje? Ar bendrosios praktikos gydytoji šiandien pakanka kompetencijos tęsti tinkamą lėtinėmis ligomis sergančių pacientų priežiūrą?

Iš esmės samprata keičiasi. Invazinė medicina yra esminis skiriamasis ženklas lyginant gydytojo specialisto ir šeimos gydytojo ar internisto kompetencijas. Gydytojo specialisto kompetencija neabejotinai yra aukštesnė, gilesnė. Biopsijos, sudėtingi diagnostiniai tyrimai, manipuliacinės procedūros ir kita bronchologinė pagalba yra per sudėtinga, kad tai galėtų atlikti šeimos gydytojas. Ir sudėtinga širdies echoskopija šiandien yra mūsų klinikos specialistų pulmonologų rankose. Jie, galima sakyti, dirba petys petin kartu su kardiologais, spręsdami pacientų, sergančių plautine hipertenzija, plaučių embolija, diagnostikos ir gydymo klausimus. Jeigu pulmonologas nori būti šiuolaikinis gydytojas, turi įgyti daug žinių.

Dažnai girdime kalbant, kad šeimos gydytojas turėtų spręsti ne tik asmens sveikatos priežiūros, bet ir šeimos sveikatingumo klausimus, aktyviai dalyvauti profilaktikos programose, neturėtų nusišalinti sprendžiant ir psichologines, socialines savo pacientų problemas. Deja, tenka pripažinti, kad pulmonologija nėra bendrosios praktikos gydytojo kompetencijos sritis. Todėl vargu ar labai siauros atskirų ligų sritys jam turėtų tapti prioritetinėmis. Pavyzdžiui, man sunku įsivaizduoti šeimos gydytoją, kuris vienodai gerai išmanytų pediatriją, akušeriją, mažąją chirurgiją, visas terapijos sritis ir t. t. Todėl iš jo neturėtų būti reikalaujama daugiau, nei priklauso pagal kompetenciją. Visiškai normalu, kad šeimos gydytojas išmano daugelį sričių, bet subtilūs specifiniai klausimai turi būti pateikti specialistams. Pavyzdžiui, tikrai specialistai pulmonologai gali atlikti diferencinę tokių ligų kaip LOPL, astma, diagnostiką, nustatyti gydymo prioritetus, numatyti prognozes, jau nekalbant apie ligos dinamikos įvertinimą ar sudėtingo gydymo keitimą ir kt. Mančiau, kad net ir labai gerai medicinos sritis išmanantis šeimos gydytojas neturėtų būti labai ryžtingas ir savimi pasitikintis.

Kaip pagal teikiamas sudėtingas paslaugas, pvz., recipientų paruošimą kompleksinei plaučių transplantacijai ir jų priežiūrą, Lietuvos pulmonologai vertinami, lyginant su aplinkinėmis šalimis?

Iš tiesų mes galime lygintis tikrai su Baltijos šalimis, Baltarusija. Prieš ketverius metus pradėję plaučių transplantacijas ilgai buvome vieninteliai Baltijos regione ir tik visai neseniai teko išgirsti, jog plaučių persodinimo operacijų atlikta ir Estijoje. Didžiausia problema ta, kad dažnas į recipientų sąrašą įrašytas pacientas tinkamo donoro sulaukia tada, kai šis jau nebegali išgelbėti gyvybės. Taip yra dėl to, kad plaučių transplantacija (pavyzdžiui, lyginant su širdies ar inkstų) labai sudėtinga dėl būtino ypatingo recipiento ir donoro suderinamumo. Būtent dėl šios priežasties labai dažnai recipientas nesulaukia donoro.

Esame atlikę keturias sėkmingas plaučių transplantacijas. Žinoma, šis skaičius galėtų būti didesnis, tačiau bėda ta, kad pacientai į transplantuojamųjų sąrašą patenka tik esant tam tikroms indikacijoms, t. y. pasiekę tokią sveikatos būklę, kai alternatyvos nelieta. Deja, laukiant donoro, šių ligonių būklė smarkiai pablogėja ir neretai pasiekia tokią stadiją, kai nebelieka vidinių išteklių išgyventi po-transplantaciniu laikotarpiu. Ir žmonės miršta nepaisant, kad plaučiai buvo persodinti sėkmingai. Tokiais atvejais nuviliami mūsų kolegos chirurgai, nors situacijos mes, pulmonologai, pakeisti negalime. Dėl to ieškome galimybių, kad pacientui plaučiai būtų persodinti kuo anksčiau, kol jis dar turi vidinių sveikatos išteklių priimti naują organą. Tai rimtas uždavinys.

Plaučių vėžys, lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL), iš dalies ir astma vis dar didžiausią mirštamumą ir mirtinumą lemiančios patologijos. Kodėl taikomos profilaktikos priemonės nekoordinuojamos ir turbūt ne visada efektyvios? Pavyzdžiui, kada draudimas rūkyti ligoninių teritorijose bus įgyvendintas realiai?

Nerūkymas ligoninėje nėra profilaktikos priemonė, nes į ligoninę lengvomis ligomis sergantys pacientai praktiškai nepatenka. Paprastai ligoniai jau būna patyrę tokią rūkymo žalą, kad kelio atgal beveik nebėra. Vis dėlto noriu pabrėžti, jog didžiausia ligoninėje rūkančio paciento blogybė – netinkamas pavyzdys kitiems rūkaliams ir nerūkantiems ligoniams. Jau vien dėl to tai netoleruotina. Savo pacientus kontroliuojame, jie supažindinami su ligoninės tvarka, žino, kad nesilaikantys reikalavimų bus išrašyti. Kita vertus, turbūt nebūtų teisinga atimti iš ligonių galimybę gydytis. Taigi draudimas rūkyti – ne profilaktikos priemonė, o labiau pilietinė pozicija.

Naujuosius mokslo metus LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika pradėjo dviem sėkmingai apgintomis daktaro disertacijomis. Kokie pastarojo meto moksliniai pasiekimai labiausiai džiugina? Kur jaučiamos spragos?

Visų pirma nė viena pasaulio klinika negali plėtoti mokslo visomis savo veiklos kryptimis. Kiekviena klinika yra pasirinkusi prioritėtines vieną dvi sritis, labai retai daugiau. Tai priklauso nuo finansavimo, nuo personalo, nuo įdirbio. Bent viena gerai išvystyta sritis, tarptautinės publikacijos yra normalus pulmonologijos ar kurios kitos klinikos pasiekimas. Mūsų klinikoje tokių prioritėtinių mokslinių kryptių yra keletas.

Mūsų moksliniai projektai vykdomi daugiausia remiantis klinikos įdirbiu. Tokį modelį naudojame svarbiausiose mokslo srityse, skirtose lėtinėms uždegimo ligoms: astmai, LOPL ir kt. Ir jis sėkmingai įgyvendinamas apgintomis disertacijomis (LOPL, miego apnėjos, plaučių vėžio temomis). Šiuo metu darbai yra plečiami LOPL ir onkologijos kryptimis, kurioms mūsų klinika skiria daugiausia dėmesio. Džiugina darbo rezultatai – publikacijos, disertacijos.

Kokią matote Lietuvos pulmonologų ateities veiklos viziją? Į kokios patologijos valdymą turėtų būti sutelktas visos pulmonologų bendruomenės dėmesys?

Manau, kad pagrindinis mūsų uždavinys – toliau stiprinti specialybės kompetenciją. Būtent diegti šios specialybės ateities standartus. Labai norėtusi, kad pulmonologų kompetencija išliktų tokia, kokia yra dabar. Jie yra aktyvūs, smalsūs, dalyvauja ne tik Lietuvos konferencijose, bet ir tarptautiniuose renginiuose, aktyviai dirba sekcijose, skaito pranešimus, domisi naujausia literatūra. Bet kokia pasklidusi naujiena tuoj pat tampa žinoma ir mūsų specialistams. Man belieka džiaugtis pulmonologų aktyvumu. Žinoma, negalima sakyti, jog absoliuti dauguma pulmonologų yra būtent tokie, tačiau didžioji dalis kolegų – tikrai domisi naujienomis ir yra kvalifikuoti.

Tačiau mums reikia galvoti apie ateities pulmonologijos kryptis. Jei nieko nedarysime, nebūsime aktyvūs – visada seksime kolegoms iš paskos. Ir nors kartais kai kurie specialistai, šeimos gydytojai, internistai kritiškai ir jautriai reaguoja į gretimų, susijusių specialybių kompetencijų ribas, jos visada išliks arba persipins. Mes tų ribų niekad neperžengsim. Yra daugybė darbo, kurį reikia nudirbti laiku, gerai ir kokybiškai. Ir tai bus naudinga visiems.

Kalbėjosi R. Pečeliūnienė

Koja kojon su pasauline pažanga



Sėkmingi moksliniai projektai – viena pažangos varomųjų jėgų, atveriančių kelią naujiems atradimams ir laimėjimams. Medicinos pažanga itin reikšminga. Būtent apie mokslinius projektus, tarptautinius renginius bei visuomeninę pulmonologijos specialistų veiklą kalbamės su Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Pulmonologijos ir imunologijos klinikos profesoriumi, Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos pirmininku **Kęstučiu Malakausku**.

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Pulmonologijos ir imunologijos klinikos medikai aktyviai dalyvauja mokslinėje veikloje, rengia projektus, laimi finansavimą ir sėkmingai juos įgyvendina. Jūs vadovaujate grupei mokslininkų, kurie sėkmingai parengė ne vieną projektą. Kokie projektai vykdomi dabar? Prašome plačiau supažindinti su šia veikla ir pasiekimais.

Mokslinė veikla negali turėti sienų ir privalo atitikti tam tikrus tarptautinius standartus. Šiandien Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Pulmonologijos ir imunologijos klinikos mokslinė veikla vykdoma aktualiausiomis pulmonologijos kryptimis. Be plaučių vėžio, miego medicinos, obstrukcinės plaučių ligos, viena iš mūsų veiklos prioritetinių sričių yra astmos patogenezės aspektai ir jų klinikinio pritaikymo galimybių paieška. Mūsų klinika turi ne vienerių metų patirtį tiriant kvėpavimo takų uždegimą ir jame dalyvaujančias ląsteles: eozinofilus, neutrofilus, imunines ląsteles limfocitus, bei jų reikšmę astmai vystytis. Sėkmingai mokslinei veiklai reikia daugelio žmonių ne vienerių metų įdirbio. Pastarųjų metų mokslinė veika jau pradėjo duoti vaisių, mūsų darbai dažnai publikuojami tarptautiniuose leidiniuose.

Šiuolaikinis mokslas yra didelė prabanga, reikalinga ne tik tyrėjų entuziazmo, bet ir nemenkų finansinių išteklių. Šiandien sunku įsivaizduoti, ar būtų įmanoma vystyti mokslą be jam skiriamų papildomų lėšų. Todėl labai džiaugiamės, kad Lietuvos mokslo taryba, priėmusi strateginį sprendimą finansuoti prioritetines mokslo sritis, remia ir mūsų mokslinius tyrimus. Nuo 2010 metų trys mūsų projektai, skirti astmos patogenezei tikslinti, laimėjo skelbtus konkursus.

Žengdami koja kojon su pasauline pažanga, pastaraisiais metais nusprendėme plėtoti visiškai naują tyrinėjimų kryptį Lietuvos pulmonologijoje – vykdyti kombinuotų, specialiai laboratorinėmis sąlygomis išaugintų keleto tipų ląstelių kultūrų tyrimus. Žinoma, be užsienio partnerių pagalbos naujosios technologijos ir metodikos mums būtų sunkiai pasiekiamos ir įvaldomos. Bendras darbas su Ny-

derlandų Groningeno universiteto mokslininkais sukūrė sąlygas įdiegti šias naujas technologijas ir mūsų universitete. Tai atveria kelią ambicingiems ateities planams. Kartu tai iššūkis ir mums, nes atsiranda galimybė siekti naujų pulmonologijos raidos aukštumų.

Be abejo, moksliniai tyrimai – tai komandinis, ne vieno žmogaus jėgų įveikiamas darbas. Šioje veikloje be Pulmonologijos ir imunologijos klinikos vadovo profesoriaus Raimundo Sakalausko visapusiško palaikymo, jo mokslinio entuziazmo ir imlumo naujoms tyrimų kryptims, taip pat be aktyvių jaunųjų mokslininkų ir doktorantų nebūtų galima įsivaizduoti progreso. Beje, mūsų situacija unikali, nes klinikoje įkurta mokslinė Pulmonologijos laboratorija. Čia kartu dirba ir mokslą tobulina ne tik medikai, bet ir biologai. Įsivaizduoti šiandienį mokslą be molekulinės biologijos, ypač biomedicinoje, – neįmanoma. Na, o mums lieka tikrai džiaugtis geromis darbo ir finansinėmis sąlygomis, kurios leidžia tikėtis ambicingų planų įgyvendinimo.

Šiuo metu vykdomė du Lietuvos mokslo tarybos finansuojamus mokslinius projektus. Šiomet baigiamas Nacionalinės mokslo programos „Lėtinės neinfekcinės ligos“ projektas „Th9 limfocitų raiškos ir eozinofilų aktyvumo reikšmė prognozuojant alerginių kvėpavimo ligų eigą“, kuriame tiriami Th9 limfocitų ir eozinofilų reikšmė alerginės astmos patogenezei. O nuo šių metų kovo pradėtas vykdyti mokslininkų grupių projektas „Eozinofilų įtaka bronchų lygiųjų raumenų remodeliacijai sergant astma“, panaudojant kombinuotą bronchų lygiųjų raumenų ląstelių ir periferinio kraujo eozinofilų kultūras. Pastarasis projektas vykdomas kartu su Nyderlandų Groningeno universitetu.

Neseniai grįžote iš tarptautinio pulmonologų kongreso, vykusio Vokietijoje. Kokių išspūdžių parsivežėte? Ar yra naujienų, kurios galėtų sudominti kolegas Lietuvoje?

Europos respiratologų sąjunga (ERS), vienijanti visus specialistus, besidominčius kvėpavimo sistemos problemomis, tradiciškai kasmet organizuoja vadinamąjį metinį kongresą. Šiomet jis vyko rugsėjo pradžioje Vokietijoje,

Miunchene. Paprastai šiame kongrese dalyvauja ir kitų specialybių gydytojai: pediatrai, onkologai, krūtinės chirurgai, kardiologai ir kt., taip pat įvairių sričių mokslininkai. Šis įspūdingas renginys konkuruoja su analogiškais Amerikos krūtinės sąjungos (ATS) renginiais.

Šiomet kongrese, kuris buvo skirtas aktualiems klinikiškiems pulmonologijos aspektams ir truko 5 dienas, dalyvavo apie 22 tūkst. dalyvių. Lietuvos atstovų delegacija buvo gana gausi – dalyvavo apie 50 gydytojų specialistų, tačiau, lyginant su kitomis šalimis, mes nepatenkame į gausiausių delegacijų sąrašą.

Kongrese paprastai pateikiami naujaisi mokslinių tyrimų rezultatai, čia galima tiesiogiai pabendrauti su mokslininkais tyrėjais, klinicistais. Mes visada stengiamės jame apsilankyti, nes tai prestižiškiausias Europos respiratologų renginys.

Ką įdomaus teko išgirsti šiame renginyje? Iš tiesų norėtusi išskirti keletą įdomesnių aspektų. Vienas jų – ypatingas dėmesys aktualiai astmos problematikai. Šiai ligai buvo skirta speciali sesija, pristatyta naujoji GINA 2014 (angl. *The Global Initiative for Asthma*, Pasaulinė astmos iniciatyva), diskutuota ligos apibrėžimo pakeitimo, diagnostikos ir gydymo klausimais. Atskira sesija buvo skirta sunkios formos astmai. Nagrinėta ir lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL), ideopatinė plaučių fibrozė, respiracinės infekcijos ir pan. Susidomėjimas pranešimais buvo didžiulis – klausytojai net netilpdavo salėje.

Kongrese buvo aptartas ne vienas įdomus mokslinis tyrimas. Italų mokslininkai paskelbė duomenis, jog, matuojant iškvėpavimo oro temperatūrą, galima patvirtinti ar paneigti plaučių vėžį. Nustatyta, kad plaučių vėžiu sergančių asmenų iškvėpavimo oro temperatūra yra aukštesnė nei nesergančių šia onkologine liga. Manoma, kad tai galėtų būti vienas iš ateities neinvazinių tyrimų.

Išskirtinis dėmesys buvo skiriamas ir vadinamosioms pakaitinėms (elektroninėms) cigaretėms. Paskelbta, jog galima elektroninės cigaretės yra tiek pat, o gal net labiau pavojingos rūkantiesiems nei įprastos. Kol nėra ilgalaikio elektroninių cigarečių poveikio tyrimo rezultatų, negalima skelbti kategoriškų išvadų. Vis dėlto ūmus elektroninių cigarečių poveikis plaučiams tapatus įprastinių cigarečių. Nors nėra paskelbta išsamių elektroninių cigarečių poveikio tyrimų, pritariama, kad elektroninių cigarečių naudojimas turi būti reguliuojamas, ypač apsaugant vaikus, jaunas žmones ir nerūkančiuosius nuo jų poveikio. Šiandieninė politika dėl elektroninių cigarečių turi būti keičiama, joms turi būti taikomi tam tikri apribojimai, galbūt kaip ir įprastoms cigaretėms.

Beje, apie rūkymą išgirdome ir daugiau įdomaus. Norvegijos mokslininkų atlikta studija (buvo tiriami ką tik gimę kūdikiai) įrodė, jog didesnė rizika susirgti nealergine astma galima tiems kūdikiams, kurių tėvas, prieš pradėdamas vaiką, jau rūkė (nuo penkiolikos metų amžiaus ir anksčiau). Pabrėžta bendra šios studijos nuostata, jog rūkymas yra žalingas veiksnys, net ir nesant tiesioginio poveikio, lemia liekamuosius reiškinius būsimiems vaikams.

Kongrese buvo paskelbtas ir kitas labai įdomus, su poveikiu kūdikių sveikatai susijęs tyrimas. Vokiečių moks-

lininkai nustatė, kad jei gimęs kūdikis pirmuosius 3 mėnesius yra vystomas ir miega ant gyvūnų kailių, jo rizika susirgti astma yra mažesnė nei kitų kūdikių. Aiškinama, kad kailiai gali būti tam tikras mikroorganizmų rezervuaras, kas daro įtaką sveikatai, o tiksliau – moduliuoja imuninį atsaką ir taip apsaugo kūdikį nuo astmos išsivystymo.

Šiame kongrese mūsų klinikos doktorantė Deimantė Hoppenot pristatė stendinį pranešimą „p-STAT6 ir PU.1 transkripcijos faktorių sąsajos su Th9 ląstelių IL-9 gamyba vėlyvojo kvėpavimo takų uždegimo metu sergant astma“. Pristatymas buvo sėkmingas, sukėlė didelį susidomėjimą. Džiugu, kad šis pranešimas pateko į specialiąją kongreso sesiją „Naujausios kvėpavimo takų ligų įžvalgos“.

Sėkmingai vadovaujate Lietuvos pulmonologų draugijai. Kokie klausimai šiandien jiems aktualiausi? Kiek svarbi draugijos narių veikla stiprinant juos vienijančią organizaciją bei kokie ateities siekiai turėtų būti priimtini gydytojams pulmonologams?

Aš esu Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos pirmininkas. Draugija įkurta daugiau nei prieš 10 metų, ilgamečio šios draugijos vadovo profesoriaus Raimundo Sakalausko iniciatyva. Jis buvo idėjinis draugijos, vienijančios kvėpavimo takų patologiją gydančius ir įvairias su šiomis ligomis susijusias problemas sprendžiančius gydytojus, vadovas. Mūsų draugija palaiko ryšius su analogiškais Lietuvos ir užsienio draugijomis. Pagrindinė draugijos veiklos kryptis – platinti naujienas, skatinti visų specialistų bei gydytojų, dirbančių kvėpavimo takų patologijos srityje, aktyvumą, sudaryti galimybes jiems pasireikšti, dalyvauti visuomeninėje ir mokslinėje veikloje. Draugija kasmet organizuoja po keletą konferencijų. Be organizacinės veiklos, keliame tam tikras iniciatyvas, teikiame pasiūlymus Sveikatos apsaugos ministerijai, kreipiamės į visuomenę aktualiais sveikatos klausimais, aktyviai dalyvaujame kampanijose prieš rūkymą, kovojame su kvėpavimo organų ligų plitimu, bandome užkirsti kelią pagrindiniams sveikatos rizikos veiksniams.

Šiandien draugijoje susiformavęs aktyvių narių branduolys, valdyba atlieka svarbiausius darbus. Manau, kad tokia veikli organizacija, kokia yra mūsų draugija, tikrai reikalinga bei naudinga tiek Lietuvos visuomenei, tiek ir medicinai.

Dar noriu pristatyti vieną iš tradicinių mūsų renginių – rudeninį seminarą, paprastai rengiamą rugsėjo pabaigoje–spalio pradžioje. Šiomet jis vyks spalio 3 dieną labai gražioje vietoje – Raudondvario dvare. Seminaras skiriamas įvairioms aktualioms pulmonologinei ir imuninės sistemos patologijai. Mielai kviečiame dalyvauti visus specialistus, specialybių rezidentus, taip pat ir mūsų renginių nevengiančius studentus. Tikimės gero ir naudingo darbo.

Kalbėjosi R. Pečeliūnienė

Europos respiratologų draugijos kongrese, vykusiame Miunchene, pristatyti Nacionalinės mokslo programos „Lėtinės neinfekcinės ligos“ vykdomo projekto rezultatai

Deimantė Hoppenot

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

2014 m. rugsėjo 6–10 dienomis Miunchene (Vokietijoje) vyko tarptautinis Europos respiratologų draugijos (ERS, angl. *European Respiratory Society*) kongresas. Tai didžiausias Europos kvėpavimo sistemos ligų specialistų kasmetinis susitikimas, į kurį šiais metais atvyko apie 22 tūkst. dalyvių iš įvairių šalių, taip pat ir iš Lietuvos. Kongreso programa buvo įvairi ir naudinga, o pranešimus skaitė žymūs kvėpavimo medicinos profesoriai, ekspertai bei mokslininkai. ERS kongreso metu vyko vienuolikos mokslinių asamblėjų narių susitikimai. Jau nieji ERS tarybos nariai surengė keletą atskirų mokslinių sesijų jauniems ERS nariams.

Itin gausios šiais metais buvo žodinių bei stendinių mokslinių pranešimų sesijos. Vienoje jų Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Pulmonologijos ir imunologijos klinikos doktorantė Deimantė Hoppenot sėkmingai pristatė stendinį pranešimą tema „p-STAT6 ir PU.1 transkripcijos faktorių sąsajos su Th9 ląstelių sintetinamo IL-9 kiekiu alergeno sukkelto vėlyvojo kvėpavimo takų uždegimo metu sergant astma“. Šis pranešimas buvo pristatomas specialioje naujausių pranešimų sesijoje (angl. *late-breaking abstracts session*) „Naujausios kvėpavimo ligų išvalgos“ (angl. *Latest insights in airway disease*). Pranešime pateikti rezultatai, gauti vykdant Lietu-



LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinikos doktorantė Deimantė Hoppenot ir prof. Kęstutis Malakauskas 2014 m. ERS kongrese, Miunchene

vos mokslo tarybos finansuojamą Nacionalinės mokslo programos „Lėtinės neinfekcinės ligos“ projektą „Th9 limfocitų raiškos ir eozinofilų aktyvumo reikšmė prognozuojant alerginių kvėpavimo ligų eigą“ (finansavimo sutarties numeris LIG-08/2012).

Ūminės plaučių embolijos diagnostikos ir gydymo naujienos



Šių metų rugsėjo mėn. Europos kardiologų draugija bendradarbiaudama su Europos respiratologų draugija pristatė naujas ūminės plaučių embolijos diagnostikos ir gydymo gaires. Plačiau pakomentuoti šį dokumentą paprašėme Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Pulmonologijos ir imunologijos klinikos profesorių **Skaidrių Miliauską**.

2013 m. Jūsų vadovaujama daugiadisciplinė autorių grupė pristatė plaučių embolijos (PE) diagnostikos, gydymo ir profilaktikos rekomendacijas. Šį rugsėjį Europos kardiologų draugija atnaujino ūminės plaučių embolijos diagnostikos ir gydymo gaires, kurių pavadinime pabrėžiamas ligos ūmumas. Kodėl?

Mūsų grupė, kurioje be pulmonologų dirbo kardiologai, radiologai, anesteziologai ir reanimatologai, 2013 metais išleido plaučių embolijos diagnostikos ir gydymo rekomendacijas. Gairėse pasiūlėme naudoti jau žinomą naują plaučių embolijos klasifikaciją (papildant ankstyvos mirties rizikos sampratą). Šis palankiai įvertintas leidinys tapo vertingu dėstytojų ir praktikos gydytojų pagalbininku. Pristatant naujus klinikinių tyrimų rezultatus, nuolat atsiran-da vis naujų duomenų apie plaučių embolijos diagnostiką ir gydymą, ypač apie naujos kartos geriamuosius antikoagulantus. Todėl natūraliai susiklostė sąlygos naujoms gairėms parengti, nors visada lieka ir neatsakytų klausimų. Aptariant minėto dokumento pavadinimą tenka pripažinti, kad ir ankstesnėse 2008 metų gairėse vartojamas terminas ūminė plaučių embolija. Jis reiškia ūminę, potencialiai grėsmingą gyvybei ligą. Žodžiu „ūminė“, manau, norėta pabrėžti, jog plaučių embolija išsivysto staiga, netikėtai. Esant tam tikriems rizikos veiksniams susidaro venų (dažniausiai apatinės tuščiosios venos baseino) trombai, kurie, atitrūkę ir virtę embolais, užkemša plaučių arterijos šakas. Plaučių embolija staiga gali pasireikšti šoku ar hipotenzija (tai didelės rizikos plaučių embolija), ir ištikti mirtis dėl

dešiniojo skilvelio nepakankamumo. Per 30 dienų miršta apie 9–11 proc. sergančių plaučių embolija.

Europos kardiologų draugijos gairėse plaučių embolijos diagnostika pradedama nuo plaučių embolijos tikimybės įvertinimo naudojant modifikuotas Vello ir Ženevos skales (klausimynus), o ligos prognozei nustatyti – naują PESI skalę. Kodėl, Jūsų nuomone, ekspertai papildė plaučių embolijos diagnostikos rekomendacijas šiomis skalėmis?

Iš tiesų klinikinės embolijos tikimybės vertinimas įtariant nedidelės rizikos plaučių emboliją nepasikeitė. Tai esminis plaučių embolijos diagnostikos algoritmo kriterijus, kai nėra didelės rizikos plaučių embolija (su šoku ar hipotenzija) tikimybės. Tiesiog papildomai pateiktas minėtų klausimynų „palengvintas“ variantas praktikos gydytojui. Tai dar vienas įrankis, padedantis įvertinti klinikinės plaučių embolijos tikimybę. Naudojantis klausimynais galima nuspręsti, ar plaučių embolija „yra galima“ ar „yra negalima“ (tai rekomenduojame ir mes savo gairėse). Ši tikimybė dar gali būti įvertinta kaip maža, vidutinė arba didelė. Visiškai teisingai pastebėjote, kad yra siūloma naudoti papildomą PESI (angl. *Pulmonary embolism severity index*) ar sPESI (supaprastintas PESI) plaučių embolijos sunkumo indeksą, kuris, jau diagnozavus nedidelės rizikos (vidutinės arba mažos) plaučių emboliją, leistų ligonius papildomai skirstyti į vidutinės–didelės rizikos, vidutinės–mažos rizikos ir ma-

žos rizikos grupės (1 lentelė). Tai lemia gydymo taktiką ir gydymo stacionare trukmę. Pavyzdžiui, esant vidutinės–didelės rizikos plaučių embolijai, būtina nuolat aktyviai stebėti ligonio būklę, kad nebūtų pražiūrėtas šoko ar hipotenzijos išsivystymas, kai reikės gydymo trombolize. Taip pat nepamirškime, kad jau kalbama ir apie tai, kad, esant mažos rizikos plaučių embolijai, ligonį galima anksti išrašyti iš stacionaro. Lietuvoje tai naujas, revoliucinis, požiūris.

Ar pasikeitė plaučių embolijos klasifikacija pagal riziką, mirties tikimybę ir tolesnę gydymo taktiką?

Iš esmės klasifikacija ta pati, tik įtrauktas vidutinės rizikos skirstymas į vidutinę–sunkią ir vidutinę–lengvą. O nuo to, kaip minėjau, priklauso gydymo taktika ir trukmė. Papildomai klasifikuojant riziką reikia atlikti papildomus tyrimus: troponino, smegenų natriurezinio peptido, kompiuterine tomografija nustatyti dešiniojo skilvelio disfunkciją. Apie trečdalis sergančių plaučių embolija yra mažos rizikos grupės, apie dešimtadalis – didelės rizikos grupės pacientai. Kiek tiksliai ligonių galėtų būti vidutinės–mažos ar vidutinės–didelės rizikos grupėse, atsakyti sunku.

Kada, įtariant plaučių emboliją, tikslinga atlikti laboratorinius tyrimus: D-dimerų, troponino, bei instrumentinius tyrimus: krūtinės rentgenogramą, dvimatę echokardiografiją?

D-dimerų tyrimo vaidmuo nepakitęs. Tai mėginys, padedantis saugiai paneigti plaučių emboliją, kai yra nedidelė/vidutinė plaučių embolijos tikimybė (ar pagal jau minėtus Velso ir Ženevos klausimynus nustatčius, jog plaučių embolija negalima), ir toliau netirti ligonio skubiosios pagalbos skyriuje. Troponino mėginys padeda patvirtinti vidutinės rizikos plaučių emboliją. Jeigu nėra dešiniojo skilvelio disfunkcijos, nepadidėjęs širdies pažeidimo biožymenų kiekis, mažas PESI ar sPESI indeksas, plaučių embolijos rizika maža. Krūtinės ląstos rentgenograma nėra labai vertinga. Tai rutininis tyrimo metodas, kuriuo pradedamas tyrimas ieškant naujai atsiradusių simptomų priežasties. Dvimatė echokardiografija – itin svarbus tyrimas įtariant didelės rizikos plaučių emboliją. Jeigu neįmanoma atlikti krūtinės ląstos kontrastinės kompiuterinės tomografijos, tai pirmasis ir dažnai vienintelis metodas, patvirtinantis plaučių embolijos diagnozę bei leidžiantis taikyti gydymą trombolize.

Šiose naujosiose gairėse ūminei plaučių embolijai gydyti rekomenduojami ir naujos kartos antikoagulantai. Kuriuos jų jau galima skirti?

Taip, šiose gairėse aiškiai apibrėžta naujųjų geriamųjų antikoagulantų vieta. Nuo pat gydymo pradžios (nuo pirmos ar antros dienos) gali būti gydoma rivaroksabanu ar apiksabanu. Po pradinio gydymo tiesioginio veikimo antikoagulantais gali būti skiriamas dabigatranas ar edoksabanas (2 lentelė). Naujieji antikoagulantai – gera

1 lentelė. Originalus ir supaprastintas plaučių embolijos sunkumo įvertinimo indeksas PESI (angl. *The Pulmonary Embolism Severity Index*) (pateikta redakcijos, pagal 2014 m. *ESC Guidelines on the diagnosis of acute pulmonary embolism, European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehu283*)

Kriterijus (parametras)	Originali versija	Supaprastinta versija
Amžius	Amžius metais	1 taškas (jei >80 metų)
Vyriškoji lytis	+10 taškų	–
Onkologinė liga	+30 taškų	1 taškas
Lėtinis širdies nepakankamumas	+10 taškų	1 taškas
Lėtinis plaučių nepakankamumas	+10 taškų	
Širdies susitraukimų dažnis ≥ 110 k./min.	+20 taškų	1 taškas
Sistolinis kraujo spaudimas <100 mm Hg	+30 taškų	1 taškas
Kvėpavimo dažnis >30 įkvėpimų per minutę	+20 taškų	–
Temperatūra <36° C	+20 taškų	–
Pakitusi psichikos būklė	+60 taškų	–
Arterinio oksihemoglobino saturacija <90 proc.	+20 taškų	
Rizikos klasės pagal taškų sumą		
	I klasė: ≤ 65 taškai, labai maža mirties per 30 dienų rizika (0–1,6 proc.)	0 taškų: mirties per 30 dienų rizika – 1 proc. (95 proc. PI 0,0–2,1)
	II klasė: 66–85 taškai, maža mirties per 30 dienų rizika (1,7–3,5 proc.)	
	III klasė: 86–105 taškai, vidutinė mirties per 30 dienų rizika (3,2–7 proc.)	≥ 1 taškas (-ų): mirties per 30 dienų rizika – 10,9 proc.
	IV klasė: 106–125 taškai, didelė mirties per 30 dienų rizika (4,0–11,4 proc.)	(95 proc. PI 8,5–13,2)
	V klasė: >125 taškai, labai didelė mirties per 30 dienų rizika (10,0–24,5 proc.)	

2 lentelė. Ūminės plaučių embolijos (PE) gydymo rekomendacijos

(pateikta redakcijos, pagal 2014 m. ESC Guidelines on the diagnosis of acute pulmonary embolism, European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehu283)

Ūminės fazės plaučių embolijos gydymo rekomendacijos	Klasė	Lygmuo
Plaučių embolija be šoko ar hipotenzijos (vidutinė ar maža rizika)		
Antikoaguliacija – derinyje su parenteriniais vitamino K antagonistais (VKA)		
Rekomenduojama nedelsiant pradėti gydymą parenteriniais antikoagulantais pacientams, sergantiems didelės ar vidutinės klinikinės tikimybės PE, kol vyksta diagnostiniai tyrimai.	I	C
MMMH arba fondaparinuksas rekomenduojami parenteriniai antikoagulantai daugumai pacientų ūminės fazės metu.	I	A
Kartu su parenteriniais antikoagulantais rekomenduojamas gydymas VKA, tikslinis TNS 2,5 (intervalas 2,0–3,0).	I	A
Antikoaguliacija – naujieji antikoagulantai		
Rivaroksabanas (15 mg du kartus per parą 3 savaites, po to – 20 mg vieną kartą per parą) rekomenduojamas kartu su parenteriniais antikoagulantais kaip alternatyva VKA.	I	B
Apiksabanas (10 mg du kartus per parą 7 dienas po to – 5 mg du kartus per parą) rekomenduojamas kartu su parenteriniais antikoagulantais kaip alternatyva VKA.	I	B
Dabigatranas (150 mg du kartus per parą arba 110 mg du kartus per parą vyresniems kaip 80 metų pacientams ar tiems, kuriems kartu skiriamas verapamilis) rekomenduojamas kartu su parenteriniais antikoagulantais kaip alternatyva VKA ūminės fazės metu.	I	B
*Edoksabanas rekomenduojamas kartu su parenteriniais antikoagulantais kaip alternatyva VKA ūminės fazės metu.	I	

*Indikacija gydyti venų tromboemboliją šiuo metu svarstoma EMEA

alternatyva varfarinui. Kol kas vienintelis jų trūkumas – kaina. Nepamirškime, kad naujųjų antikoagulantų negalima skirti tam tikrų grupių asmenims, pvz., nėščiosioms.

Kokie yra sergančių nėščiųjų gydymo ypatumai?

Naujose gairėse aiškiau aprašytas nėščiųjų, sergančių plaučių embolija, gydymas. Nėščiosioms negalima skirti naujųjų antikoagulantų. Jos gydomos heparinu arba mažos molekulinės masės hepariniais. Geriausia skirti mažos molekulinės masės heparinus pagal kūno masę. Rutiniškai krešėjimo tyrimų daryti nereikia. Tik išskirtiniais atvejais (esant dideliame antsvoriui ar inkstų nepakankamumui) stebimas anti-Xa (dešimto krešėjimo sistemos faktoriaus) aktyvumas. Nėščiosioms moterims nereikėtų skirti varfarino, nes pirmą nėštumo trimestrą jis sukelia embriopatiją, o trečią – hemoragiją ar placentos atsidalijimą. Netiesioginio veikimo antikoagulantais saugu gydyti po gimdymo. Antikoagulantai pradedami vartoti praėjus bent 6 savaitėms po gimdymo ir vartojami ne trumpiau kaip tris mėnesius.

Kuo svarbios pirmosios trys savaitės po ūminio plaučių embolijos epizodo? Kiek laiko naujaisiais antikoagulantais galima gydyti vėlyvuju ligos laikotarpiu?

Pirmosios trys gydymo savaitės itin svarbios, nes šiuo laikotarpiu didžiausia plaučių embolijos pasikartojimo rizika.

Jei ūminės ligos laikotarpiu nepavyksta greitai sureguliuoti koaguliacijos, didėja plaučių embolijos kartojimosi grėsmė, aktyvios onkologinės ligos tikimybė. Taikant tinkamą gydymo metodiką, plaučių embolija per pirmąsias dvi savaites pasikartoja 2 proc., per tris mėnesius – 6,4 proc., o per šešis mėnesius – 8 proc. atvejų. Tiek naujieji antikoagulantai, tiek varfarinas antrinei profilaktikai (tęstiniam gydymui) vartotini mažiausiai tris mėnesius. Gydymas minėtais vaistais pratęsiamas, kai nėra aiškaus priežastinio plaučių embolijos veiksnio, pasikartojus plaučių embolijai, sergant aktyvia onkologine liga.

Po sėkmingo plaučių embolijos gydymo ligonis išrašomas iš stacionaro ir toliau gydomas ambulatoriškai. Koks optimalus tolesnio paciento stebėjimo planas? Kada būtinos pulmonologo konsultacijos?

Išrašius pacientą iš stacionaro, toliau tęsiamas gydymas antikoagulantais. Jeigu gydoma varfarinu, būtina kartą per savaitę vieną mėnesį stebėti protrombino indeksą (TNS). Vėliau pakanka atlikti tyrimus kartą per mėnesį. Naujųjų antikoagulantų pranašumas tas, kad nereikia kartoti kraujo krešėjimo sistemos tyrimų. Pulmonologo konsultacija reikalinga, kai įtariama lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija, taip pat norint patikslinti antrinės profilaktikos trukmę bei sprendžiant klausimą dėl tęstinio gydymo antikoagulantais.

Kalbėjosi R. Pečeliūnienė

Tarptautinė Miuncheno respiracinės medicinos rudens mokykla

Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika



Pav. Plaučių biologijos ir ligų institutas (CPC centro padalinys), Miunchenas, Vokietija

Šių metų rugsėjo 1-ąją Bavarijoje (Vokietija) prasidėjo Miuncheno tarptautinė respiracinės medicinos rudens mokykla 2014 (angl. *Munich International Autumn School 2014 for Respiratory Medicine*, MIAS). Mokyklą organizuoja Visapusių plaučių ligų tyrimų centras (angl. *Comprehensive Pneumology Center*, CPC), finansuoja Plaučių ligų tyrimų fondas *AtemWeg* (angl. *The Lung Disease Research Foundation AtemWeg*). CPC centras yra vienas didžiausių Vokietijos plaučių ligų tyrimo centrų, jo veikla orientuota į lėtines plaučių ligas. Centre dirbantys mokslininkai integruoja įvairius molekulinės ir ląstelių biologijos, farmakologijos, molekulinės patologijos ir klinikinės medicinos metodus, siekdami sukurti naujas diagnostikos priemones ir gydymo būdus lėtinėmis plaučių ligomis sergantiems asmenims.

Miuncheno tarptautinė respiracinės medicinos mokykla organizuojama ne pirmus metus. Patekti į ją pretenduoja jaunieji mokslininkai iš įvairių pasaulio šalių. Šiemet į mokyklą specialios komisijos vertinimu buvo atrinkti ir pakviesti tik 20 dalyvių iš viso pasaulio. Beveik pusę jų sudarė medicinos gydytojai, pra-

dėję doktorantūros studijas arba neseniai apgynę daktaro disertacijas ir tęsiantys mokslinius tyrimus pulmonologijos srityje. Kita dalis mokyklos dalyvių buvo biologai, šiuo metu studijuojantys doktorantūroje arba tęsiantys mokslinius tyrimus po disertacijos apgynimo.

Mokymai šioje mokykloje truko penkias dienas, buvo puikiai organizuoti, intensyvios darbotvarkės, paskaitas skaitė žymūs mokslininkai iš JAV (Bostono, Mičigano, Kalifornijos): prof. dr. I. Rosas, prof. dr. E. White, D. Warburton, ir Vokietijos: prof. dr. O. Eickelberg, prof. dr. J. Behr, prof. dr. C. Neurohr, prof. dr. R. M. Huber. Paskaitų metu daug dėmesio buvo skiriama plaučių audinio remodeliacijai, idiopatinei plaučių fibrozei. Tris dienas giliname žinias CPC laboratorijose: mokėmės monocitų, T ląstelių išskyrimo iš kraujo, precizinių plaučių audinio pjūvių (angl. *Precision-Cut Lung Slices*), plaučių audinio deceliularizacijos (angl. *decellularization*) ir receliularizacijos (angl. *recellularization*) *ex vivo* technologijų, giliname pagrindinių imuninių ląstelių izoliavimo (angl. *primary immune cell isolation*), tėkmės citometrijos (angl. *flow*

cytometry) ir ląstelių kultūrų žinias, analizavome T limfocitų proliferaciją, makrofagų diferenciaciją, mokėmės 3D mikroskopinių vaizdų sudarymo principų. Viena mokyklos diena buvo skirta plaučių ligų gyvūnų modeliams. Lankėmės CPC centro Plaučių biologijos ir ligų institute (pav.), esančiame Großhadern universitetinės ligoninės kaimynystėje, kur buvome supažindinti su atliekamais bandymais su pelėmis (intubacija, vaistų mikro įpurškimai, tracheostomija, mechaninė plaučių ventilacija, kvėpavimo takų preparavimas, bronchalveolinio lavažo skysčio tyrimai), atlikome praktines užduotis, susipažinome su specialia „rūkymo“ mašina, naudojama gyvūnams sukelti plaučių pažeidimus, ir prietaisu, kuriuo ląstelėms tiekiami aerozolio pavidalo vaistai (angl. *Aerolized drug delivery to cells*, ALICE-CLOUD technologija). Dar viena Miuncheno tarptautinės respiracinės medicinos mokyklos diena praėjo lankant Miuncheno *Ludwig Maximilians* universiteto ligoninės Pulmonologijos, Krūtinės chirurgijos ir Intensyvios terapijos skyrius. Bendravome su pacientais, gilinomės į jų ligos istorijas, tyrimus bei jų interpretaciją, analizavome įvairias pateiktas klininkines situacijas, stebėjome atliekamas intervencines procedūras. Diskutavome su kolegomis iš kitų pasaulio šalių apie įvairių plaučių ligų diagnostikos ir gydymo ypatumus. Paskutinę dieną gavome sertifikatus, įgytų žinių įvertinimus, dalyvavome ERS (angl. *European Respiratory Society*) ir ELF (angl. *European Lung Foundation*) organizuojamoje akcijoje „Sveiki plaučiai visam gyvenimui“, kurios pagrindinis šūkis – „Kvėpuok švariu oru“. Akcijos metu buvo atliekama spirometrija visiems pageidaujantiems asmenims.

Miuncheno tarptautinė respiracinės medicinos mokykla mokslinės veiklos kelio pradžioje suteikė labai reikalingos praktikos. Neabejoju, kad įgytos žinios padės sėkmingai tęsti Lietuvoje pradėtą doktorantūros studijas.

Nespecifinio uždegimo tyrimas paūmėjus lėtinei obstrukcinei plaučių ligai

Mindaugas Vaitkus

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Šių metų rugpjūčio 26 d. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos (LSMU MA) viešame Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje buvo apginta Mindaugo Vaitkaus daktaro disertacija pavadinimu *Nespecifinis uždegimas paūmėjus lėtinei obstrukcinei plaučių ligai* (biomedicinos mokslai, medicina). Mokslinis vadovas – prof. dr. Raimundas Sakalauskas. Disertacija rengta 2009–2014 metais LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje gavus Kauno regioninio biomedicininų tyrimų komiteto leidimą.

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – šiuo metu pasaulyje viena svarbiausių lėtinių sergamumą ir mirtingumą sąlygojančių ligų. Pacientams, kuriems pasunkėja kasdieniai LOPL simptomai, pasireiškia LOPL paūmėjimas, kurio metu sutrinka kasdienė veikla ir reikia keisti skirtų vaistų vartojimą. Dažni LOPL paūmėjimai, daugiau nei trys paūmėjimai per metus, susiję su didesniu LOPL pacientų mirtingumu. Nustatyta, jog daugiau nei 50 proc. sergančių LOPL paūmėjimą sukelia infekcija kvėpavimo takuose. Pūlingus skreplius atkosintys pacientai dažniau serga LOPL paūmėjimais nei tie, kuriems pasireiškia tik peršalimo ar viršutinių kvėpavimo takų infekcijos simptomai

LOPL paūmėjimo metu sustiprėja uždegimas kvėpavimo takuose, dėl to pažeidžiamas plaučių audinys bei progresuoja bronchų obstrukcija. Įrodyta, jog LOPL paūmėjimo metu kinta ne tik lėtinis uždegimas kvėpavimo takuose, bet pasikeičia uždegimo ląstelių aktyvumas sisteminėje kraujotakoje. Tiriant skreplius ar bronchų biopsinę medžiagą nustatomas ženkliai padidėjęs neutrofilų, eozinofilų ir makrofagų skaičius bei šių ląstelių išskiriamų citokinų ir chemokinų kiekis, kas sąlygoja užsitęsusių uždegimą kvėpavimo takuose.

Pasaulio literatūroje publikuoti darbai, kurie nagrinėjo atskirus uždegimo ląstelių aktyvumo (apoptozės, chemotaksio, fagocitozės ir reaktyviųjų deguonies formų susidarymo) pokyčius LOPL paūmėjimo metu. Aprašytuose darbuose dažniausia lyginti paūmėjusia LOPL ir stabilia LOPL sergantys pacientai arba paūmėjimo metu gauti rezultatai su sveikų asmenų tyrimo duomenimis. Nepavyko rasti mokslinių darbų, kuriuose būtų vertinti duomenys apie vietinio ir sisteminio imuninio atsako pokyčius LOPL paūmėjimo metu ir esant ligos remisijai.

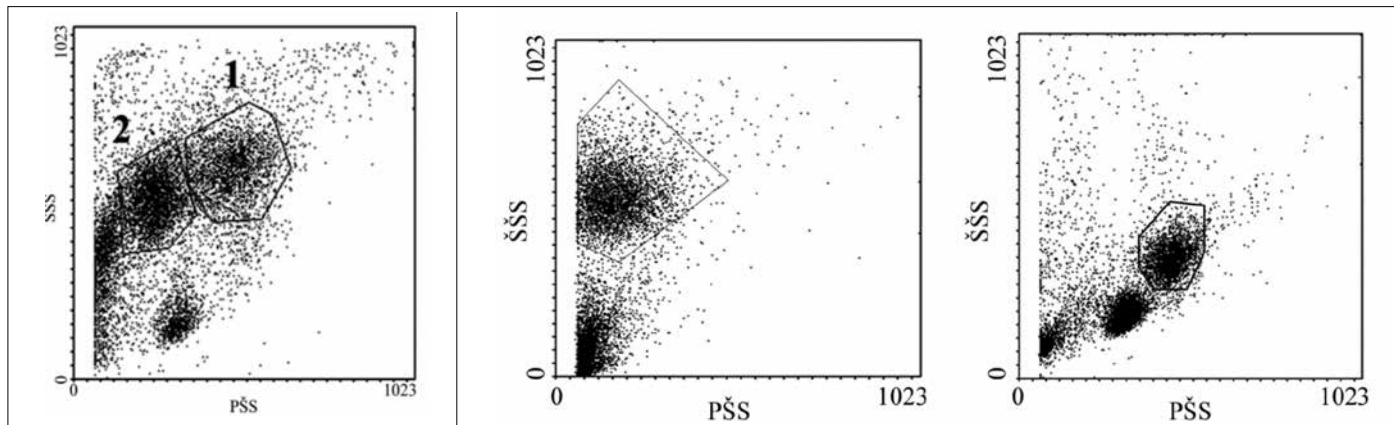
TYRIMO TIKSLAS

2009–2013 metais Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje buvo atliktas mokslinis tyrimas, kurio tikslas – įvertinti nespecifinį uždegimą paūmėjus LOPL.

UŽDAVINIAI

Buvo iškelti šie uždaviniai:

- Nustatyti periferinio kraujo ir indukuotų skreplių ląstelių sudėties ypatumus ir įvertinti galimas sąsajas su plaučių funkcijos rodikliais bakterinio ir nebakterinio lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimo metu.
- Ištirti sergančių bakterinės kilmės LOPL paūmėjimu indukuotų skreplių neutrofilų ir makrofagų apoptozę, fagocitozę ir reaktyviųjų deguonies formų susidarymo ypatumus bei palyginti su nebakteriniu paūmėjimu.
- Įvertinti sergančių bakterinės ir nebakterinės kilmės lėtinės LOPL paūmėjimu periferinio kraujo neutrofilų ir monocitų apoptozę bei chemotaksį ir periferinio kraujo neutrofilų fagocitozės ir reaktyviųjų deguonies formų susidarymo ypatumus.
- Ištirti sergančių bakterinės ir nebakterinės kilmės LOPL paūmėjimu interleukino-8 koncentraciją ir galimas sąsajas su periferinio kraujo neutrofilų chemotaksio bei C reaktyviojo baltymo koncentracijos periferinio kraujo serume sąsajas su plaučių funkcija ir rūkymo intensyvumu.



1 pav. LOPL paūmėjimu sergančio paciento tėkmės citometrijos taškinė diagrama, reprezentuojanti indukuotų skreplių neutrofilus ir makrofagus

1 – indukuotų skreplių neutrofilai, 2 – indukuotų skreplių makrofagai.

2 pav. LOPL paūmėjimu sergančio paciento tėkmės citometrijos taškinė diagrama, reprezentuojanti periferinio kraujo neutrofilus ir monocitus

Kairėje – periferinio kraujo neutrofilai (pasirinkame regione), dešinėje – periferinio kraujo monocitai (pasirinkame regione).

ŠSS – šoninė šviesos sklaida, PSS – priekinė šviesos sklaida.

METODIKA

Į tyrimą įtraukti 50 pacientų, kuriems diagnozuota LOPL remiantis Pasaulinės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvos (GOLD, angl. *Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) kriterijais, esant šios ligos paūmėjimui, jie tirti ir ligos remisijos metu, taip pat 10 rūkančių sveikų ir 10 nerūkančių sveikų asmenų, kaip kontrolinė grupė. Paūmėjusios LOPL pacientų įtraukimo kriterijai: amžius 40–80 metų; anamnezėje diagnozuota vidutinio sunkumo arba sunki LOPL remiantis GOLD rekomendacijomis; rūkymas ≥ 10 pakmečių; nė vienas pacientas nebuvo gydytas sisteminio poveikio gliukokortikoidais ir (ar) antibiotikais 1 mėnuo prieš įtraukimą į tyrimą; LOPL paūmėjimas diagnozuotas remiantis Anthonisen kriterijais ir truko ne ilgiau kaip dvi dienas iki įtraukimo į tyrimą; pacientams jau skirti inhaliuojamieji gliukokortikoidai. LOPL paūmėjimu sergantys pacientai sugrupuoti į sergančius bakteriniu LOPL paūmėjimu (LOPL paūmėjimo metu pacientai iškosi pūlingų skreplių ir mikrobiologiniame tyrime buvo išskirtas sukėlėjas) ir sergančius nebakteriniu LOPL paūmėjimu, o sveiki asmenys – į rūkančiuosius ir nerūkančiuosius.

Ligoniams LOPL paūmėjimo metu ir sveikiems tiriamiesiems surinkta anamnezė, atliktas klinikinis ištyrimas, spirometrija su bronchų dilataciniu mėginiu, elektrokardiograma, bendrojo kraujo bei CRB tyrimai, krūtinės ląstos rentgenograma, iš periferinio kraujo iškirti neutrofilai ir monocitai, o iš indukuotų skreplių – neutrofilai ir makrofagai, vertintos jų funkcijos, skreplių pasėlis. Pacientai atsakė į Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyną. Greta įprastinio ligos gydymo, skirtas gydymas geriamaisiais gliukokortikoidais, antibiotikai skirti esant klinikiniams bakterinės infekcijos požymiams. Gydymas antibiotikais tikslintas pagal sukėlėjo jautrumą. LOPL paūmėjimo gydymas skirtas 10 dienų. Išnykus LOPL paūmėjimo simptomams ir sugrįžus prieš paūmėjimą

buvusiems plaučių funkcijos rodikliams per 35 dienas nuo paūmėjimo pradžios liga vertinta kaip remisija. Ligos remisijos metu atlikti tyrimai kaip ir per pirmą vizitą. Tęstas įprastinis gydymas vaistais pagal LOPL sunkumą.

Uždegimo ląstelių tyrimui buvo paimta kraujo iš periferinės venos bei indukuoti skrepliai. Siekiant ištirti skreplių neutrofilus ir makrofagus, visiems tiriamiesiems buvo indukuoti skrepliai hipertoniiniu natrio chlorido tirpalu. Vertintas indukuotų skreplių neutrofilų ir makrofagų bei periferinio kraujo neutrofilų ir monocitų absoliutusis ir santykinis skaičius. Interleukino-8 koncentracija kraujo serume ir indukuotuose skrepliuose vertinta ELISA metodu, C reaktyviojo baltymo koncentracija – turbidimetriniu metodu.

Uždegimo ląstelių funkcijos, kaip antai: apoptozė, chemotaksis, fagocitozė ir reaktyviųjų deguonies formų susidarymas, analizuotos naudojant tėkmės citometrą (*FACSCalibur*, *BD Biosciences*, JAV). Tėkmės citometrijos taškinės diagramos su apibrėžtais regionais, reprezentuojančios vieno asmens, sergančio LOPL paūmėjimu, indukuotų skreplių neutrofilus ir makrofagus bei periferinio kraujo neutrofilus ir monocitus, pateiktos 1 ir 2 paveiksluose.

REZULTATAI

Vertinant tiriamųjų amžių, kūno masės indeksą ir kumuliacinį rūkymo intensyvumą skirtumo tarp tiriamųjų grupių nenustatyta. Nustatyta, jog bakterinio LOPL paūmėjimo metu reikšmingai sumažėja plaučių funkcijos rodikliai FEV₁ ir FVC, lyginant su nebakteriniu paūmėjimu ir ligos remisija ($p < 0,05$). Analizuojant Šv. Jurgio liginės kvėpavimo klausimyną, nustatytas reikšmingai didesnis balų skaičius bakterinio LOPL paūmėjimo metu nei nebakterinio ir ligos remisijoje ($p < 0,05$). Tiriamųjų charakteristika pateikiama 1 lentelėje.

1 lentelė. Tiriamųjų charakteristika

Požymiai	Bakterinis LOPL paūmėjimas (n = 23)	LOPL remisija (po bakt.) (n = 23)	Nebakterinis LOPL paūmėjimas (n = 27)	LOPL remisija (po nebakt.) (n = 27)	„Sveiki“ rūkantieji (n = 10)	Sveiki nerūkantieji (n = 10)
Amžius (metai),		66 ± 3,1		65,6 ± 2,8	60,3 ± 3,2	61,0 ± 14
KMI, kg/m ²		23,9 ± 2,0		23,0 ± 1,4	26,4 ± 1,5	25,7 ± 1,7
FEV ₁ , l	1,20 ± 0,2*	1,34 ± 0,1	1,22 ± 0,1**	1,36 ± 0,1	4,38 ± 0,2#	4,50 ± 0,1#
FEV ₁ , proc. b d.	33,8 ± 3,3*	41,4 ± 3,0	36,1 ± 11,2**	42,0 ± 3,9	112,3 ± 12,7#	112,7 ± 7,8#
FVC, l	2,20 ± 0,1*	2,35 ± 0,1	2,21 ± 0,1**	2,36 ± 0,1	5,27 ± 0,2#	5,26 ± 0,2#
FEV ₁ /FVC	56,6 ± 9,0	56,8 ± 3,3	55,2 ± 5,0	57,5 ± 3,0	83,2 ± 4,8#	85,7 ± 4,1#
Rūkymo pakmečiai		33,2 ± 5,1		29,7 ± 6,8	24 ± 3,1	-
Šv. Jurgio kvėpavimo klausimynas, balai	53,4 ± 2,5*	44,4 ± 2,5	56,3 ± 1,7**	47,7 ± 3,0	27,8 ± 3,7#	22,6 ± 2,7#

Duomenys pateikti kaip vidurkis ± standartinis nuokrypis. n – tiriamųjų skaičius, l – litrai, proc. – procentai, b.d. – būtinąjo dydžio, LOPL remisija (po bakt.) – LOPL remisija po bakterinio LOPL paūmėjimo, LOPL remisija (po nebakt.) – LOPL remisija po nebakterinio LOPL paūmėjimo. *p < 0,05, lyginant su LOPL remisija (po bakt.); **p < 0,05, lyginant LOPL remisija (po nebakt.); #p < 0,05, lyginant su visomis LOPL sergančiųjų grupėmis.

2 lentelė. Indukuotų skreplių ląstelių sudėties palyginimas sergančių LOPL paūmėjimu ir remisijos būklės LOPL bei sveikų asmenų grupėse

Požymis	Bakterinis LOPL paūmėjimas (n = 23)	LOPL remisija (po bakt.) (n = 23)	Nebakterinis LOPL paūmėjimas (n = 27)	LOPL remisija (po nebakt.) (n = 27)	„Sveiki“ rūkantieji (n = 10)	Sveiki nerūkantieji (n = 10)
Neutrofilai, ×10 ⁶ /ml	1,94* (1,67–2,40)	1,68 (1,48–2,00)	1,76** (1,62–2,30)	1,66 (1,46–1,95)	0,55# (0,47–0,78)	0,45# (0,34–0,50)
Makrofagai ×10 ⁶ /ml	0,75* (0,38–0,99)	0,58 (0,32–0,84)	0,69** (0,52–0,92)	0,56 (0,21–0,75)	0,81# (0,65–0,96)	0,79# (0,76–1,14)

Duomenys pateikti kaip mediana (min.–maks.). LOPL remisija (po bakt.) – LOPL remisija po bakterinio LOPL paūmėjimo; LOPL remisija (po nebakt.) – LOPL remisija po nebakterinio LOPL paūmėjimo; *p < 0,05, lyginant su LOPL remisija (po bakt.) ir nebakteriniu LOPL paūmėjimu; **p < 0,05, lyginant su LOPL remisija (po nebakt.); #p < 0,05, lyginant su visomis LOPL sergančiųjų grupėmis; †p < 0,05, lyginant su LOPL remisijų grupėmis.

3 lentelė. Periferinio kraujo ląstelių sudėties palyginimas sergančių LOPL paūmėjimu ir remisijos būklės LOPL bei sveikų asmenų grupėse

Požymiai	Bakterinis LOPL paūmėjimas (n = 23)	LOPL remisija (po bakt.) (n = 23)	Nebakterinis LOPL paūmėjimas (n = 27)	LOPL remisija (po nebakt.) (n = 27)	„Sveiki“ rūkantieji (n = 10)	Sveiki nerūkantieji (n = 10)
Neutrofilai, ×10 ⁹ /l	4,87* (4,67–5,44)	4,37 (4,21–4,58)	4,86** (4,62–5,30)	4,22 (4,15–4,95)	3,75# (3,55–3,81)	3,65† (3,40–3,78)
Proc.	77,23* (74,58–79,57)	62,04 (58,23–63,57)	75,64** (67,87–77,58)	61,24 (57,47–62,34)	56,81# (53,24–58,04)	56,75† (52,47–57,84)
Monocitai, ×10 ⁹ /l	0,71* † (0,67–0,79)	0,57 (0,48–0,67)	0,65** (0,62–0,70)	0,56 (0,47–0,62)	0,47# (0,39–0,48)	0,45# (0,41–0,49)
Proc.	7,34* † (6,97–7,54)	7,01 (6,57–7,27)	7,27** (6,84–7,40)	7,01 (6,58–7,25)	6,37# (6,29–6,74)	6,36# (6,27–6,68)

Duomenys pateikti kaip mediana (min.–maks.). n – tiriamųjų skaičius; LOPL remisija (po bakt.) – LOPL remisija po bakterinio LOPL paūmėjimo, LOPL remisija (po nebakt.) – LOPL remisija po nebakterinio LOPL paūmėjimo. *p < 0,05, lyginant su LOPL remisija (po bakt.); **p < 0,05, lyginant su LOPL remisija (po nebakt.); #p < 0,05, lyginant su visomis LOPL sergančiųjų grupėmis ir sveikais nerūkanciaisiais; †p < 0,05, lyginant su visomis LOPL sergančiųjų grupėmis ir „sveikais“ rūkanciaisiais; ‡p < 0,05, lyginant su nebakteriniu LOPL paūmėjimu.

Vyraujančios ląstelės indukuotuose skrepliuose – neutrofilai. Nustatytas reikšmingas šių ląstelių absoliučiojo ir santykinio skaičiaus padidėjimas bakterinio LOPL paūmėjimo metu nei nebakterinio ir remisijoje (p < 0,05). Panašūs duomenys gauti nagrinėjant indukuotų skreplių makrofagų skaičių – daugiausia nustatyta bakterinio LOPL paūmėjimo metu. Periferinio kraujo neutrofilų ir monocitų absoliutusis ir santykinis skaičius reikšmingai padidėja bakterinio LOPL paūmėjimo metu, lyginant su nebakteriniu ir ligos remisija (p < 0,05). Indukuotų skreplių ir periferinio kraujo ląstelių sudėtis sergančių paūmėjusia LOPL, ligos remisijoje ir sveikų asmenų grupėje pateikta 2 ir 3 lentelėse.

Nustatytos atvirkštinės sąsajos tarp indukuotų skreplių neutrofilų ir makrofagų bei periferinio kraujo neutrofilų ląstelių skaičiaus ir plaučių funkcijos rodiklio FEV₁ bakterinio ir nebakterinio LOPL paūmėjimų bei remisijų grupėse. Analizuojant indukuotų skreplių neutrofilų ir makrofagų bei periferinio kraujo neutrofilų ląstelių skaičius ir kumuliacinį rūkymo intensyvumą gautos tiesioginės sąsajos. Sveikų asmenų grupėse sąsajų negauta.

Indukuotų skreplių neutrofilų ir makrofagų apoptozė ir fagocitozė reikšmingai susilpnėjo bakterinio LOPL paūmėjimo metu, lyginant su nebakteriniu paūmėjimu, ligos remisija bei visomis sveikų asmenų grupėmis (p < 0,05). Daugiausia reaktyviųjų degunies formų susidaro

LOPL paūmėjimo metu, ypač bakterinio LOPL paūmėjimo, lyginant su nebakteriniu ($p < 0,05$) ir remisija ($p < 0,05$).

Nustatyta, jog periferinio kraujo neutrofilų ir monocitų apoptozė susilpnėja bakterinio LOPL paūmėjimo metu, lyginant su nebakteriniu ir ligos remisija ($p < 0,05$). Chemotaksis sustiprėja LOPL paūmėjimo metu reikšmingai labiau bakterinio nei nebakterinio ($p < 0,05$). LOPL remisijų metu pastebėtas chemotaksio susilpnėjimas, lyginant su LOPL paūmėjimu ($p < 0,05$), bet stipresnis, lyginant su sveikais asmenimis ($p < 0,05$). Periferinio kraujo neutrofilų fagocitozė sumažėja reikšmingai labiau bakterinio LOPL paūmėjimo metu nei nebakterinio ($p < 0,05$). Tirtų ląstelių fagocitozė sustiprėja ligos remisijos metu, bet išlieka silpnesnė nei sveikų asmenų ($p < 0,05$). ROS susidarymas periferinio kraujo neutrofiluose intensyviausias buvo bakterinio LOPL paūmėjimo metu nei nebakterinio metu, panašūs duomenys gauti aktyvuojant ląsteles *S. aureus* bakterijomis ir cheminiu – forbolio misristato acetatu (PMA).

Nustatytas tiesioginis ryšys tarp migravusių periferinio kraujo neutrofilų ir indukuotų skreplių neutrofilų. IL-8 koncentracija tiesiogiai paveikė migravusių periferinio kraujo neutrofilų skaičių visose sergančių LOPL grupėse. Sveikų asmenų IL-8 ir migravusių neutrofilų sąsają nerasta.

IŠVADOS

Iš gautų rezultatų suformuluotos šios išvados:

- Padidėjęs periferinio kraujo neutrofilų ir monocitų bei indukuotų skreplių neutrofilų ir makrofagų skaičius yra susijęs su pablogėjusia plaučių funkcija ir rūkymo intensyvumu bakterinės ir nebakterinės kilmės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimo metu.
- Indukuotų skreplių neutrofilų ir makrofagų apoptozė bei fagocitozė susilpnėja, o reaktyviųjų deguonies formų susidarymas labiau padidėja bakterinio lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimo metu, lyginant su nebakteriniu paūmėjimu.
- Nustatytas pakitęs periferinio kraujo neutrofilų ir monocitų aktyvumas bakterinės kilmės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimo metu, lyginant su nebakterinės kilmės paūmėjimu, – susilpnėjusi neutrofilų ir monocitų apoptozė ir fagocitozė, sustiprėjęs chemotaksis bei padidėjęs periferinio kraujo neutrofilų reaktyviųjų deguonies formų susidarymas.
- Bakterinės ir nebakterinės kilmės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimo metu padidėjusi interleukino-8 koncentracija susijusi su sustiprėjusiu periferinio kraujo neutrofilų chemotaksium, o C reaktyviojo baltymo padidėjusi koncentracija nesusijusi su plaučių funkcija ir rūkymo intensyvumu.

Šiame darbe nauja buvo tai, jog pateikti duomenis apie uždegimo ląstelių aktyvumą skirtingos kilmės (infekcinio

ir neinfekcinio) LOPL paūmėjimo metu. Atliktame darbe pirmą kartą publikuoti vietinio ir sisteminio uždegimo tyrimo duomenys LOPL paūmėjimo bei remisijos metu tiriant tuos pačius pacientus. Tuo labiau yra nedaug paskelbtų tyrimų apie vietinio ir sisteminio uždegimo atsako pokyčius LOPL paūmėjimo ir ligos remisijos metu, kas buvo atlikta šioje studijoje.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Šio mokslinio tyrimo rezultatai suteikia naujos informacijos apie uždegimo ląstelių ir žymenų pokyčius LOPL paūmėjimo ir remisijos metu.

Remiantis tyrimo duomenimis, galima teigti, jog priklausomai nuo sukėlėjo, sąlygojančio LOPL paūmėjimą, kilmės keičiasi uždegimo ląstelių funkcinis aktyvumas kvėpavimo takuose ir kraujyje.

C reaktyviojo baltymo bei interleukino-8 koncentracijos nustatymas gali būti naudingas ankstyvai LOPL paūmėjimo diagnostikai.

Uždegimo ląstelių skaičiaus kraujyje ir skrepliuose, C reaktyviojo baltymo bei interleukino-8 kiekio nustatymas gali būti vertingi atskiriant bakterinę LOPL paūmėjimą nuo nebakterinio iki gaunant mikrobiologinio tyrimo rezultatus.

PADĖKA

Norėčiau labai padėkoti šio mokslinio darbo vadovui prof. Raimundui Sakalauskui už rūpestingą ir kūrybingą vadovavimą atliekant mokslinį darbą. Dėkoju biologėms Simonai Lavinskienei ir Justinai Kiseliūnaitei už pagalbą atliekant praktinę šio tiriamojo darbo dalį. Nuoširdžiai dėkoju visam Pulmonologijos ir imunologijos klinikos kolektyvui už pagalbą siekiant užsibrėžto tikslo.

NON-SPECIFIC INFLAMMATION DURING ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

MINDAUGAS VAITKUS
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
ACADEMY OF MEDICINE LUHS

Keywords: acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, non-specific inflammation, apoptosis, chemotaxis, phagocytosis, reactive oxygen species, interleukin-8, C reactive protein.

Summary. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is characterized by airflow limitation which is not fully reversible. It is a treatable and preventable disease but progressive and associated with an abnormal inflammatory response of the lung to noxious particles or gases. The non-specific inflammation increased during acute exacerbation of COPD. Studies have shown that inflammation in COPD are co-dependent and strongly interrelated processes not only in local, but also in systemic inflammation in the lungs.

Vyrų, sergančių obstrukcine miego apnėja, metabolinių ir uždegimo požymių ypatumai

Guoda Pilkauskaitė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Šių metų rugpjūčio 28 d. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos (LSMU MA) viešame Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje buvo apginta Guodos Pilkauskaitės daktaro disertacija pavadinimu *Vyrų, sergančių obstrukcine miego apnėja, metabolinių ir uždegimo požymių ypatumai* (biomedicinos mokslai, medicina). Mokslinis vadovas – prof. dr. Raimundas Sakalauskas, konsultantas – prof. dr. Skaidrius Miliauskas. Disertacija rengta 2008–2014 metais LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje gavus Kauno regioninio biomedicininų tyrimų komiteto leidimą.

Pastaraisiais metais visame pasaulyje plačiai nagrinėjama obstrukcinės miego apnėjos problema (OMA). Tai yra lėtinė liga, charakterizuojama pasikartojančiais kvėpavimo sustojimo epizodais miego metu, lydymais epizodinės hipoksijos ir miego fragmentacijos. Patogeneziniai mechanizmai, siejantys OMA su širdies ir kraujagyslių ligomis, taip pat nutukimu bei metaboliniu sindromu, nėra aiškūs, dažnai persipynę, ypač dėl vėlyvos OMA diagnostikos. Iki šiol klinikinėje praktikoje OMA dažniausiai siejama su nutukimu ir mieguistumu dieną. Būtent nutukusiems mieguistiems pacientams dažniau nustatoma sunki OMA. Nutukimas pastarąjį dešimtmetį tampa svarbia ne tik sveikatos, bet ir socialine problema, o mieguistumas dieną yra tiesioginė nelaimingų atsitikimų darbe ir vairuojant transporto priemones priežastis. Pasaulyje per retai OMA yra įtariama nenutukusiems, bet OMA simptomais besiskundžiantiems asmenims. Galbūt dėl šios priežasties OMA dažnai lieka nedideliu arba nustatoma jau išsivysčius metabolinėms ar kardiovaskulinėms komplikacijoms. Šie faktai skatina tyrinėti metabolinius ir uždegimo procesus sergant OMA. Gilesnis supratimas padėtų anksti diagnozuoti ligą, tinkamai ją gydyti ir taip užkirsti kelią komplikacijų vystymuisi.

Šio darbo tikslas buvo ištirti ir įvertinti vyrų, sergančių obstrukcine miego apnėja, metabolinių ir uždegimo požymių ypatumus.

Tyrimo dalyvavo vyrai, besiskundžiantys knarkimu. Tyrimo eiga parodė paveikslą. Pacientų įtraukimo į tyrimą kriterijai:

- Lytis – vyras;
- Amžius – 25–65 metai;
- Anksčiau OMA nebuvo gydyta jokiais metodais;
- Nėra jokių lėtinių ligų ar aktyvios infekcijos požymių.

Pacientų neįtraukimo į tyrimą kriterijai (esant bent vienam iš nurodytų):

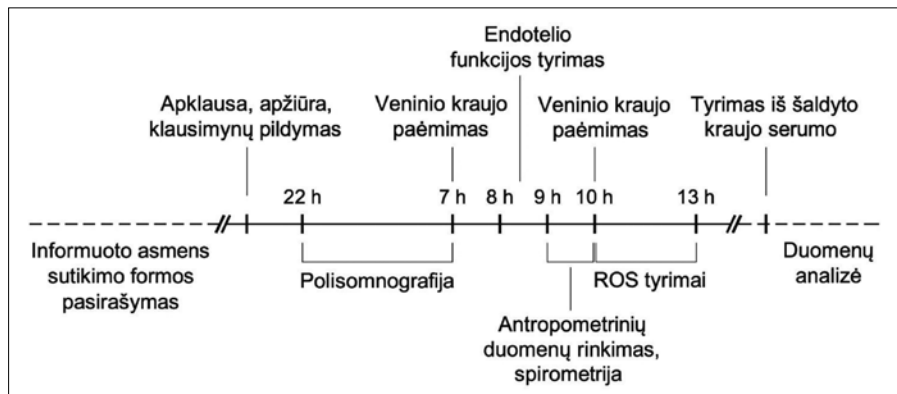
- Rūkymas;
- Priklausomybė nuo alkoholio ar kitų narkotikų;
- Psichikos ligos.

Tai pat tyrime galėjo dalyvauti asmenys, kuriems:

- Nustatyta arterinė hipertenzija, tačiau gydoma ne daugiau kaip vienu vaistu nuo hipertenzijos;
- Nustatyti lipidų apykaitos sutrikimai, tačiau negydomi jokiais metodais.

Polisomnografijos tyrimu buvo patvirtinta arba paneigta OMA diagnozė. Į tolesnę analizę neįtraukti pacientai, kuriems polisomnografijos tyrimu nustatyta kita liga, o ne OMA. Mieguistumas vertintas pagal *Epworth* mieguistumo skalės rezultatus. Tiriamiesiems nustatytas kūno masės indeksas (KMI), įvertinti visi metabolinio sindromo komponentai. Iširtos uždegimo žymenų (didelio jautrumo C reaktyviojo baltymo ir fibrinogeno) bei kraujagyslių adhezijos molekulių (tirpių kraujagyslių adhezijos molekulių-1 ir E-selektino) koncentracijos kraujo serume. Neutrofilų reaktyviųjų deguonies formų vidutinės fluorescencijos intensyvumas nustatytas tėkmės citometrijos būdu. Endotelio funkcija buvo vertinta atlikus ultragarsinį endotelio funkcijos tyrimą žasto arterijoje, nustatant tėkmės sukeltą dilataciją.

Iš viso nagrinėti 102 tiriamųjų duomenys: 20 knarkiančių ir 82 sergančių OMA. OMA grupė reikšmingai skyrėsi nuo kontrolinės grupės pagal visus polisomnografijos kriterijus. Tiriamųjų amžius, kraujo įsotinimas deguonimi nemiegant tarp grupių nesiskyrė. Sergantys OMA buvo labiau mieguisti ir skyrėsi nuo kontrolinės grupės pagal visus antropometrijos parametrus. Nė vienas kontrolinės grupės tiriamasis nebuvo nutukęs, nors buvo turinčių



Pav. Tyrimo eiga

antsvorio. OMA grupėje 39 tiriamieji buvo nutukę, o 43 vyrų KMI neviršijo 30 kg/m².

Pradedant vykdyti šį tyrimą, mokslo literatūroje buvo plačiai diskutuojama apie uždegimo pokyčius OMA sergančių asmenų organizme, gilinamasi į metabolinius procesus ir jų reikšmę lėtinių ligų, kaip antai: širdies ir kraujagyslių ligos, cukrinis diabetas, patogenezėje. Ieškoma žymenų, kurie padėtų kasdiniame klinikiniam darbe. Buvo akcentuojamas poreikis išsamesnių tyrimų, kurių rezultatai padėtų atskirti galimai įtaką darančių veiksnių, t. y. amžiaus, lyties, nutukimo, ir pačios OMA įtaką lėtinių procesų patogenezėje.

Nutukimas yra geriausiai ištyrinėtas OMA rizikos veiksnys, kaip žinoma, glaudžiai susijęs su riebalų ir gliukozės apykaitos sutrikimais. Tyrimo vykdymo laikotarpiu vis plačiau imta nagrinėti ne tik OMA ryšį su nutukimu, bet ir vertinti pilvinį nutukimą ir visus metabolito sindromo (MS) komponentus kompleksiai. Į šio tyrimo uždavinius ir protokolą buvo įtrauktas MS sindromo vertinimas. Patogeneziniai mechanizmai, sukiantys lėtinį sisteminių uždegimą sergantiems OMA ir nutukusiems asmenims, yra gaudžiai persipynę. Tai dar vienas tyrimas, kurio metu ieškota sąsajų tarp OMA sunkumo ir uždegimo rodiklių, įvertinus kūno masės įtaką.

Nors pastarąjį dešimtmetį buvo plačiai kalbama apie OMA ir širdies ir kraujagyslių ligų sąsajas, tačiau tik tyrimo vykdymo laikotarpiu Europos ir Jungtinių Amerikos Valstijų rengiamose arterinės hipertenzijos diagnostikos ir gydymo rekomendacijose OMA buvo pripažinta nauja, dažna ir koreguojama antrinės arterinės hipertenzijos priežastimi [1].

Mokslo literatūroje gana plačiai tyrinėtas oksidacinis stresas ir reaktyviųjų deguonies formų (ROS) susidarymas sergant OMA įvairiose periferinio kraujo ląstelėse, pvz.: limfocituose, monocituose. Nors gerai žinoma, kad neutrofilai aktyviai dalyvauja uždegimo procesuose ir gamina didelį kiekį ROS, tyrimų, vertinančių tiesioginį neutrofilų vaidmenį sergant OMA, atlikta nedaug, o jų duomenys prieštaringi. Šis tyrimas parodė, kad neutrofilų išskiriamas ROS kiekis buvo didesnis sergant sunkia OMA, palyginti su lengva ir vidutinio sunkumo liga, bet nesiskyrė nutukusių ir nenukusių sergančių tokio paties sunkumo OMA grupėse [2]. Tai papildė žinias apie neutrofilų įtaką sisteminiam uždegimui sergant OMA, o kartu padeda įvertinti nutukimo vaidmenį.

Nėra vienareikšmio atsakymo apie kraujagyslių endotelio funkciją ir įvairių kraujagyslių endotelio pažeidimo žymenų pokyčius sergant OMA. Pagal mokslo literatūroje kylančias diskusijas taip gali būti dėl negalėjimo atskirti, kuriuos procesus nulemia OMA, o kuriuos – gretutinės būklės. Tyrimo metu ypatingas dėmesys kreiptas į tiriamųjų atranką, įvertinant žinomus galimai įtaką darančius veiksnius. Nustatytas vidutinio stiprumo ryšys tarp KMI ir E-selektino bei tirpiųjų kraujagyslių adhezijos molekulių -1 koncentracijų sergančiųjų OMA grupėje, o atmetus galimą KMI įtaką, nustatytas vidutinio stiprumo ryšys tik tarp tirpiųjų kraujagyslių adhezijos molekulių -1 koncentracijų ir deguonies desaturacijos indekso. Šiame moksliniame darbe pateikiami rezul-

tatai papildo iki šiol nustatytus duomenis ir suteikia išsamesnių mokslinių žinių apie metabolinius ir uždegimo pokyčius sergant OMA. Be to, buvo suformuluotos praktinės rekomendacijos. Rekomenduota, kad net ir nenukę pacientai, kuriems nustatyta OMA, būtų tiriami, įvertinant visus MS komponentus. Taip pat visiems nutukusiems asmenims esant ar nesant MS reikėtų įvertinti OMA riziką. Jei ji yra, pacientai turėtų būti siunčiami tirti ir gydyti. Ankstyva diagnostika ir tinkamas laiku pradėtas gydymas padėtų išvengti širdies ir kraujagyslių ligų komplikacijų, kartu užkirstų kelią nelaimingiems atsitikimams, kuriuos patiria OMA sergantys asmenys.

Tyrimo tema buvo parengta literatūros apžvalga, publikuoti du moksliniai straipsniai tarptautiniuose žurnaluose, turinčiuose citavimo indeksą [2, 3]. Be to, tyrimo duomenys buvo pristatyti mokslinėse konferencijose Lietuvoje bei užsienyje.

Darbo autorė yra dėkinga visiems Pulmonologijos ir imunologijos klinikos mokslininkams ir pedagogams už galimybę atlikti šį darbą bei vertingas pastabas, Miego laboratorijos bendrosios praktikos slaugytojoms už pagalbą vykdant šį tyrimą, Kardiologijos klinikos gydytojams Raimondai Verseckaitėi ir Tomui Lapinskui, vadovaujamiems prof. habil. dr. Renaldo Jurkevičiaus už endotelio funkcijos tyrimus, Laboratorinės medicinos klinikos vadovei prof. dr. Astrai Vitkauskienei ir darbuotojoms gyd. Rasai Steponavičiūtei ir laborantei Laurai Jasiūnaitei už pagalbą atliekant ELISA tyrimus.

DISTINCTIVE CHARACTERISTICS OF METABOLISM AND INFLAMMATION IN MEN WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

GUODA PILKAUSKAITĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
ACADEMY OF MEDICINE LUHS

Keywords: obstructive sleep apnea, obesity, metabolic syndrome.

Summary. The aim, design and main results of the doctoral dissertation defended by Guoda Pilkauskaitė at the open session of the Medical Research Council of Medical Academy of Lithuanian University of Health Sciences on the 28th of August, 2014 are presented in this article.

Literatūros šaltiniai (iš viso 3) redakcijoje.

17-o tipo T limfocitų pagalbininkų reikšmė vėlyvosios fazės kvėpavimo takų uždegimui sergant alergine astma

Ieva Bajoriūnienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

2014 metų rugpjūčio 27 d. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos (LSMU MA) viešame Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje Ieva Bajoriūnienė apgynė daktaro mokslo laipsnio disertaciją *17-o tipo T limfocitų pagalbininkų vaidmuo sergant alergine astma*. Mokslinis vadovas – prof. dr. Kęstutis Malakauskas. Disertacija rengta 2009–2014 metais Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje.

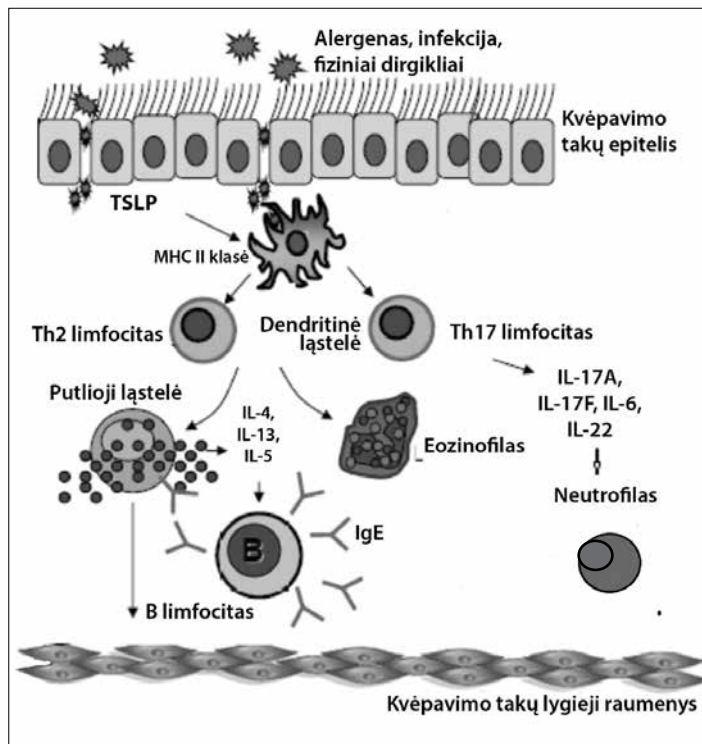
IVADAS

Astma yra lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, kuriai būdingas padidėjęs bronchų reaktyvumas, pasikartojantys sutrikusio bronchų laidumo epizodai, pasireiškiantys vėžimu krūtinėje, švokštimu, dusuliu ar kosuliu, išnykstantys savaime ar gydant [1]. Tai viena dažniausių ir vaikų, ir suaugusiųjų lėtinių ligų. Todėl įvairių šalių mokslininkai skiria itin daug dėmesio klinikiniam stebėjimams ir moksliniams tyrimams, siekdami išsiaiškinti astmos atsiradimo priežastis, provokuojančius veiksnius, uždegimo kvėpavimo takuose ypatumus, kurie ilgainiui sąlygoja ligos progresavimą ir plaučių funkcijos sutrikimą. Lietuvos sveikatos mokslo universiteto Medicinos fakulteto Pulmonologijos ir imunologijos klinikos mokslininkų grupė, tęsdama ilgalaikius lėtinių obstrukcinių ligų patogenezės tyrimus, 2009–2014 metais atliktame moksliniame darbe ištyrė 17-o tipo T limfocitų pagalbininkų (Th17 limfocitų) įtaką vėlyvosios fazės kvėpavimo takų uždegimui sergant alergine astma.

NESPECIFINIO IMUNITETO VEIKSNIAI ASTMOS PATOGENEZĖJE

Kvėpavimo takus dengia daugiasluoksnis stulpinis epitelis, darniai reguliuojamas organizmo apsaugos barjeras nepralaidus daugeliui aplinkos veiksnių. Glaudžiosios tarp-ląstelinės jungtys tvirtai sujungia greta esančias epitelio ląsteles ir palaiko kvėpavimo takų gleivinės struktūrinį

vientisumą. Sergant astma, apsauginė kvėpavimo takų epitelio funkcija sutrinka, o pralaidumas antigenams padidėja. Toki epitelio struktūros pakitimą sergant astma gali nulemti ir genetiniai, ir aplinkos veiksniai. Pavyzdžiui, genetiniai pokyčiai nulemia pakitusią citokinų (interferono- β ir interferono- λ) gamybą, sumažėjusį fermentų (superoksido dismutazės ir gliutinationo peroksidazės) kiekį epitelyje [2]. Kvėpavimo takų epitelio ląstelių skatina dendritinių ląstelių sankaupą kvėpavimo takuose, todėl, sergant astma, nustatomas didesnis jų kiekis [3]. Nespecifinio imuniteto grandies pažeidimas sudaro palankias sąlygas įkvėptiems alergenams, virusams ar cheminėms medžiagoms lengvai prasiskverbti į gilesnius kvėpavimo organų audinius ir sukelti imuninį atsaką. Užkrūčio stromos limfopoetinas (angl. *thymic stromal lymphopoietin*, TSLP) yra citokinas, kurį išskiria žmogaus kvėpavimo takų epitelio ląstelės, sąveikaudamos su kai kuriais mikrobu produktais (peptidoglikanais, lipoteichoinės rūgšties dariniais ir dvigrande viruso ribonukleino rūgštimi), fiziniais stimulais, uždegimo citokinais (interleukinu-1 β , tumoro nekrozės veiksmu). Padidėjęs užkrūčio stromos limfopoetino kiekis nustatomas ir sergančių astma kvėpavimo takuose [4]. Be to, užkrūčio stromos limfopoetinas padidina bronchų reaktyvumą ir skatina nespecifinį imuninį atsaką, sužadindamas putliąsias ląsteles [5]. Užkrūčio stromos limfopoetinas svarbus ir sužadinant specifinį imuninį atsaką. Jis yra viena iš pagrindinių dendritinių ląstelių, kurios kvėpavimo takuose atlieka antigeną pateikiančios ląstelės funkciją, aktyvintojų.



1 pav. Užkrūčio stromos limfopoetinas alerginės astmos patogenezėje (parengta pagal 6–8 šaltinius).

Užkrūčio stromos limfopoetinas didina transmembraninių atpažinimo receptorių T limfocitams pagalbininkams raišką, skatina kvėpavimo takų dendritines ląsteles pateikti perdirtus alergenus kartu su II klasės pagrindiniu audinių suderinamumo kompleksu T limfocitams. Apskritai, koku būdu užkrūčio stromos limfopoetinas ir dendritinės ląstelės gali nukreipti T limfocitų diferenciaciją patologiniu ar reguliaciniu keliu, nėra aišku. Tačiau jau dabar galima sakyti, kad jis veikia daugelį astmos patogenezės grandžių ir greičiausiai yra susijęs ir su nealerginiu uždegimu (nesusijusiu su antro tipo T limfocitų pagalbininkų (Th2 limfocitų) imuniniu atsaku) [6].

Užkrūčio stromos limfopoetinas paskatina dendritines ląsteles pradėti T limfocitų pagalbininkų (Th1, Th2, Th17, T reguliacinių limfocitų) imuninį atsaką bei lėtinio uždegimo kaskadą (1 pav.) [6–8]. Savo ruožtu dendritinės ląstelės, reaguodamos į aplinkos pokyčius, gali tiesiogiai reguliuoti skirtingų subpopuliacijų T limfocitų diferenciaciją: išskirdamos interleukiną (IL)-6 kartu su transformuojančiu augimo veiksniu-β ar IL-23, veikia Th2 limfocitus pagalbininkus; išskirdamos transformuojantį augimo veiksni-β ar IL-10, reguliuoja T reguliacinių limfocitų subpopuliaciją; išskirdamos IL-12, reguliuoja Th1 limfocitų pagalbininkų, o IL-1, IL-6 ar IL-23 – Th17 limfocitų subpopuliaciją.

Dirgiklis (alergenai ar virusai), patekęs į kvėpavimo takus, skatina epitelio ląsteles gaminti ir išskirti užkrūčio stromos limfopoetiną. Šis, priklausomai nuo dirgiklio sudėties, skatina įgimto imuniteto dalyvių, dendritinių ląstelių, aktyvumą bei chemokinių sekreciją, putliųjų ląstelių stimuliaciją, IL-5, IL-6, IL-13 išsiskyrimą. Užkrūčio stromos

limfopoetino suaktyvintos dendritinės ląstelės migruoja į sritinius limfmazgius ir tampa specifinio imuninio atsako generatorėmis, be to, sukelia alergeniui specifinių naiviųjų T limfocitų virsmą į Th2 limfocitus, gaminančius IL-4, IL-5, IL-13 bei naviko nekrozės veiksnius, skatinančius imunoglobulino E (IgE) gamybą ir eozinofilinį kvėpavimo takų uždegimą, ir Th17 limfocitus, išskiriančius IL-17A, IL-17F, IL-6, IL-22, susijusius su neutrofilinio uždegimo vystymusi.

SPECIFINIO IMUNINIO ATSAKO ASPEKTAI SERGANT ALERGINE ASTMA

Padidėjusio jautrumo imuninė reakcija – specifinio imuninio atsako į įkvėptą alergeną, ankstyvosios ir vėlyvosios kvėpavimo takų uždegimo fazės pagrindas. Padidėjusio jautrumo imuninių reakcijų klasifikaciją, pagrįstą imuninio atsako tipu, 1963 metais aprašė mokslininkai P. G. H. Gell ir R. Coombs. Klasifikacija naudojama ir šiomis dienomis. Alerginė astma yra apibūdinama kaip greitojo tipo padidėjusio jautrumo imuninė reakcija, kurios nėra aišku, kodėl vėlyvosios fazės kvėpavimo takų uždegimas išsivysto ne visiems astma sergantiems asmenims, o ir aiškios ribos tarp ankstyvosios alerginio uždegimo fazės pabaigos ir vėlyvosios pradžios nėra. Putliųjų ląstelių mediatoriai, naujai gaminami ląstelėse (naviko nekrozės veiksny-α, leukotrienas B4, IL-8) gali tiesiogiai ir netiesiogiai skatinti uždegimo ląstelių migraciją į uždegimo židinį; naviko nekrozės veiksny-α ir IL-5 suaktyvina nespecifinio imuninio atsako ląsteles; IL-10, naviko nekrozės veiksny-α, transformuojantis augimo veiksny-β, histaminas stimuliuoja dendritines ląsteles, T ir B limfocitus [13, 14]. Kai kurie iš putliųjų ląstelių mediatorių reguliuoja ir kvėpavimo organų struktūrinių ląstelių – epitelio, endotelio, fibroblastų, lygiųjų raumenų ir nervų – veiklą. Astmos patofiziologiniai simptomai – vėlyvoji bronchų obstrukcija – pasireiškia dėl struktūrinių kvėpavimo organų ląstelių ir periferinio kraujo leukocitų, priplūstančių į kvėpavimo takuose esantį alerginio uždegimo židinį, veikimo [15].

17-o TIPO T LIMFOCITŲ PAGALBININKŲ REIŠMĖ VĒLYVOSIOS FAZĖS KVĒPAVIMO TAKŲ UŽDEGIMUI

Žinoma, kad Th17 limfocitų pagalbininkų imuninis atsakas reikšmingas autoimuninių ligų, kaip antai reumatoidinis artritas [16], sisteminė raudonoji vilkligė [17], Krono liga ir opinis kolitas [18], raidai. Alerginė astma laikoma Th2 limfocitų imuninio atsako sukelta ir būdingu eozinofiliniu uždegimu kvėpavimo takuose pasireiškianti liga. Tyrimuose su gyvūnų alerginės astmos modeliais nustatytas padidėjęs Th17 limfocitų bei IL-17 kiekis kvėpavimo takuose ir periferiniame kraujyje. Taip pat pastebėta, kad įkvėptas IL-17 skatina bronchų struktūrinių ląstelių (fibroblastų, epitelinių ir lygiųjų raumenų ląstelių) aktyvumą ir, veikdamas netiesiogiai, sukelia kvėpavimo takų neutrofiliją bei pakeičia neutrofilų funkcijas [19, 20]. Astma sergančių asmenų moksliniais tyrimais nustatytas ryšys tarp padi-

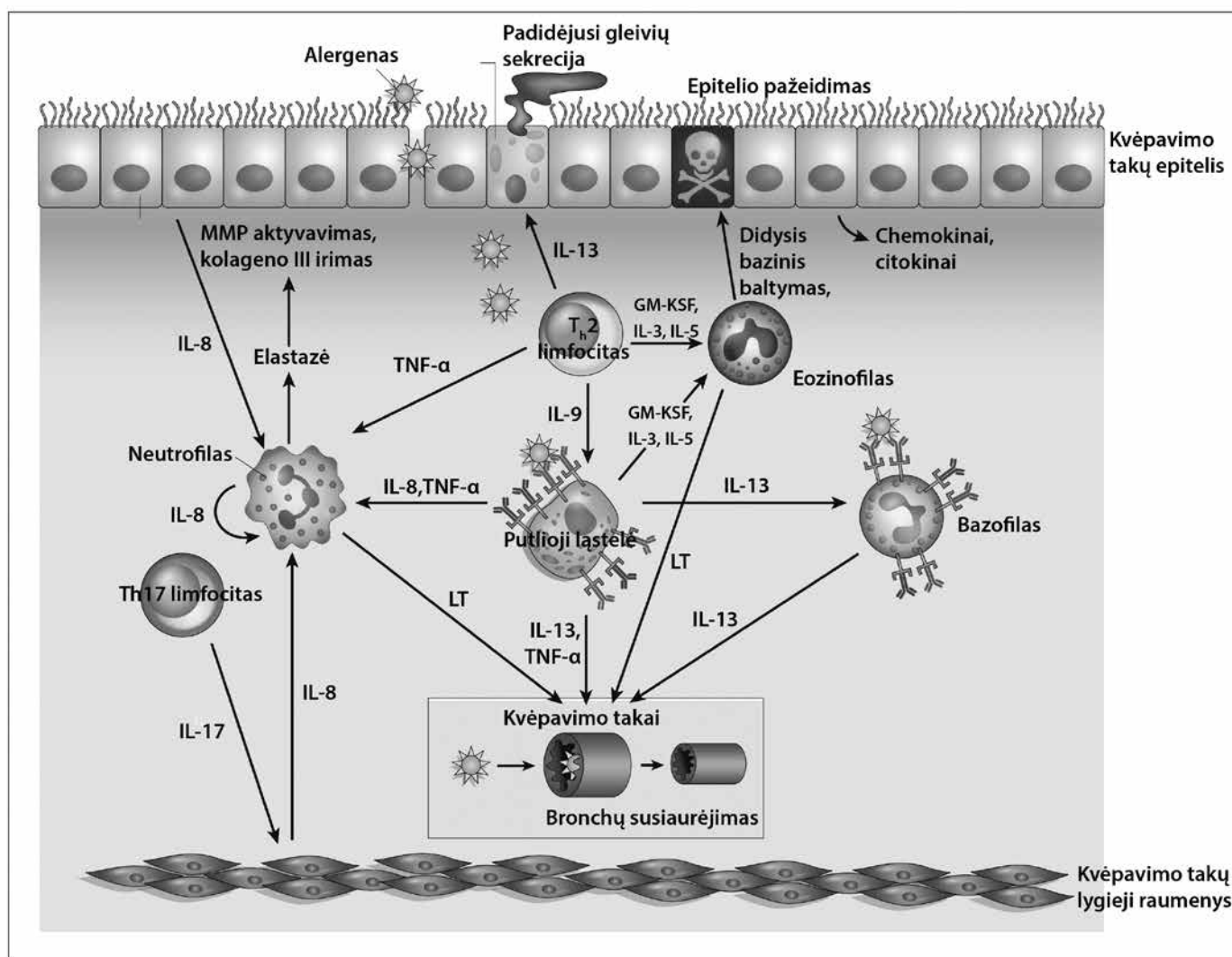
dėjusio IL-17 kiekio skrepliuose ir padidėjusio bronchų reaktyvumo [21] bei astmos sunkumo [22]. O sergančių alerginiu rinitu ir alergine astma periferiniame kraujyje buvo nustatyti T limfocitai, gaminantys ir išskiriantys IL-17. Remiantis šiais pastebėjimais, astmos patogenezės aiškinimas įgavo naujų argumentų.

Moksliniame tyrime „17-o tipo T limfocitų pagalbininkų vaidmuo sergant alergine astma“, atliktame Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje, buvo nagrinėta šių limfocitų subpopuliacijos reikšmė sergant alergine astma. Išskirtinis dėmesys telktas į grupę alergine astma sergančių tiriamųjų, kuriems bronchų provokacija namų dulkių erkės *Dermatophagoides pteronyssinus* (*D. pteronyssinus*) alergenu sukėlė vėlyvąją bronchų obstrukciją bei vėlyvosios fazės kvėpavimo takų uždegimą.

Alergine astma sergančių ir *D. pteronyssinus* alergenui įsijautrinusių asmenų periferiniame kraujyje nustatyta didesnė nei sveikiems asmenims Th17 limfocitų subpopuliacija [23]. Pakartotinai tiriant periferinį kraują praėjus 7 ir 24 val. po bronchų provokacijos sergantiems alergine astma nustatytas labiau, lyginant su sveikais asmenimis bei

pradiniais duomenimis, padidėjęs Th17 limfocitų kiekis. Svarbu tai, kad alergine astma sergančių tiriamųjų, kuriems išsivystė vėlyvoji bronchų obstrukcija, grupėje Th17 limfocitų kiekis buvo padidėjęs labiau nei tiems ligoniams, kuriems po bronchų provokacijos išsivystė tik ankstyvoji bronchų obstrukcija. Šie tyrimo rezultatai rodo, kad Th17 limfocitų subpopuliacija yra svarbi astmos patogenezės veikėja.

Th17 limfocitų subpopuliacija yra vienas pagrindinių IL-17 šaltinių [24]. Ištirta, kad alergine astma sergančių asmenų serume, lyginant su sveikais asmenimis, IL-17 koncentracija būna padidėjusi [25]. Reikia pabrėžti, kad svarbiausi IL-17 koncentracijos pokyčiai, nustatomi ligonių kvėpavimo takuose, ir yra susiję su tam tikru astmos fenotipu, kaip antai sunkios eigos astma ar neutrofilinis kvėpavimo takų uždegimas. Tyrėjai teigia, kad IL-17 koncentracija serume gali būti tiriama ne tik alerginei ligai nustatyti, bet ir jos sunkumui klasifikuoti. Kiti mokslininkai mano, kad padidėjusi serumo IL-17 koncentracija gali būti reikšmingesnis astmos klinikinės eigos prognozinis žymuo nei jau žinomi astmos rizikos veiksniai (nesteroidinių



2 pav. Vėlyvosios fazės kvėpavimo takų uždegimas sergant alergine astma [12]

vaistų nuo uždegimo vartojimas, rūkymas, nutukimas, lėtinis rinosinusitas, kraujo eozinofilija ar kvėpavimo funkcijos rodikliai) [26].

Atlikto tyrimo rezultatai rodo, kad serumo IL-17 koncentracija padidėja praėjus 7 ir 24 valandoms po bronchų provokacijos alergenu, lyginant su sveikais asmenimis bei pradiniais duomenimis. Didesnė IL-17 koncentracija nustatoma ir sergančių alergine astma pogrupyje, kuriems po bronchų provokacijos alergenu išsivystė vėlyvoji bronchų obstrukcija. Įvertinus citokinų koncentracijos kvėpavimo takų sekrete pokyčius, pastebėta, kad vietinis kvėpavimo takų uždegimas yra ryškesnis nei sisteminiai pokyčiai. Svarbu paminėti, kad tik alerginės astmos grupėje praėjus 24 val. po bronchų provokacijos alergenu IL-17 kiekis indukuotuose skrepliuose reikšmingai teigiamai siejosi su indukuotų skreplių neutrofilų bei IL-17 ir Th17 limfocitų kiekiu periferiniame kraujyje [27]. O sergantiems alergine astma, kuriems buvo ir ankstyvoji, ir vėlyvoji bronchų obstrukcija, lyginant su tais, kuriems buvo tik ankstyvoji bronchų obstrukcija, praėjus 7 ir 24 val. po bronchų provokacijos *D. pteronyssinus* alergenu nustatyta didesnė IL-17 koncentracija indukuotuose skrepliuose bei padidėjęs IL-17 kiekis periferiniame kraujyje. Praėjus 24 val. po bronchų provokacijos, Th17 limfocitų kiekis sergančių alergine astma, kuriems buvo ir ankstyvoji, ir vėlyvoji bronchų obstrukcija, periferiniame kraujyje reikšmingai teigiamai siejosi su IL-17 bei neutrofilų kiekiu, tuo tarpu esant tik ankstyvajai bronchų obstrukcijai tokių sąsajų nenustatyta.

APIBENDRINIMAS

Pastaruoju metu ištirti ir aprašyti nauji astmos patogenezės veiksniai, t. y. Th17 limfocitai ir IL-17, leidžia kitaip pažvelgti į alerginės astmos patogenezę, suprasti šios li-

gos ypatumus. Atliktas mokslinis tyrimas rodo, kad Th17 limfocitų ir IL-17 kiekio pokyčiai praėjus 7 ir 24 val. po bronchų provokacijos *D. pteronyssinus* alergenu yra svarbūs vėlyvosios fazės kvėpavimo takų uždegimui sergant alergine astma.

THE ROLE OF TYPE 17 HELPER T LYMPHOCYTES IN LATE-PHASE AIRWAY INFLAMMATION IN PATIENTS WITH ALLERGIC ASTHMA

IEVA BAJORIŪNIENĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
ACADEMY OF MEDICINE LUHS

Keywords: allergic asthma, type 17 T helper lymphocytes, late-phase airway inflammation.

Summary. Allergic asthma is a chronic inflammatory disease of the airways. Allergen-induced early-phase asthmatic reaction occurs within minutes after allergen inhalation and is considered a result of immunoglobulin E-mediated mast cell activation and release of various mediators, which induce an acute fall in lung function and symptoms of acute asthma. In part of patients with allergic asthma, early-phase asthmatic reaction is followed by a secondary fall in lung function. This late-phase asthmatic reaction is characterized by the influx of inflammatory cells, which are predominantly eosinophils, as well as neutrophils, basophils, and T cells. The late-phase asthmatic reaction is associated with an increase in airway hyperresponsiveness and leads to airway remodeling, which develops as the disease progresses. The differences between the pathways leading to the isolated early- or late-phase asthmatic reaction have not been known. The study using mouse asthma models has shown that type 17 T helper lymphocytes and their cytokines are involved in antigen-induced neutrophil recruitment. The sputum interleukin-17 levels were found to be higher in patients with asthma and correlated with airway hyperresponsiveness to methacholine and asthma severity. The inhalation of *Dermatophagoides pteronyssinus* allergen leads to the increased percentage of type 17 T helper lymphocytes and elevated interleukin-17 levels associated with late-phase allergen-induced airway inflammation in allergic asthma.

LITERATŪRA

- Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *The European respiratory journal*. 2008; 31(1):143-78.
- Comhair SA, Xu W, Ghosh S, Thunnissen FB, Almasan A, Calhoun WJ, et al. Superoxide dismutase inactivation in pathophysiology of asthmatic airway remodeling and reactivity. *The American journal of pathology*. 2005; 166(3):663-74.
- Pichavant M, Charbonnier AS, Taront S, Brichet A, Wallaert B, Pestel J, et al. Asthmatic bronchial epithelium activated by the proteolytic allergen Der p 1 increases selective dendritic cell recruitment. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005; 115(4):771-8.
- Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Mallett K, Cousins D, et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *Journal of immunology*. 2005; 174(12):8183-90.
- Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, Yoon BR, Brewer A, Chartier S, et al. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. *The Journal of experimental medicine*. 2007; 204(2):253-8.
- Tanaka J, Watanabe N, Kido M, Saga K, Akamatsu T, Nishio A, et al. Human TSLP and TLR3 ligands promote differentiation of Th17 cells with a central memory phenotype under Th2-polarizing conditions. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2009; 39(1):89-100.
- Comeau MR, Ziegler SF. The influence of TSLP on the allergic response. *Mucosal immunology*. 2010; 3(2):138-47.
- Levine SJ, Wenzel SE. Narrative review: the role of Th2 immune pathway modulation in the treatment of severe asthma and its phenotypes. *Annals of internal medicine*. 2010; 152(4):232-7.
- Bloemen K, Verstraelen S, Van Den Heuvel R, Witters H, Nelissen I, Schoeters G. The allergic cascade: review of the most important molecules in the asthmatic lung. *Immunology letters*. 2007; 113(1):6-18.
- Elias JA. Airway remodeling in asthma. *Unanswered questions. American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000; 161(3 Pt 2):S168-71.
- Gauvreau GM, Evans MY. Allergen inhalation challenge: a human model of asthma exacerbation. *Contributions to microbiology*. 2007; 14:21-32.
- Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nature*. 2008; 454(7203):445-54.
- Grimbaldeston MA, Metz M, Yu M, Tsai M, Galli SJ. Effector and potential immunoregulatory roles of mast cells in IgE-associated acquired immune responses. *Current opinion in immunology*. 2006; 18(6):751-60.
- Galli SJ, Tsai M. Mast cells in allergy and infection: versatile effector and regulatory cells in innate and adaptive immunity. *European journal of immunology*. 2010; 40(7):1843-51.
- Holgate ST, Polosa R. Treatment strategies for allergy and asthma. *Nature reviews Immunology*. 2008; 8(3):218-30.
- van Hamburg JP, Asmawidjaja PS, Davelaar N, Mus AM, Colin EM, Hazes JM, et al. Th17 cells, but not Th1 cells, from patients with early rheumatoid arthritis are potent inducers of matrix metalloproteinases and proinflammatory cytokines upon synovial fibroblast interaction, including autocrine interleukin-17A production. *Arthritis and rheumatism*. 2011; 63(1):73-83.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 27) redakcijoje.

Alerginės astmos evoliucija

Klinikinio atvejo pristatymas

Jūratė Judickienė

Kėdainių ligoninė

Reikšminiai žodžiai: atopinis dermatitas, astma, alerginis rinitas, vaikai.

Santrauka. Lietuvoje ir Kėdainių rajone sergamumas astma didėja kaip ir Europoje. Ligonų skaičius didėja, mažėjant bendrai vaikų populiacijai. Rajono vaikų ligų gydytojai, vaikų pulmonologai stebi astma sergančių pacientų ligos eigą, koreguoja gydymą vadovaudamiesi specialistų rekomendacijomis. Skiriama dėmesio astmos ir kitų alerginių ligų ar jų paūmėjimų profilaktikai, pacientų ir jų artimųjų mokymui. Pristatomas klinikinis atvejis atspindi atopijos evoliuciją nuo atopinio dermatito kūdikystėje, astmos ikimokykliniu ir mokykliniu laikotarpiu iki alerginio rinito paauglystėje. Sėkminga gydytojo ir paciento bei jo artimųjų partnerystė padeda pasiekti gerų gydymo rezultatų ir pagerinti paciento bei šeimos gyvenimo kokybę.

Vaikų alerginės ligos yra ta problema, apie kurią daug kalbama medikų konferencijose, specialistams skirtuose informacijos šaltiniuose, ir, žinoma, diskutuojama socialiniuose tinkluose. Plati diskusijų erdvė ir nuomonių įvairovė tik patvirtina problemos mastą ir aktualumą.

Iki šiol nėra aiškių priežasčių, kodėl daugėja susirgimų alerginėmis ligomis. Manoma, kad sergamumo augimui reikšmės turi genetiniai veiksniai, oro užterštumas, atsirandantys nauji alergenai, gausus antibiotikų vartojimas ir kita.

LIŪDNA STATISTIKA

Sergamumas astma įvairiose pasaulio šalyse svyruoja nuo 1 iki 18 proc. populiacijos (GINA 2014). Tyrimų duomenimis, Europos šalyse alergiškas yra vienas iš keturių vaikų. Lietuvoje 2007 m. sausio 1 d. vaikai, sergantys astma, sudarė 1,8 proc. visų vaikų.

Kėdainių rajone mažėjant bendram vaikų skaičiui, sergančių astma daugėja. Kėdainių PSPC, didžiausios rajono pirminės sveikatos priežiūros įstaigos, pateikti duomenys atspindi rajono situaciją (1 lentelė).

2013 m. iš 450 kėdainiečių vaikų, sergančių astma, 110 (24 proc.) buvo iki 6 metų. Šie skaičiai atspindi faktą, kad ligonių amžius jaunėja. Astma sirgo 174 mergaitės (39 proc.) ir 276 berniukai (61 proc.).

Šioje liūdnoje statistikoje džiugina tik tai, kad daugumai pacientų (82 proc.) diagnozuota lengvos eigos astma.

ALERGINĖS ASTMOS EIGA, DIAGNOZAVIMAS IR GYDYMAS

Alergijos požymiai susiję su vaiko amžiumi ir kinta jam augant. Kūdikystėje vyrauja maisto alergijos požymiai, pasireiškiantys odos išbėrimais, kartojasi „mažosios“

alerginės kvėpavimo takų ligos: laringitai, rinitai. Ikimokyklinio amžiaus vaikai įsijautrina įkvėpiamiesiems alergenams: namų dulkių, epiderminiams alergenams, ir pradeda dažniau sirgti pasikartojančiomis kvėpavimo takų ligomis. Šie vaikai serga vidurinės ausies uždegimais, obstrukciniu bronchitu, atsiranda pirmieji astmos požymiai. Pradėjus lankyti mokyklą, sensibilizacija plečiasi, vaikas įsijautrina įvairių augalų žiedadulkėms, grybeliams, todėl daugėja paauglių susirgimų alerginiu rinitu. Neretai iki paauglystės alergiškas vaikas „pražygiuoja“ atopijos maršą – nuo atopinio dermatito kūdikystėje, astmos ikimokykliniame amžiuje iki alerginio rinito paauglystėje.

Dauguma vaikų astma suseraga ikimokyklinio amžiaus. Diagnozuoti astmą būna sunku, nes ribotos objektyvaus ištyrimo galimybės. Išorinio kvėpavimo funkcijos tyrimo šio amžiaus vaikams dažniausiai nepavyksta atlikti. Astma šio amžiaus vaikams dažniausiai diagnozuojama remiantis tik ligos anamneze ir klinikiu ištyrimu. Patikslinti ligos formą padeda odos alerginiai mėginiai, specifinių IgE tyrimas kraujyje.

Astmą ir kitas alergines ligas vaikams dažniausiai diagnozuoja gydytojai specialistai (vaikų pulmonologai ar alergologai). Šeimos ar vaikų ligų gydytojai, dirbantys pirminėje sveikatos priežiūros grandyje gali savarankiškai diagnozuoti šias ligas ir pradėti gydymą, vėliau siūsti pacientą

1 lentelė. Vaikų, sergančių astma, skaičiaus pokytis 2009–2013 m.

Kėdainių PSPC pacientų skaičius	2009 m.	2010 m.	2011 m.	2012 m.	2013 m.
Prisirašiusių vaikų iki 18 m.	6600	6412	6060	5962	5678
Vaikų, dispenserizuotų dėl bronchų astmos	359	444	438	450	450

specialisto konsultacijos. Gydytas tęsiamas pagal jo rekomendacijas, pakopiniu principu. Gydyto tikslas – užtikrinti vaiko gyvenimą be fizinės ir emocinės veiklos apribojimų, apsaugoti nuo nuolatinių simptomų ir paūmėjimų, užtikrinti normalią plaučių funkciją bei parinkti pakankamą medikamentinį gydymą, kurio nepageidaujamo poveikio tikimybė mažiausia.

Ilgalaikiam uždegimą slopinančiam lengvos nuolatinės astmos gydymui vaikams dažniausiai skiriamos mažos inhaliuojamųjų gliukokortikoidų dozės, leukotrienų receptorių antagonistai. Paūmėjimui gydyti – trumpai veikiantis beta 2 agonistas salbutamolis. Vaikams iki 7 metų inhaliuojamieji vaistai skiriami per tarpinę.

DISPANSERIZAVIMO NAUDA

Vaikams, kitaip nei suaugusiems, astmos eiga kinta greičiau. Ji gali sunkėti ar lengvėti. Periodinis astma sergančių vaikų stebėjimas pirminėje sveikatos priežiūros grandyje – dispanserizacija – leidžia laiku pastebėti kvėpavimo funkcijos sutrikimus, vertinti astmos kontrolę, esant reikalui, keisti gydymą. Dispanserinio patikrinimo metu vertinama vaiko fizinė raida, kvėpavimo funkcija (aptariant pikmetrijos rezultatus), pildomas astmos kontrolės testas, atliekamas objektyvus kvėpavimo funkcijos tyrimas. Kartą per metus vaikai siunčiami otorinolaringologo konsultacijos. Kasmet visiems šiems pacientams atliekamas tuberkulino mėginys. Planine tvarka lengva astma sergantys vaikai vaikų pulmonologo konsultacijos siunčiami kartą per metus. Vidutinio sunkumo astma sergančius vaikus pulmonologas konsultuoja du kartus per metus, o sunkia astma – kas tris mėnesius.

Vaikų astmos eigai labai svarbi kvėpavimo takų infekcija, sukelta virusų, bakterijų, atipinių sukėlėjų. Kasmet susirgimų gripu protrūkis provokuoja astmos paūmėjimus ir vaikams, ir suaugusiems pacientams.

2012 m. GINA (angl. *Global Initiative for Asthma*) pateikiama informacija, kad 3 metų ir vyresnių vaikų, sergančių astma, skiepijimas sezoninio gripo vakcina, yra saugus. 2014 m. GINA akcentuojama, kad astma sergantiems pacientams šie skiepai rekomenduojami kasmet. Mūsų rajone sezoninio gripo vakcina kiekvienais metais skiepjami 3 metų ir vyresni vaikai, sergantys astma ir kitomis alerginėmis ligomis. Neskiepjami tie vaikai, kuriems nustatytas jautrumas bet kuriam vakcinės komponentui. Pasitaiko tėvų, kurie atsisako skiepyti vaiką dėl priešasčių, nesusijusių su jo sveikatos būkle. Vakcina kompensuojama valstybės biudžeto lėšomis. Vaikai skie-

pijami jau daug metų, tačiau iki šiol reakcijų po skiepavimo astma sergantiems vaikams nekilo. 2013–2014 m. sezoninio gripo vakcina paskiepyti 209 (46 proc.) vaikai iš 450, sergančių astma, t. y. neskiepyti liko 54 proc.

Dabar dar tikslinami duomenys, kaip astma sergančių vaikų skiepijimas nuo gripo susijęs su astmos paūmėjimais.

MOKYMAS IR PARTNERYSTĖ – SVARBŪS ASTMOS KONTROLĖS VEIKSNIAI

Svarbus veiksnys siekiant sėkmingos astmos kontrolės – gydytojo ir paciento bei jo artimųjų partnerystė bei pacientų mokymas. Pacientų mokymas vykdomas individualiai – apsilankymų pas šeimos gydytoją ar vaikų pulmonologą metu. Kita pacientų mokymo forma – nevyriausybinė organizacijų veikla. Nuo 1997 m. veiklą vykdo Kėdainių rajono vaikų astmos klubas „Astmutis“, kurioje dalyvauja astma ir kitomis alerginėmis ligomis sergantys vaikai ir jų tėveliai. Susitikimuose su gydytojais, praktinius užsiėmimų metu, vasaros stovyklėse astmos klubo nariai mokosi „susidraugauti“ su liga.

Pirminė astmos profilaktika prasideda Kėdainių rajono Motinystės mokykloje. Būsimoms mamoms teikiama informacija apie alergines ligas, jas provokuojančius veiksnius, akcentuojama natūralaus kūdikio maitinimo svarba.

Siekiant užtikrinti kokybiškas paslaugas Kėdainių rajono vaikams, rajono šeimos ir vaikų ligų gydytojai aktyviai dalyvauja mokslinėse konferencijose ir seminaruose. Jau daugiau nei dešimtmetį kiekvieną pavasarį kartu su LSMU Vaikų ligų katedra mūsų mieste organizuojamos konferencijos vaikų ligų ir šeimos gydytojams „Aktualūs vaikų ligų diagnostikos ir gydymo klausimai“, kuriose viena tema kasmet skiriama vaikų kvėpavimo takų problemoms.

Apie alergines ligas, jų profilaktiką gydytojai informuoja gyventojus rajono spaudoje, regioninės Kėdainių krašto televizijos kas mėnesinėje sveikatinimo laidoje „Sveikatos injekcija“, kurioje, be kitų aktualių temų, rajono gydytojai specialistai pateikia informacijos apie alergines ligas.

Rajono gydytojai yra arčiausiai paciento. Jiems tenka nuolat spręsti astma ir kitomis alerginėmis ligomis sergančių vaikų problemas. Kartais galima pasidžiaugti tinkamo gydymo, nuoseklaus rekomendacijų laikymosi, sėkmingos gydytojo ir paciento ar jo artimųjų partnerystės bei pacientų mokymo rezultatais. Suvaldyta liga, visavertis vaiko gyvenimas ir aktyvi veikla – tikslas, kurio siekiama.

KLINIKINIS ATVEJIS

Pacientas K. D. 14 metų. Pirmas vaikas šeimoje. Mamos nėštumas normalus, jautėsi gerai, darbo sąlygos nekenksmingos. Berniukas gimė natūraliais gimdymo takais, 40 savaičių gestacijos, 4160 g svorio. Gimdymo metu buvęs ilgas bevandenis periodas ir užsitęsęs išstūmimo laikotarpis. Tėvai žalingų įpročių neturi. Namuose yra pelėsio. Maitintas krūtimi iki 3 mėnesių, vėliau – adaptuotais pieno mišiniais.

Berniuko pusbrolis ir pusseserė iš motinos pusės serga astma, alerginiu rinitu ir sunkiu atopiniu dermatitu.

Nuo pirmųjų gyvenimo dienų berniukas buvo labai neramus. Sulaukus 2 savaičių, atsirado išbėrimų veiduko srityje, vėliau išplito visame kūne. Šeimos gydytojas skyrė emolientų.

Būklei negerėjant, 2 mėnesių berniukas konsultuotas alergologo. Atlikti tyrimai, nustatyta polivalentinė sensibilizacija. Diagnozuotas sunkus atopinis dermatitas. Koreguota mamos mityba, berniukui skirta emolientų bei geriamųjų antihistamininių preparatų. Mama laikėsi alergologo rekomendacijų, tačiau, nesulaukusi greito vaiko būklės

pagerėjimo, kreipėsi į homeopatą, vartojo jo skirtus vaistus.

3 mėnesių berniukas pradėtas maitinti adaptuotu mišiniu „Aptamil“. Tą pačią dieną berniukas pateko į stacionarą dėl būklės, primenančios šoką. Skirta prednizolono į veną, būklė pagerėjo. Po to berniukas pradėtas maitinti mišiniu „Neocate“.

Nepaisant taikomo gydymo, berniuko oda nuolat buvo sausa, pleiskanojo, tipinėse kūno vietose kartojosi išbėrimas, lydymas infekcinio proceso, naktimis vargino stiprus niežulys.

Iki 3 metų berniukas ne kartą gydytas Kėdainių, Kauno ir Vilniaus ligoninėse nuo virusinių infekcijų, pūlinio tonzilito ir kartu – paūmėjusio atopinio dermatito. Odos būklei pablogėjus, buvo gydomas į raumenis švirkščiamu ir geriamuoju prednizolonu – nuo vienkartinę dozių iki trumpo 9 dienų kurso.

Profilaktinis skiepijimas buvo atliekami remisijos metu stacionario sąlygomis vartojant antihistamininius vaistus. Nepageidaujamų reakcijų po skiepų nepastebėta.

2003 metų rudenį (berniukui buvo 3 metų) atsirado sausas kosulys vakarais ir naktimis. Neilgai trukus – pirmasis bronchų obstrukcijos epizodas susirgus ūmine virusine infekcija.

Konsultuotas vaikų pulmonologo, atlikti tyrimai, nustatyta diagnozė: lengva nuolatinė alerginė astma. Sunkus difuzinis atopinis dermatitas.

Diagnozė pagrįsta ligos anamneze, klinikiniais požymiais bei laboratorinių tyrimų duomenimis. Paskirtas gydymas natrio montelukasto 4 mg doze. Šį preparatą berniukas vartojo 3–6 mėnesių kursais su 1–2 mėnesių pertraukomis. Ligos paūmėjimai kartojosi kartą per 2 ar 3 mėnesius, juos provokavo virusinės infekcijos. Paūmėjimų metu buvo skiriamas salbutamolis.

Keletą kartų berniukui buvo skirtas sveikatos grąžinamasis gydymas sanatorijose.

Berniukui augant, natrio montelukasto dozė padidinta iki 5 mg. Astmos paūmėjimai retėjo, pertraukos tarp gydymo kursų ilgėjo.

4 metų berniukui išryškėjo alerginio rinito simptomai. Konsultuotas otorinolaringologo, paskirti nosies gliukokortikoidai, tęstas gydymas geriamaisiais antihistaminiais vaistais (loratadinu, cetirizinu).

2012 m. konsultuotas vaikų pulmonologo. Vertinant berniuko kvėpavimo funkciją, atlikta spiograma: FEV₁ – 3,68 l/min. (125 proc.); FVC – 4,57 l/min. (129,6 proc.). Kadangi astmos simptomų nebuvo apie metus, gydymas natrio montelukastu nutrauktas.

Prieš metus berniukas pradėjo skųstis blauzdų bei kojų sąnarių skausmais. Konsultuotas LSMUL Kauno klinikų specialistų – pediatro ir alergologo. Atlikus tyrimus, Ca²⁺ – 1,03 mmol/l (sumažėjęs), vitaminas D3 – 51,9 mmol/l (sumažėjęs). Diagnozuota hipokalcemija ir vitamino D stoka, galimai išsivysčiusi dėl griežtos hipoalerginės dietos. Skirtas gydymas kalcio ir vitamino D preparatais.

Nuo alergijos pradžios kartojant bendrąjį kraujo tyrimą eozinofilų kiekis kraujyje kaskart būdavo ir yra normalus.

Berniukui kartojami specifinių imunoglobulinų tyrimai (2 lentelė). Išlieka 4 klasės įsijautrinimas didiesiems maisto

2 lentelė. Alergenai specifinių IgE tyrimų dinamika 2003–2014 m.

Alergenai	Klasė 2003 m.	Klasė 2005 m.	Klasė 2006 m.	Klasė 2014 m.
Banai	0	1/0	0	netirta
Citrusinių vaisių mišinys	0	0	0	netirta
Pomidorai	1/0	0	0	netirta
Jautiena	2	1/0	0	netirta
Kiauliena	4	4	0	netirta
Karvės pienas	4	4	4	4
Kiaušinio baltymas ir trynys	4	4	4	4
Šokoladas	3	4	0	netirta
Menkė	4	4	4	4
Žemės riešutai	2	1/0	0	0
Sojos pupelės	2	1	2	1
Graikiški riešutai	1/0	0	0	netirta
Kviečiai	4	3	0	0
Łazdyno riešutai	1/0	0	4	1
Alternarija (pelėsis)	4	4	4	2
Cladosporium (pelėsis)	0	1	4	4
Katės epitelis	0	1	1	4
Šuns epitelis	1/0	2	1	0
Erkė <i>D. farinae</i>	0	0	1	0
Erkė <i>D. pteronyssimus</i>	1/0	1/0	2	2
Bulvės	-	-	0	2
Obuolys	-	-	0	1

alergenams: karvės pienui, kiaušinio tryniui ir baltymui, žuviai. Metams bėgant, didėja jautrumas įkvepiamiesiems alergenams: namų dulkių erkėms, pelėsiui.

Šiuo metu berniukas vis dar laikosi griežtos dietos. Astmos simptomų nėra, pasikartoja alerginio rinito ir atopinio dermatito simptomai. Alerginiam rinitui gydyti su pertraukomis vartoja antihistamininius preparatus bei nosies gliukokortikoidus, odos priežiūrai – emolientus. Berniukas sėkmingai baigė muzikos mokyklos saksofono klasę, lanko futbolo treniruotes ir svajoja tapti gydytoju.

EVOLUTION OF ASTHMA. CASE REPORT

JŪRATĖ JUDICKIENĖ
KĖDAINIAI HOSPITAL

Keywords: atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, children.

Summary. Morbidity by children asthma is growing in Europe, including Lithuania and Kėdainiai region. Case report of patient K.D. presents development of his allergy from atopic dermatitis to asthma to allergic rhinitis. Severe atopic dermatitis was diagnosed at the age of 2 months. Symptoms of asthma began to show when the patient was 3 years old. Currently, the symptoms of allergic rhinitis persist. Treatment of allergic diseases was successful, as was the relationship between the physician, his patient and the patient's parents.

LITERATŪRA

1. Lietuvos vaikų bronchų astmos diagnostikos ir gydymo sutarimas 2007m., Vilnius.
2. Raugalė A. ir kt. Vaikų ligos, II tomas, 2000, Gamta, p. 137-155.
3. Raugalė A. ir kt. Vaikų ligos, IV tomas, 2006, Vilniaus universiteto leidykla, p. 233-338.
4. <http://www.ginasthma.org/documents/1/Pocket-Guide-for-Asthma-Management-and-Prevention>

Sarkoidozės diagnostika ir gydymas Didžiojoje Britanijoje

Vytis Dudzevičius

Džeimso Kuko universitetinė liginė Kvėpavimo ligų departamentas, Midsbo, Jungtinė Karalystė

Sarkoidozė – nežinomos kilmės uždegimo liga, dažniausiai pažeidžianti plaučius ir (ar) tarpuplaučio limfmazgius. Tačiau retesniais atvejais sarkoidozė gali pažeisti ir kitus organus, taip pat ir gyvybiškai svarbius: širdį, smegenis, akis ar inkstus. Labai svarbu atlikti reikiamus tyrimus ir kaip galima tiksliau nustatyti diagnozę, sarkoidozę reikia atskirti nuo kitų plaučių ligų, taip pat ir limfomos.

BENDRIEJI SARKOIDOZE SERGANČIŲ LIGONIŲ PRIEŽIŪROS PRINCIPAI

Be pradinių rutininių tyrimų (krūtinės ląstos rentgenogramos, spirometrijos ir bendrojo kraujo tyrimo), atliekami šiuolaikiniai sudėtingi tyrimai (detalus plaučių funkcijos tyrimas, didelės skiriamosios gebos krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija, magnetinio rezonanso tyrimas, nervų laidumo tyrimai, fizinio krūvio mėginiai, kraujo (nustatant pradinius angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) ir kalcio kiekius, autoantikūnus, būdingus kitoms sisteminiams ligoms, serologines reakcijas padidėjusio jautrumo ligoms nustatyti), šlapimo tyrimai, endoskopinė ar chirurginė tarpuplaučio limfmazgių, plaučių audinio bei kitų organų biopsija), dažniausiai skiriami gydytojo pulmonologo, dirbančio antrinio ar tretinio lygio gydymo įstaigoje. Jei liga paveikusi tik tarpuplaučio limfmazgius (I rentgenologinė sarkoidozės stadija), o ženklaus plaučių bei kitų organų pažeidimo nenustatoma, jų veikla nesutrikusi, laikomasi vyraujančios nuostatos, kad sarkoidozės gydyti nereikia [1]. Ligoniai stebimi šeimos gydytojo ar gydytojo pulmonologo. Pakartotiniai tyrimai atliekami tik tada, jei pablogėja liginio klinikinė būklė. Jei nustatomas padidėjęs sarkoidozės aktyvumas bei organų funkcijos sutrikimas, skiriamas imuninę sistemą slopinantis gydymas. Seniausias ir geriausias žinomas vaistas yra gliukokortikoidai, deja, sukeliantys ir daug nepageidaujamų reiškinių. Todėl ilgalaikiam gydymui stengiamasi skirti kiek įmanoma mažesnes gliukokortikoidų dozes, o jei reikia, į gydymo schemas įtraukiami „gliukokortikoidus ribojantys“ alternatyvūs imunosupresiniai vaistai. Azatioprinas bei metotreksatas yra dažniausiai vartojami „gliukokortikoidus ribojantys“ vaistai. Naujesni medikamentai, vartojami sarkoidozei gydyti, yra mofetilio mikofenolatas ir infliksimabas [1, 2]. Sarkoidoze sergančių ligonių priežiūros modelyje svarbus vaidmuo tenka daugiadisciplinei komandai (DK), dažniausiai integruotai į Intersticinių plaučių ligų tarnybą [1], tiek vietinę – įsteigtą antrinio ir

tretinio lygio gydymo įstaigose (pvz., Džeimso Kuko universitetinėje liginėje), tiek ir regioninę – įsteigtą tretinio lygio centruose, teikiančią specializuotas paslaugas (pvz., *Regional Interstitial Lung Disease Service Freeman/Royal Victoria Infirmary* liginėse Niukasle ar Londono *Royal Free* liginės Neurosarkoidozės centre). DK priklauso gydytojas-pulmonologas (dažniausiai – pirmininkaujantis DK susirinkimui), reumatologas, patologas, radiologas, torakalinis chirurgas, medicinos seserys – kvėpavimo ligų specialistės, socialinis darbuotojas, psichologas, fizioterapeutas-kineziterapeutas. Glaudžiai bendradarbiaujama ir su kitais gydytojais: nefrologais, paliatyviosios medicinos komanda. Ligai esant galutinių stadijų, daugiausia dėmesio skiriama ligonių gerovei ir komfortui, simptomų kontrolei. Iš stacionaro ligoniai išrašomi tik užtikrinus dusulio, hipoksijos, širdies bei inkstų nepakankamumo simptomų kontrolę ir adekvačią priežiūrą bei socialinę pagalbą namuose arba globos įstaigose.

Toliau šiame straipsnyje apžvelgiami pagrindiniai diagnostikos ir gydymo metodai, taikomi Didžiojoje Britanijoje.

SARKOIDOZĖS DIAGNOSTIKOS PRINCIPAI

Dažniausiai taikomas pradinis tyrimas, padedantis įtarti sarkoidozę, yra krūtinės ląstos rentgenograma. Tiksliniam pokyčių įvertinimui beveik visada atliekama didelės skiriamosios gebos kompiuterinė plaučių tomografija. Dažniausia nustatomi pokyčiai yra paplatėjęs tarpuplautis ir padidėjusios plaučių šaknys su plaučių intersticiniais pokyčiais arba be jų (šie radiologiniai požymiai naudojami sarkoidozės stadijai nustatyti ir tolesnei tyrimo ir gydymo taktikai numatyti).

Spirograma ir detalus plaučių funkcijos ištyrimas padeda įvertinti kvėpavimo takų (vyraujant obstrukcinio pobūdžio pokyčiams ir (ar) padidėjus liekamajam tūriui ir bendrajai plaučių talpai) ar plaučių audinio (vyraujant restrikcijai ir (ar) sumažėjusiai dujų difuzijai plaučiuose,

ypač vystantis plaučių arterijos hipertenzijai vėlyvomis ligos stadijomis) pažeidimą. Įtariant plautinę hipertenziją, atliekama echokardiografija. Nustačius padidėjusio dešiniojo skilvelio sistolinio spaudimo požymių, sprendžiama dėl dešinėsios širdies ertmių kateterizavimo reikalingumo. Ligoniai siunčiami konsultacijos į regioninius intersticinių plaučių ligų ir plautinės hipertenzijos centrus.

Kai klinikiniai ir rentgeniniai sarkoidozės požymiai yra tipiniai (mazginė eritema ir (ar) simetriškai padidėjusios plaučių šaknys bei tarpuplaučio limfmazgiai, ir nėra plaučių audinio pokyčių krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos vaizduose), nėra bendrųjų simptomų ar nesutrikusi plaučių funkcija, tolesni tyrimai neatliekami. Nustatoma sarkoidozės diagnozė ir ligonis stebimas šeimos gydytojo arba gydytojo pulmonologo. Rekomenduojama kasmet atlikti spirometriją, ligoniui patariama pasitęsus naujų simptomų nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Jei ligoniui skundžiasi bendruoju negalavimu (ypač vadinamaisiais B simptomais: karščiavimu, svorio mažėjimu ir naktiniu prakaitavimu, kurie skatina įtarti limfomą) ir nėra plaučių bei kitų organų pažeidimo [3], atliekamas bendrasis ir biocheminis kraujo bei šlapimo tyrimas (taip pat AKF, kalcio kiekis), numatoma paimti histologinius limfmazgių, plaučių ar kitų pažeistų organų mėginius.

BRONCHOLOGINIAI IR CHIRURGINIAI DIAGNOSTIKOS METODAI

Netolimoje praeityje dažniausiai atliekami bronchoskopiniai tyrimai buvo endobronchinė gleivinės (EBB) arba transbronchinė plaučių audinio biopsija (TBB) su transbronchine adatine aspiracija iš padidėjusių tarpuplaučio ar plaučių šaknų limfmazgių. Lietuvoje ir kitose šalyse atliekamas bronchų ir alveolinių nuoplovų (BAL skysčio) tyrimas Didžiosios Britanijos ligoninėse beveik neatliekamas, nors tam tikrais atvejais ir rekomenduojamas Britų torakalistų sąjungos. Manoma, kad jo diagnostinė vertė daug mažesnė nei histologinio tyrimo, ypač kai reikia sarkoidozę atskirti nuo kitų intersticinių plaučių ligų [1]. Reikšmės

turi ir organizaciniai veiksniai: tėkmės citometrijos tyrimas, reikalingas tariant BAL skystį, ir jo vertinimas yra hematologijos skyrių (o ne patologijos ar imunologijos laboratorijų kaip Lietuvos gydymo įstaigose) darbuotojų prerogatyva. Personalo išteklių dažnai neleidžia atlikti tyrimų, tiesiogiai nesusijusių su hematologinėmis ligomis sergančių ligonių priežiūra.

Naujausi endoskopiniai metodai, taikomi sarkoidozei diagnozuoti, yra endobronchinė ultrasonografija (angl. *Endobronchial Ultrasonography*, EBUS) bei stemplinė endoskopinė ultrasonografija (angl. *Endoscopic Ultrasonography*, EUS). Atliekant EBUS paimama daug mėginių iš padidėjusių ar vizualiai nepakitusių plaučių šaknų ar tarpuplaučio limfmazgių (1 pav.). Šių tyrimų diagnostinė vertė neseniai buvo įvertinta atlikus GRANULOMA klinikinį atsitiktinių imčių tyrimą ir 2013 metais paskelbus jo rezultatus [4]. Tyrėjai, ištyrę 304 pacientus, kuriems buvo įtarta I ar II stadijos sarkoidozė, palygino įprastinius bronchoskopinius diagnostikos metodus EBB bei TBB su EBUS bei EUS. BAL skysčio tyrimas buvo atliktas abiejose grupėse. Granuliomų rasta 114 iš 154 EBUS/EUS mėginių (74 proc.), palyginti su 74 iš 149 TBB mėginių (48 proc.) ($p < 0,001$). EBUS/EUS diagnostinė vertė buvo 80 proc., palyginti su 53 proc. bronchoskopijos ($p < 0,001$). Endosonografinių metodų diagnostinė vertė buvo nedaug didesnė I stadijos nei II stadijos sarkoidozės grupėje (atitinkamai 84 proc. ir 77 proc., $p = 0,24$), tuo tarpu įprastinių bronchoskopinių metodų – didesnė II stadijos grupėje, palyginti su I stadijos grupe (atitinkamai 66 proc. ir 38 proc., $p < 0,001$). Tyrimo autoriai teigia, kad endoskopinės ultrasonografijos diagnostinė vertė diagnozuojant sarkoidozę pranoksta įprastinių bronchoskopinių metodų diagnostinę vertę. Tačiau šis tyrimas susilaukė kritikos, nes bronchoskopijos grupėje nebuvo atliekama transbronchinė adatinė punkcija, kuri, kai kurių autorių nuomone, padidintų diagnostinę bronchoskopinio tyrimo vertę iki 83–86 proc. ir susilygintų su EBUS ir EUS diagnostine verte [5]. Be to, statistiškai reikšmingas skirtumas nustatytas tik bendrą EBUS ir EUS grupę palyginus su bronchoskopijos grupe. EBUS ir EUS palyginus atski-



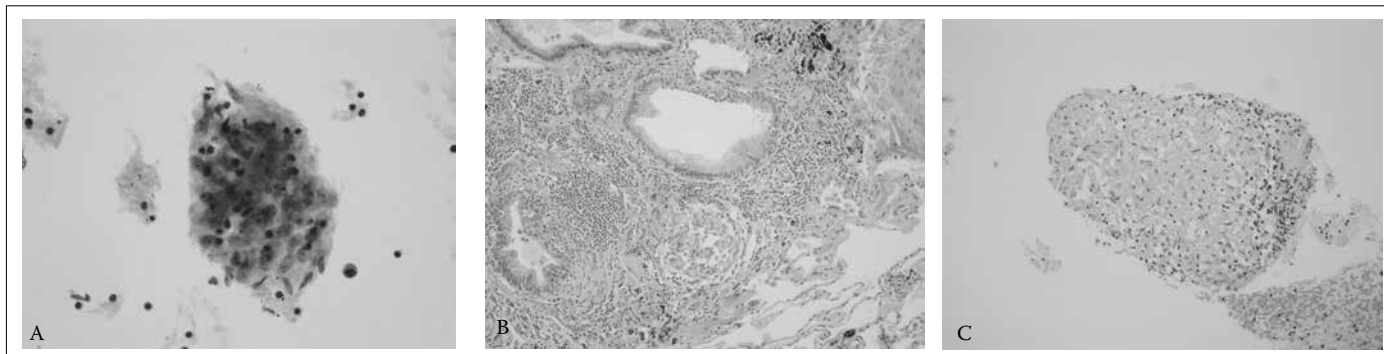
1 pav. EBUS mėginys konteineryje histologiniam tyrimui iš tarpuplaučio limfmazgių

(Dr. Rehan Mustafa nuotrauka, Džeimso Kuko universitetinė ligoninė)

rai, diagnostinė vertė buvo atitinkamai 88 proc. ir 66 proc., $p < 0,1$. Vienam pacientui po EUS procedūros susiformavo tarpuplaučio abscesas. TBB grupėje vienam pacientui procedūra komplikavosi pneumotoraksu, kitam – po bronchoskopijos išsivystė kvėpavimo nepakankamumas, kurį reikėjo koreguoti neinvazine ventiliacija.

Šiuo metu Džeimso Kuko universitetinėje ligoninėje pirmos eilės tyrimas įtariant sarkoidozę ar kitą intersticinę plaučių ligą yra EBUS bei atvira plaučių audinio biopsija. EUS dažniausiai atliekama radiologijos ir gastroenterologijos skyrių gydytojų ir yra taikoma kiek rečiau nei EBUS, nes pasiekiami tik kairiojo tarpuplaučio bei subkariniai limfmazgiai ir yra didesnė tarpuplaučio infekcijos rizika. Kai kuriuose centruose atliekamas stemplinis EUS-B tyrimas, naudojant ultrasonografinę bronchoskopą. Jei atliekant diferencinę diagnostiką, nepavyksta atskirti sarkoidozės nuo limfomos, aptarus ligonį DK susirinkime, atliekama mediastinoskopija. Jei diagnozė neaiški ir yra plaučių audinio rentgeninių pokyčių, atliekama VATS (angl. *Video Assisted Thoracic Surgery*) plaučių audinio biopsija DK susirinkime gydytojui rentgenologui nurodžius pažeistas plaučių sritis, o gydytojui patologui rekomendavus tikėtinaai diagnozei nustatyti informatyvų mėginių kiekį (dažniausiai ne mažiau kaip trys mėginiai iš skirtingų skilčių).

Gavus limfmazgių ar plaučių audinio histologinio tyrimo (2 pav.) rezul-



2 pav. EBUS citologinio (A), krešulio histologinio (B) bei VATS atviros plaučių biopsijos (C) preparatų mikroskopiniai vaizdai: granulimos be nekrozės (Dr. Ursula Earl nuotrauka, padidinta x 200, Džeimso Kuko universitetinė ligoninė)

tatus, ligoniai aptariami intersticinių plaučių ligų DK susirinkime, peržiūrint radiologinių ir histologinių tyrimų vaizdus, apibendrinant funkcinių ir kraujo tyrimų duomenis. Jei patvirtinama sarkoidozės diagnozė, aptariami stebėjimo ar gydymo plano ypatumai. Atsižvelgiama į ligonio funkcinę būklę, ypač dusulio stiprumą pagal Medicinos tyrimų tarnybos (angl. *Medical Research Council*, MRC) skalę, ligos aktyvumą ir organų funkcijos sutrikimą, taip pat ir gretutines ligas (pvz., cukrinį diabetą, kai gliukokortikoidų nepageidaujamas poveikis gali būti itin stiprus).

SARKOIDOZĖS GYDYMO PRINCIPAI

Svarbiausi vaistai sarkoidozei gydyti yra gliukokortikoidai, pvz., prednizolono 0,5–0,75 mg/kg/d. Tokia doze gydoma iki 4–6 savaičių, vėliau kas savaitę ji mažinama po 5 mg/d. iki palaikomosios dozės, pakankamos palaikyti sarkoidozės simptomų kontrolę ir užkirsti kelią paūmėjimui. Esant bronchų obstrukcijai, skiriama inhaliuojamųjų gliukokortikoidų, kai kada – kartu su ilgai veikiančiu beta 2 agonistu. Gydymas tęsiamas iki 6–24 mėnesių [1, 2]. Jei dozės nepavyksta sumažinti iki 2–0 mg/kg/d. ir gydymo gliukokortikoidais nutraukti pasiekus remisiją, DK rekomenduoja pasirinkti alternatyvų „gliukokortikoidus ribojantį“ vaistą. Dažniausiai plaučių sarkoidozei gydyti pasirenkamas azatioprinas (arba hidrokсихолоchinas, nors atlikus klinikinius tyrimus pastarojo veiksmingumo rezultatai prieštaringi), taip pat bandoma gydyti ciklosporinu A, ciklofosfamidu, leflunomidu [1, 2]. Vis dėlto alternatyviais vaistais gydymų ligonių nėra daug, nėra atlikta didelės apimties klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų. Pastaruoju metu daugėja ekstrapulmonine sarkoidoze sergančių ligonių, gydymų mofetilio mikofenolatu. Esant odos pažeidimui, vartojamas metotreksatas. Esant sunkiems paūmėjimams,

neurosarkoidozei arba nepavykstant pasiekti remisijos (atspari sarkoidozė), taikomas gydymas infliksimabu [1, 2, 6]. Būtina periodiškai tirti ligonių kraują dėl šalutinio imunosupresinio poveikio. Esant imunosupresijos būklei ir plaučių infiltratams nesirezorbuojant ar progresuojant, skiriamas gydymas nuo *Pneumocystis jirovecii* infekcijos. Tada atliekamas BAL bei mikrobiologinis skysčio tyrimas (taip pat pasėlis mikobakterijoms bei grybeliniams patogenams nustatyti).

Taigi, matyti, jog principinės nuostatos dėl sarkoidozės diagnostikos ir gydymo principų, ypač esant sunkioms plaučių ir ekstrapulmoninėms formoms, Didžiojoje Britanijoje bei pasaulyje iš esmės nesiskiria [7].

IŠVADOS

Pastarųjų poros dešimtmečių laikotarpiu atsirado naujų minimaliai invazinių tyrimo metodų kartu su didelės skiriamosios gebos plaučių kompiuterine tomografija, padedančių tiksliau nustatyti sarkoidozės diagnozę. Nustačius padidėjusius plaučių šaknų ar tarpplaučio limfmazgius, histologiniams ir citologiniams mėginiams paimti plačiai taikomi EBUS/EUS metodai. Kai yra plaučių audinio pažeidimo klinikinių ir radiologinių požymių, bet diagnozė neaiški, atliekama atvira plaučių audinio biopsija VATS metodu. Įtariant ekstrapulmoninę sarkoidozę svarbu nustatyti ligos aktyvumą bei organų funkcijos sutrikimą. I stadijos sarkoidozė dažniausiai negydoma, ligoniai stebimi šeimos gydytojo ar gydytojo pulmonologo. II/III stadijos ar ekstrapulmoninė sarkoidozė pradedama gydyti gliukokortikoidais. Nesant pakankamo poveikio ir kartojantis sarkoidozės paūmėjimams, skiriami alternatyvūs imunosupresiniai vaistai. Sunkiais atsparios sarkoidozės ar neurosarkoidozės atvejais skiriamas gydymas monokloniniu anti-TNF-alfa antikūnu infliksimabu. Svarbu ligonius

stebėti dėl šalutinio imunosupresinio gydymo poveikio: laiku atlikti kraujo bei mikrobiologinius tyrimus ir skirti tinkamą gydymą.

THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SARCOIDOSIS IN GREAT BRITAIN

VYTIS DUDZEVIČIUS
DEPARTMENT OF RESPIRATORY MEDICINE THE JAMES
COOK UNIVERSITY HOSPITAL, MIDDLESBROUGH
UNITED KINGDOM

Keywords: EBUS, EUS, refractory sarcoidosis, treatment, multidisciplinary approach.

Summary. This review article will focus on sarcoidosis diagnosis and treatment principles commonly applied in clinical practice by the Respiratory Physicians in Great Britain. The emphasis has been put on modern diagnostic techniques – EBUS and EUS, compared in the GRANULOMA clinical trial. Also the Multidisciplinary Team approach to the management of the sarcoidosis patients and novel immunosuppressive therapies will be described briefly.

LITERATŪRA

- Bradley B, Branley HM, Egan JJ et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. A U Wells, N Hirani and on behalf of the British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards of Care Committee, in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Soc. *Thorax* 2008;63:v1-v58.
- Coker RK. Management strategies for pulmonary sarcoidosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2009;5: 575–584.
- Judson MA, Costabel U, Drent M et al. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An update of a previous clinical tool. *SARCOIDOSIS VASCULITIS AND DIFFUSE LUNG DISEASES* 2014; 31; 19–27.
- von Bartheld MB, Olaf M, Dekkers OM, Szlubowski A et al. Endosonography vs Conventional Bronchoscopy for the Diagnosis of Sarcoidosis The GRANULOMA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2013;309(23):2457–2464.
- <http://pulmccm.org/main/2013/randomized-controlled-trials/ebus-beat-transbronchial-biopsies-for-diagnosis-of-sarcoidosis/>
- Drent M, Cremers JP, Jansen TL, Baughman RP. Practical eminence and experience-based recommendations for use of tnf- α inhibitors in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasculitis And Diffuse Lung Diseases* 2014; 31; 91–107.
- Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A Concise Review of Pulmonary Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 573–581.

Sarkoidozės genetiniai ir imuniniai determinantai

Danielius Serapinas, Marius Šukys

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: sarkoidozė, genai, imuninė sistema.

Santrauka. Sarkoidozė yra heterogeniška uždegimo liga, kurios etiologija neaiški. Ji gali paveikti visus žmogaus organus, tačiau beveik visada randama pokyčių krūtinės ąstoje. Liga gali prasidėti staiga ūmine eiga ir praeiti negydoma ar būti lėtinės eigos, kuriai reikės ilgalaikio gydymo. Kadangi liga kliniškai pasireiškia gana įvairiai, tai leidžia manyti, kad sarkoidozę lemia ne vienas skirtingas veiksnys. Vis dėlto ligai būdingas imuninis atsakas, lemiantis granuliomų formavimąsi, rodo, kad ir skirtingai pasireiškianti liga turi tų pačių savybių. Jau yra nustatyta genų, susijusių su sarkoidozės atsiradimu, taip pat pastebėta, kad skirtingos genų variacijos lemia skirtingą ligos raišką. Ankstesniais tyrimais buvo nustatyta, kad su sarkoidoze yra susiję HLA genai, o jų rezultatai atsikartojo keliuose kohortiniuose tyrimuose. Aukštos specializacijos centrai jau rado, kaip panaudoti šiuos atradimus siekiant geresnės ligos kontrolės. Svarbu, kad šiuo aspektu ateityje būtų toliau plėtojami tyrimai šiuo aspektu, ypač siekiant išsiaiškinti genų ir aplinkos bei genų tarpusavio sąveikas, kurios gali turėti įtakos sarkoidozės klinikai.

ĮVADAS

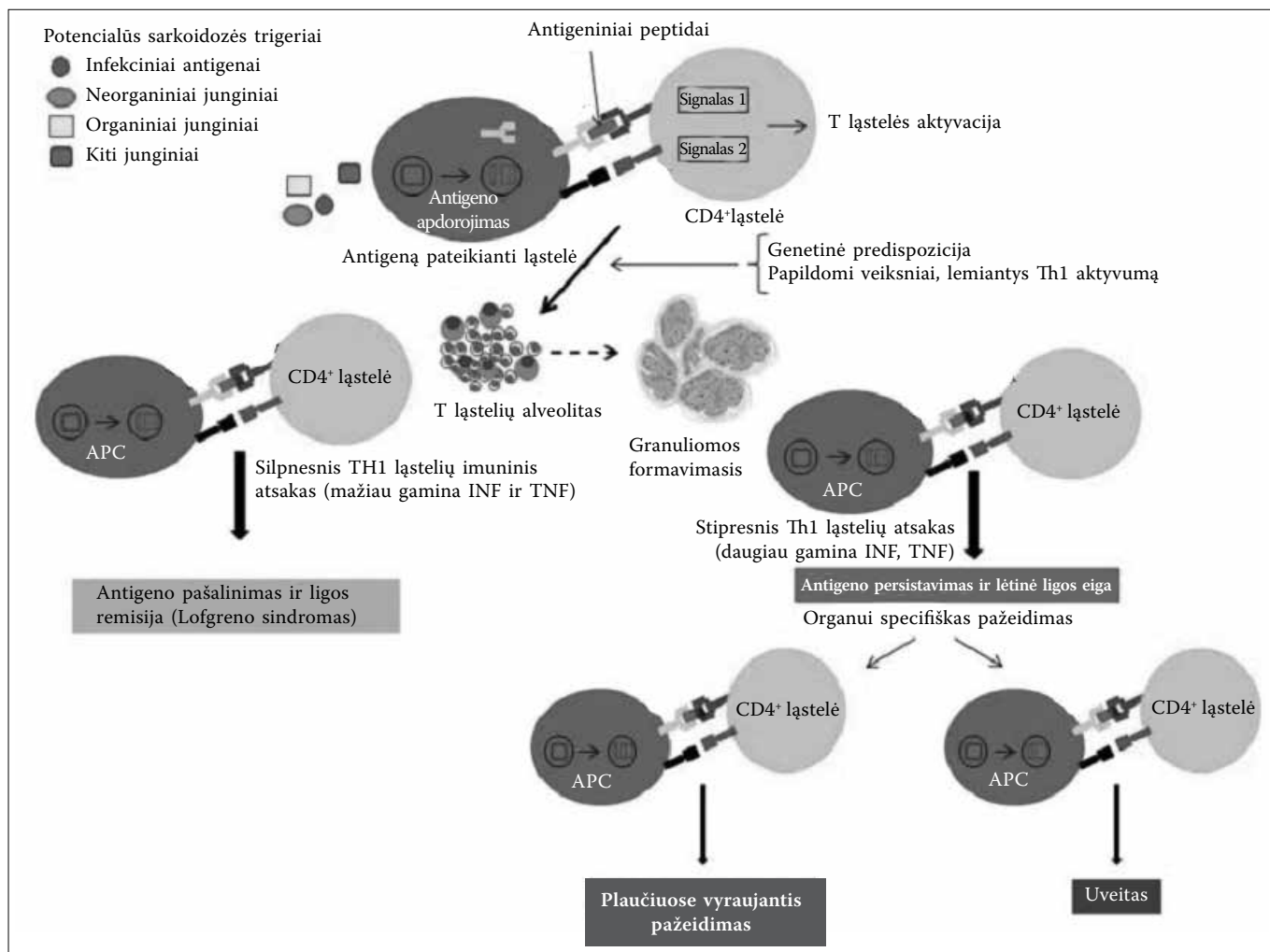
Sarkoidozė – tai nežinomos kilmės lėtinė uždegimo liga, kuri pasireiškia granuliomų be kazeozinės nekrozės formavimuisi paveiktuose organuose. Iš pradžių sarkoidozė laikyta odos liga, bet dabar žinoma, kad ji gali paveikti bet kurį organą, o plaučių pažeidimas nustatomas visada. Manoma, kad esminis patofiziologinis mechanizmas – tai nenormalus imuninis atsakas į aplinkos ar mikroorganizmų antigenus esant genetinei predispozicijai. Sarkoidozė gali pasireikšti gerybine besimptomė eiga ar sunkia, kai pažeisti organai praranda savo funkcijas. Staiga prasidėjęs karščiavimas, abipusė plaučių vartų limfadenopatija ir mazginė eritema su kulkšnies sąnario uždegimu ar be jo leidžia prognozuoti palankesnę ligos eigą.

Genų svarbą ligai vystytis rodo tai, jog tarp monozigotinių dvynių ligos konkordantiškumas dažnesnis nei tarp dizigotinių; 5–16 proc. pacientų turi sergančių šeimos narių; yra esminių ligos raiškos ir klinikinių ypatybių skirtumų tarp geografinių zonų ir rasų. Sarkoidozę lemia ne vienas genas ar imuninio atsako defektas. Egzistuoja daugybė genų, kurių pavienių įtaka yra gana maža, ir tik keli genai, kurių įtaka yra ženkli. Genai galimai lemia ligos eigą ir prognozę.

Paprastai genetinės sarkoidozės studijos remiasi kandidatinio geno atvejo ir kontrolės tyrimais. Kandidatinis genas yra nustatomas remiantis esamomis biologinėmis hipotezėmis ir tada tiriamas jo pasireiškimas ligonių ir sveikų asmenų grupėse. Tačiau, jei neaišku, kokie pagrindiniai defektai lemia ligą, minėtas tyrimo metodas genetinės ligos prigimties gali neatskleisti. Vis dėlto šiuo metodu yra atrasta nemažai sąsajų, daugiausia su aleliais, esančiais HLA regione.

HLA I KLASĖS ANTIGENŲ SVARBA

Paprastai studijose, kuriose tiriamas HLA (žmogaus leukocitų antigenas) genų ryšys su sarkoidoze, daugiausia dėmesio skiriama I klasės HLA (HLA-A, HLA-B, HLA-C). Šių studijų rezultatai labai varijuoja ir net yra priešaringi – priklauso nuo to, kokia kohorta ar etninė populiacija yra tiriama. Tačiau HLA-B7 ir B8 visada rodo didesnę ligos riziką. Tęsiant tyrimus pastebėta, kad HLA-B8/DR3 yra unikalus kaukaziečių haplotipas. Tai gali reikšti, kad I klasės HLA genų ryšys su sarkoidoze gali būti nulemtas genų sankibos su II klasės tipais nepusiausvyrumo (t. y. genų



Pav. Sarkoidozės patogenezė

Sarkoidozės išsivystymą daugiausia lemia Th1 ląstelių imuninis atsakas. Th1 ląstelės suaktyvėja po antigeno pateikimo iš makrofagų ar dendritinių ląstelių. Prieš tai antigenas endosomose ar lizosomose yra suvirškinamas iki mažesnių fragmentų, o šie pernešami ant MHC molekulių (pagrindinio audinio suderinamumo komplekso). Tada MHC molekulė prisijungia prie TCR (T ląstelių receptorių), ir kyla signalas 1. Kad suaktyvėtų T ląstelės, dar reikia kostimuliacinių molekulių, kaip antai CD28, kurios jungiasi su CD80 ir CD86, esančių ant APC (signalas 2). T ląstelės toliau koordinuoja imuninį atsaką siekdamas pašalinti antigeną ar jį izoliuoti skatindamos granuliomų formavimąsi. Įvairūs veiksniai, kaip antai HLA ir ne HLA aleliai, gali alteruoti šį procesą. HLA-DRB1*0301 ir DRB3*0101, manoma, lemia, kad imuninis atsakas visiškai pašalina antigenus, ir liga pasiekia remisiją. Esant HLA-DQB1*0602, -DRB1*12, -DRB1*14, sužadinas per didelį T ląstelių atsaką (didėja IFN- γ , TNF- α ir mažėja TGF- β). Tokiu atveju ima nuolat formuotis granulios, sintetinami profibroziniai citokinai, liga tampa lėtinės eigos. Granuliosa išnyks, persistuos ar didės, priklauso nuo daug veiksnių: apoptozės reguliacijos, Th17 ląstelių atsako ir kitų.

variantai, esantys arti vienas kito vienoje chromosomoje populiacijoje, pasireiškia dažniau nei tada, kai genai lokalizuoti toliau vienas nuo kito). Tačiau naujesnis Skandinavijoje atliktas tyrimas rodo, kad HLA-B7 ir B8 lemia didesnę riziką susirgti šia liga, nepaisant HLA II klasės tipų. Taigi I klasės HLA genai gali turėti daugiau įtakos, nei anksčiau manyta.

HLA II KLASĖS ANTIGENŲ SVARBA

Dabar manoma, kad HLA II klasės molekulės, esančios antigeną pateikiančių ląstelių paviršiuje, sutrikdo specifinių išorinių ar vidinių antigenų peptidų pateikimą. Tai lemia, kad CD4 T ląstelės, atpažinusios antigeno fragmentus, sužadina nenormalų uždegimo atsaką, o dėl to formuojasi granulios (pav.). Taigi, II klasės HLA genai galimai didina imlumą ligai.

Stipriausias ryšys nustatytas su II klasės HLA tipo DRB1 aleliais. Tačiau labai įvairus sankibos nepusiausvy-

rumas trukdo nusakyti, kurių genų įtaka ligai formuotis yra didžiausia, juolab, kad tame pačiame regione yra ir ne HLA genų, kurie atsakingi už imuninį atsaką. Pastebėta, kad skirtingoms etninėms grupėms būdingas tam tikras DRB1 alelių šabloniškumas: DRB1*01,04 mažina sarkoidozės riziką, o DRB*03,11,12,14,15 – didina. Įdomu, kad Amerikos afrikiečių grupėje stipriausias ryšis nustatomas su HLA-DQB1, o ne DRB1.

Daug vėlesnių tyrimų, kuriuose naudoti specifiskesni HLA tyrimo metodai ir griežtesni sarkoidozės ligos kriterijai, patvirtino esant ryšį su Lofgreno sindromu, kuris yra genetiškai kitokia sarkoidozės išraiška, nors ir kliniškai panaši. Grupuoti sergančius sarkoidoze su Lofgreno sindromu galima ne tik pagal skirtingą ligos raišką, bet ir pagal alelio DRB1*01 turėjimą. Pastebėta, kad ligos sveikimo stadija (kai sergama ne ilgiau kaip 2 metus) pasiekama 95 proc. atvejų, kai pacientas turi DRB1*03, ir 49 proc. –

kai neturi. Įdomu, kad ligos paūmėjimas sausio, balandžio ir gegužės mėnesiais pasitaiko tik tiems pacientams, kurie turi DRB1*03. Tad gali būti, kad Lofgreno sindromui įtaką daro sezoniniai antigenai. Pats mechanizmas, kaip DRB1*03 veikia sarkoidozę, nėra žinomas, tačiau pastebėta, kad šių ligonių TH1 ląstelių atsakas būna silpnesnis, o IFN gama ir TNF alfa kiekis mažesnis.

Kiti genų aleliai (ne HLA) taip pat turi didelės įtakos Lofgreno sindromui išsivystyti. Tam tikros geno CCR2 (CC chemokino receptorių 2) polimorfinių alelių kombinacijos didina Lofgreno sindromo riziką nepaisant to, yra DRB1*03 ar ne. Tai buvo nustatyta dviejose nepriklausomose populiacijose, tačiau vokiečių atvejo ir kontrolės tyrime toks rezultatas negautas. Tyrimų duomenimis, imlumą sindromui didina genas, esantis toje pačioje chromosomoje netoli CCR2. Kodėl rezultatai tokie prieštaringi, neaišku: tai galėjo lemti nevienodi (netikslūs) atvejų aprašymai, skirtumai dėl etniškumo ar kitos priežastys.

Dar nustatyta, kad Lofgreno sindromas stipriai susijęs su audinių suderinamumo komplekso (MHC2TA) geno polimorfizmu (lemiančiu MHC molekulės raišką). Ryšys būdingas, nepaisant to, yra DRB1*03 ar ne. Dėl to manoma, kad Lofgreno sindromo kilmė kitokia nei pačios sarkoidozės.

Siekiant išsiaiškinti, ar studijų duomenų nesuderinamumas buvo nulemtas etninių ypatumų, ištirtos trys nepriklausomos pacientų imtys (iš Jungtinės Karalystės, Nyderlandų ir Japonijos). Kaip ir tikėtasi, jose sarkoidozės išraiška labai skyrėsi, o HLA ryšiai su liga buvo panašūs, kaip ir studijose su specifine etnine grupe: DRB1*01 susijęs su mažesne rizika, DRB1*12 ir DRB1*1401/2 – su didesne rizika (dominuojant plaučių pažeidimui), o DRB1*0803 lemia didesnę riziką tik Japonijos populiacijai (ypač esant sarkoidozės kilmės uveitui). DRB*0301 ir DQB1*0201 sukuria apsaugą nuo ligos britų populiacijoje, bet atvirkščiai veikia japonų populiaciją. Kitoje studijoje nustatytas ryšys tarp HLA-DRB1*04 kaukazičių populiacijoje ir sarkoidozės su Herfordto sindromu (uveito, galvinių nervų paralyžiaus, seilių liaukų padidėjimu ir karščiavimu derinys).

GENOMO SKENAVIMAS

Per pastaruosius metus genomo ryšių studijos (angl. *genome wide association study*, GWAS) sukėlė revoliuciją žmogaus genetikos tyrime ir atskleidė daug genomo vietų, kurios lemia imlumą sudėtingoms ligoms. Vienoje ankstesnėje studijoje tiriant sergančius sibsus iš 55 šeimų buvo ieškoma polimorfizmo MHC koduojamame regione ir šalia jo. Neparametriniu kriterijumi apskaičiuotas reikšmingas ryšys su 3 klasės genų grupės lokusu D6S1666. Studijos autoriai gavo panašius rezultatus naudodami mikrosatelitinius žymenis. Kiti autoriai Amerikos afriekiečių populiacijoje nustatė ryšį su D5S2500. Apibendrinus išsiaiškinta, kad aleliai chromosomoje 5p15.2 didina ligos riziką, 5q11.2 – mažina.

Išsamesniu sekvenavimu MHC regione nustatytas naujo tipo patologiją sukeliantis variantas: ydingas splaisingas penktame egzone, gene koduojančiame panašų į butirofiliną baltymą (BTNL2). Manoma, kad šis baltymas neigiamai veikia kostimuliacinius receptorių. Jo struktūra turi panašumų į CD80 ir CD86 molekules. Defektuotas BTNL2 gali lemti per didelį T limfocitų aktyvumą, o tai tikėtų sarkoidozės patofiziologijai. Įdomu, kad šis pakitimas randamas nepaisant HLA II klasės alelių, nors esama ryškaus sankibos su HLA-DRB1 nepusiausvyrumo. Tačiau vieno BTNL2 varianto, rs2076530 A, tiriant tokias uždegimo ligas kaip opinis kolitas, išsėtinė sklerozė, pirmo tipo cukrinis diabetas, reumatoidinis artritas, sarkoidozė ir kitos, pasireiškimas yra priklausomas nuo HTL-DRB1 alelių buvimo. Vėlgi, kai svarbūs genai yra vienas šalia kito, sunku nusakyti priežastingumo ryšius, tad reikalingi išsamesni HLA tyrimai.

Vienas pirmųjų GWAS tyrimų, kuriame atlikta pilna genomo paieška, naudoti 440 000 vieno nukleotido polimorfizmai kaip žymekliai (angl. *Single nucleotide polymorphism SNP*). Tiriant vokiečių populiaciją (499 ligonių ir 490 sveikų), stipriausias ryšis nustatytas su aneksino 1 genu (ANXA11) chromosomoje 10q22.3. Tokie patys rezultatai ir kitų nepriklausomų studijų, kuriose imtys sudarytos iš kitų Europos šalių, Afrikos, ir Amerikos sergančių gyventojų. ANXA11 genas atsakingas už kalcio kanalų reguliavimą, ląstelių vezikulių judėjimą, apoptozę. Patvirtinta, kad jis dalyvauja kai kurių autoimuninių ligų patogenezėje (kaip reumatoidinis artritas) lemdamas didesnę antikūnų skaičių. Koks jo vaidmuo sarkoidozės patogenezėje, nėra tiksliai žinoma. Manoma, kad nenormalus ANXA11 veikimas gali sutrikdyti apoptozę ir kartu apoptavusių ir sveikų imuninių ląstelių pusiausvyrą.

Ieškant lemiamų ryšių genome, susijusių su sarkoidoze, naudojant SNP žymenis, nustatytas ne vienas stiprus ryšys įvairiose studijose. Tokie ryšiai nustatyti chromosomose 8p12, 5p13, 5q31, 12p13.31, 9q33.1, 6p12.1. Vienoje GWAS studijoje naudota 1,3 mln. žymenų ir rastas naujas lokusas 11q13.1 chromosomoje trijose skirtingose Europos populiacijose. Išsamesnė analizė rado, kad šiame lokuse padidėjusį imlumą ligai galėtų lemti genas CCDC88B, nors tikslus jo vaidmuo sarkoidozei vystytis dar nežinomas. Kol kas nežinoma, ar ne europiečių populiacijose irgi būtų toks ryšys. Tačiau jau aišku, kad jis skatina Krono ligą, pirminę biliarinę cirozę, psoriazę. Kitoje naujoje studijoje naudota 6 mln. žymenų, ir, be jau minėtųjų, atrastas naujas lokusas NOTCH4. NOTCH baltymų šeima koduoja baltymus, kurie kontroliuoja ląstelės diferenciaciją ir T ląstelių atsaką. Šioje pačioje studijoje nustatyta, kad įvairių šalių populiacijose šie ryšiai irgi yra skirtingi.

APIBENDRINIMAS

Šiuolaikinės žinios apie sarkoidozę leidžia manyti, kad esama ne vieno genetinio trigerio. Antigenus CD4 T ląstelėms perduoda HLA klasės molekulės. Kadangi antigenai perduodami peptidų forma, toliau turėtų būti siekiama išsiaiškinti, kokie tie peptidai. Nauji tyrimo metodai jau po truputį atskleidžia, kokius peptidus suriša HLA molekulės. Kitas tyrimų kelias – ieškoti aplinkos veiksnių ir jų poveikio mechanizmų sarkoidoze sergančių asmenų organizme. Tai galėtų pagerinti ligos suvokimą ir padėti atrasti veiksmingesnius gydymo metodus, idealiau – individualizuotus, nes liga pasireiškia daugybe formų.

GENETIC AND IMMUNE DETERMINANTS OF SARCOIDOSIS

DANIELIUS SERAPINAS, MARIUS ŠUKYS
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
ACADEMY OF MEDICINE LUHS

Keywords: sarcoidosis, genes, immune system.

Summary. Sarcoidosis is a heterogeneous inflammatory disease of unknown etiology that may affect any organ, although intrathoracic engagement is almost universal. Sarcoidosis may present rather dramatically as an acute disease, which usually resolves either spontaneously or with treatment, while other patients have an insidious onset and a chronic/progressive disease course. The different clinical phenotypes have led to the suggestion that sarcoidosis may consist of several separate entities. Yet, the characteristic immune response eventually leading to granuloma formation indicates that a number of features are common to all subgroups of the disease. Through a classical candidate gene spectrum, several genes of importance for sarcoidosis have been identified, and in some cases such gene variants associate with distinct clinical phenotypes.

LITERATŪRA

- Paolo Spagnolo, Johan Grunewald. Recent advances in the genetics of sarcoidosis. *J Med Genet* 2013;50:290–297.
- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, du Bois R, Eklund A, Kitaichi M, Lynch J, Rizzato G, Rose C, Selroos O, Semenzato G, Sharma OP. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16:149–73.
- Spagnolo P, Luppi F, Roversi P, Cerri S, Fabbri LM, Richeldi L. Sarcoidosis: challenging diagnostic aspects of an old disease. *Am J Med* 2012;125:118–25.
- Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, Terrin ML, Weinberger SE, Moller DR, McLennan G, Hunninghake G, DePalo L, Baughman RP, Iannuzzi MC, Judson MA, Knatterud GL, Thompson BW, Teirstein AS, Yeager H Jr, Johns CJ, Rabin DL, Rybicki BA, R; Cherniack ACCESS Research Group. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1324–30.
- Grunewald J. HLA associations and Löfgren's syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2012;8:55–62.
- Familial associations in sarcoidosis. A report to the Research Committee of the British Thoracic and Tuberculosis Association. *Tubercle* 1973;54:87–98.
- Sverrild A, Backer V, Kyvik KO, Kaprio J, Milman N, Svendsen CB, Thomsen SF. Heredity in sarcoidosis: a registry-based twin study. *Thorax* 2008;63:894–6.
- Rybicki BA, Kirkey KL, Major M, Maliarik MJ, Popovich J Jr, Chase GA, Iannuzzi MC. Familial risk ratio of sarcoidosis in African-American sibs and parents. *Am J Epidemiol* 2001;153:188–93.
- Hosoda Y, Yamaguchi M, Hiraga Y. Global epidemiology of sarcoidosis. What story do prevalence and incidence tell us? *Clin Chest Med* 1997;18:681–94.
- Grunewald J. Role of genetics in susceptibility and outcome of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:380–9.
- Hirschhorn JN, Daly MJ. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nat Rev Genet* 2005;6:95–108.
- Spagnolo P, du Bois RM. Genetics of sarcoidosis. *Clin Dermatol* 2007;25:242–9.
- McIntyre JA, McKee KT, Landholt CB, Mercurio S, Lin I. Increased HLA-B7

- antigen frequency in South Carolina blacks in association with sarcoidosis. *Transplant Proc* 1997; 9:173–6.
- Smith MJ, Turton CW, Mitchell DN, Turner-Warwick M, Morris LM, Lawler SD. Association of HLA B8 with spontaneous resolution in sarcoidosis. *Thorax* 1981;36:296–8.
- Hedfors E, Lindstrom F. HLA-B8/DR3 in sarcoidosis. Correlation to acute onset disease with arthritis. *Tissue Antigens* 1983;22:200–3.
- Gardner J, Kennedy HG, Hamblin A, Jones E. HLA associations in sarcoidosis: a study of two ethnic groups. *Thorax* 1984; 39:19–22.
- Krause A, Goebel KM. Class II MHC antigen (HLA-DR3) predisposes to sarcoid arthritis. *J Clin Lab Immunol* 1987;24:25–7.
- Grunewald J, Eklund A, Olerup O. Human leukocyte antigen class I alleles and the disease course in sarcoidosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:696–702.
- Spagnolo P, Richeldi L, du Bois RM. Environmental triggers and susceptibility factors in idiopathic granulomatous diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29:610–19.
- Moller DR, Chen ES. Genetic basis of remitting sarcoidosis: triumph of the trimolecular complex? *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;27:391–5.
- Noor A, Knox KS. Immunopathogenesis of sarcoidosis. *Clin Dermatol* 2007;25:250–8.
- Wahlstrom J, Katchar K, Wigzell H, Olerup O, Eklund A, Grunewald J. Analysis of intracellular cytokines in CD4+ and CD8+ lung and blood T cells in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:115–21.
- Ziegenhagen MW, Benner UK, Zissel G, Zabel P, Schlaak M, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis: TNF-alpha release from alveolar macrophages and serum level of sIL-2R are prognostic markers. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1586–92.
- Grunewald J, Janson CH, Eklund A, Ohrn M, Olerup O, Persson U, Wigzell H. Restricted V alpha 2.3 gene usage by CD4+ T lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid from sarcoidosis patients correlates with HLA-DR3. *Eur J Immunol* 1992;22:129–35.
- Moller DR, Konishi K, Kirby M, Balbi B, Crystal RG. Bias toward use of a specific T cell receptor beta-chain variable region in a subgroup of individuals with sarcoidosis. *J Clin Invest* 1988;82:1183–91.
- Forman JD, Klein JT, Silver RF, Liu MC, Greenlee BM, Moller DR. Selective activation and accumulation of oligoclonal V beta-specific T cells in active pulmonary sarcoidosis. *J Clin Invest* 1994;94:1533–42.
- Grutters JC, Sato H, Welsh KI, du Bois RM. The importance of sarcoidosis genotype to lung phenotype. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;29:S59–62.
- Iannuzzi MC, Maliarik MJ, Poisson LM, Rybicki BA. Sarcoidosis susceptibility and resistance HLA-DQB1 alleles in African Americans. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1225–31.
- Iannuzzi MC, Rybicki BA. Genetics of sarcoidosis: candidate genes and genome scans. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:108–16.
- Müller-Quernheim J, Schürmann M, Hofmann S, Gaede KI, Fischer A, Prasse A, Zissel G, Schreiber S. *Clin Chest Med* 2008;29:391–414.
- Löfgren S, Lundback H. The bilateral hilar lymphoma syndrome; a study of the relation to tuberculosis and sarcoidosis in 212 cases. *Acta Med Scand* 1952;142:265–73.
- Grunewald J, Eklund A. Löfgren's syndrome. Human Leukocyte Antigen strongly influences the disease course. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:307–12.
- Idali F, Wikén M, Wahlström J, Mellstedt H, Eklund A, Rabbani H, Grunewald J. Reduced Th1 response in the lungs of HLA-DRB1*0301 patients with pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2006;27:451–9.
- Spagnolo P, Renzoni EA, Wells AU, Sato H, Grutters JC, Sestini P, Abdallah A, Gramiccioni E, Ruven HJ, du Bois RM, Welsh KI. C-C chemokine receptor 2 and sarcoidosis: association with Löfgren's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;68:1162–6.
- Spagnolo P, Sato H, Grunewald J, Brynedal B, Hillert J, Mañá J, Wells AU, Eklund A, Welsh KI, du Bois RM. A common haplotype of the C-C chemokine receptor 2 gene and HLA-DRB1*0301 are independent genetic risk factors for Löfgren's syndrome. *J Intern Med* 2008;264:433–41.
- Valentonyte R, Hampe J, Croucher PJ, Müller-Quernheim J, Schwinger E, Schreiber S, Schürmann M. Study of C-C chemokine receptor 2 alleles in sarcoidosis, with emphasis on family-based analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1136–41.
- Grunewald J, Idali F, Kockum I, Seddighzadeh M, Nisell M, Eklund A, Padyukov L. MHC class II transactivator gene polymorphism in sarcoidosis: specific associations with Löfgren's syndrome. *Tissue Antigens* 2010 76:96–101.
- Sato H, Woodhead FA, Ahmad T, Grutters JC, Spagnolo P, van den Bosch JM, Maier LA, Newman LS, Nagai S, Izumi T, Wells AU, du Bois RM, Welsh KI. Sarcoidosis HLA class II genotyping distinguishes differences of clinical phenotype across ethnic groups. *Hum Mol Genet* 2010;19:4100–11.
- Spagnolo P, Sato H, Marshall SE, Antoniou KM, Ahmad T, Wells AU, Ahmad MA, Lightman S, du Bois RM, Welsh KI. Association between heat shock protein 70/ Hom genetic polymorphisms and uveitis in patients with sarcoidosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:3019–25.
- Rossman MD, Thompson B, Frederick M, Maliarik M, Iannuzzi MC, Rybicki BA, Pandey JP, Newman LS, Magira E, Beznik-Cizman B, Monos D; ACCESS Group. HLA-DRB1*1101: a significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites. *Am J Hum Genet* 2003;73:720–35.
- Darlington P, Tallstedt L, Padyukov L, Kockum I, Cederlund K, Eklund A, Grunewald J. 2011. HLA-DRB1* alleles and symptoms associated with Heerfordt's syndrome in Sarcoidosis. *Eur Respir J* 2011;38:1151–7.
- Hindorf LA, Sethupathy P, Junkins HA, Ramos EM, Mehta JP, Collins FS, Manolio TA. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:9362–7

Wnt signalinio kelio reikšmė astmos patogenezėi

Andrius Januškevičius, Kęstutis Malakauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: Wnt, astma, kvėpavimo takai, bronchų lygieji raumenys, β kateninas.

Santrauka. Wnt signalinis kelias – tai organizmo išskiriamų glikoproteinų reguliuojamas kelias, galintis veikti genų transkripciją, citoplazmos pakitimus, viduląstelines Ca^{2+} jonų saugyklas. Reguluodamas ląstelinius procesus, nuo embriono vystymosi iki ląstelių apoptozės, Wnt signalinis kelias garantuoja tinkamą organizmo veiklą ląstelių lygmeniu. Wnt signalinis kelias yra svarbus normaliam plaučių vystymuisi bei daugelio plaučių ligų patogenezėje. Sergant astma, nustatoma padidėjusi Wnt ligandų bei transformuojančių augimo faktorių $\beta 1$ raiška, sukianti kvėpavimo takų remodeliaciją. Šiame straipsnyje apžvelgiama Wnt signalinio kelio įtaka plaučių ligų, ypač astmos, vystymuisi, įrodant Wnt, kaip tyrimo objekto, svarbą.

WNT SAMPRATA

Wnt (*Wingless/integrase-1*) – tai signalinių baltymų šeima, sudaryta iš 19 skirtingų izoformų hidrofobinių glikobaltymų, randamų žmogaus organizme [1]. Wnt gali aktyvinti du signalinius kelius: kanoninį ir nekanoninį. Šie signaliniai keliai reguliuoja įvairius ląstelinius procesus: embriono vystymąsi, ląstelių žūtį, proliferaciją, ląstelių migraciją, gali slopinti naviko augimą bei dalyvauti onkogenezeje [2].

Kanoninis – tai standartinis nuo β katenino priklausantis kelias, kuriame Wnt signalai sukelia genų transkripciją [1]. β kateninas yra transkripcijos koaktyvatorius, kurio kiekį ląstelėje reguliuoja β katenino destrukcijos kompleksas. Jeigu Wnt reguliuojami signaliniai keliai yra neaktyvūs, šis kompleksas palaiko mažą β katenino kiekį, jį fosforilindamas ir taip nukreipdamas proteolizei [3]. Nuo Wnt priklausomo signalinio kelio atveju WNT ligandai prisijungia prie septynių transmembraninių receptorių šeimos, vadinamos *Frizzled* (FZD) receptoriais, ir (ar) prie mažo tankio lipoproteino receptoriaus (LRP), susijusio su baltymais 5 ir 6 [4]. Suaktyvinti receptoriai perduoda signalą į ląstelės vidų per DVL baltymus [5]. DVL baltymų aktyvacija kartu su LRP5/6 fosforiliniu sukelia destrukcijos komplekso inaktyvaciją arba suirimą – taip sudaromos sąlygos β kateninui kauptis citoplazmoje ir patekti į branduolį. Transkripcijos koaktyvatorius β kateninas jungiasi su

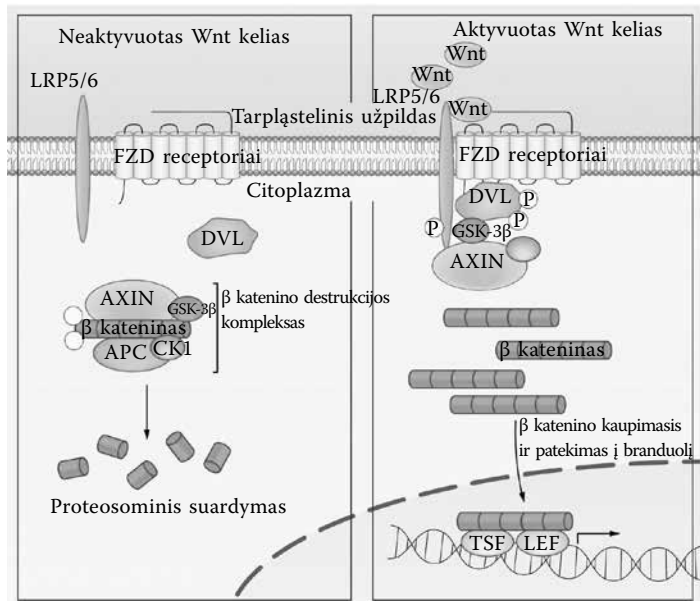
TCF/LEF transkripcijos faktorių šeima ir taip sužadi- na genų transkripciją [6]. Standartinio nuo β katenino priklausomo signalinio kelio schema pavaizduota 1 paveiksle.

Nekanoninis – tai nestandartinis Wnt signalinis kelias, kai netvarkingi DVL (angl. *dishevelled*) baltymai gali suaktyvinti atskirus signalinius kelius, nesusijusius su genų transkripcija, o reguliuoja citoplazmos pakitimus apimant aksino citoskeletą ir viduląstelines kalcio saugyklas [7]. Šiems keliams β kateninas įtakos neturi, tačiau dažnai jie priklausomi nuo c-Jun-N-terminal kinazės (JNK) suaktyvėjimo ir nuo Ca^{2+} jonų, kurie suaktyvina kalciumi jautrius fermentus [8]. Nestandartinio Wnt signalinio veikimo principas pavaizduotas 2 paveiksle.

WNT SIGNALINIS KELIAS IR SENĖJIMAS

Senstant mažėja bendra audinio masė, kapiliarų skaičius, sunkiau formuojasi naujos alveolės. Dėl šių priežasčių ir bendro raumenų silpnėjimo plaučių talpa tampa mažesnė net ir sveikų žmonių [9, 10]. Senėjimo procesai skatina plaučių audinio fibrozę bei navikų formavimąsi. Vyresnio amžiaus žmonės dažnai serga kvėpavimo takų infekcijomis, o jos palaiko nuolatinį plaučių audinio pažeidimą. Tai lemia ženklus alveolių epitelinių ląstelių struktūros, funkcijos ir genų raiškos pakitimus ir toliau – lėtines plaučių ligas [11].

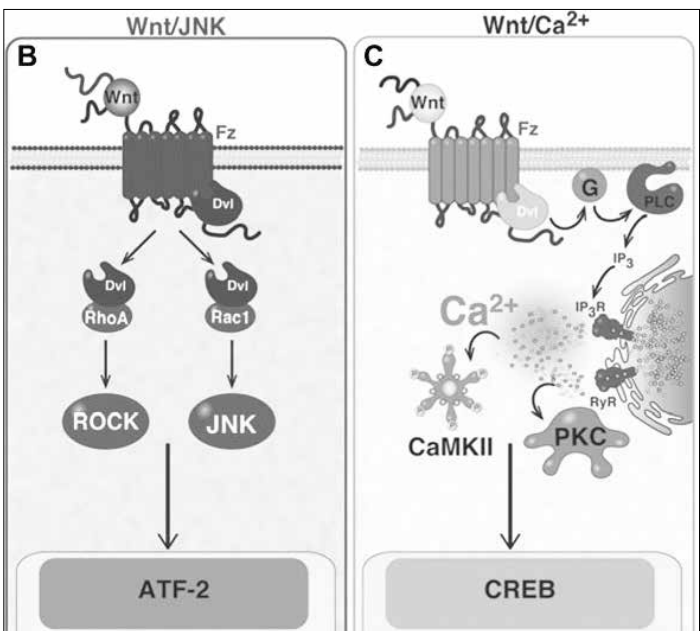
Distalinių plaučių kamieninės ląstelės, II tipo alveolių



1 pav. Standartinis Wnt signalinis kelias

LRP5/6 – mažo tankio lipoproteino receptoriai, susijęs su baltymais 5 ir 6; GSK-3β – gliukogeno sintazės kinazė 3β; APC – adenomatozino polipazė coli; CK1 – kazeino kinazė 1; TCF – T ląstelių faktorius; LEF – leukemiją skatinantis faktorius.

Kumawat K, Koopmans T, Gosens R. „β-catenin as a regulator and therapeutic target for asthmatic airway remodeling“. *Informa healthcare*. 2014; Vol. 18, No. 9, Pages 1023-1034.



2 pav. Nestandartinis Wnt signalinis kelias

Fz (FZD) – Frizzled receptorių šeima; DVL – netvarkingi (angl. dishevelled) baltymai; G – heterotrimeriniai G baltymai; PLC – fosfolipazė C; IP3 – inozitolio trifosfazė; Rac – Ras šeimos C3 botulino toksino substratas; Rho – GTPazė A; JNK-c-Jun-N-terminal kinazė; ROCK – GTPazės kinazė; PKC – baltymų kinazė C; CaMKII – su kalciumu susijusi baltymų kinazė II; CREB – transkripcijos faktorius, cAMP – elementus jungiantis baltymas; ATF-2 – aktyvuojantis transkripcijos faktorius 2.

http://www.frontiersin.org/files/Articles/57020/fncel-07-00224-HTML/image_m/fncel-07-00224-g001.jpg

ląstelės (ATII ląstelės), yra atsakingos už dujų apytakos atkūrimą. Paviršiaus baltymų gamyba ir ATII ląstelių išlikimas priklauso nuo lipofibroblastų – peroksisomų proliferatorių, suaktyvinamų receptoriaus gama (PPAR-γ), priklausančių specifiniam plaučių audinio ląstelių tipui. PPARγ kiekis yra reguliuojamas Wnt molekulių (kanoninio Wnt signalinio kelio), todėl pokyčiai Wnt mikroaplinkoje glaudžiai kontroliuojami – taip išlaikomi distaliniai plaučiai [12]. Išgrynintų epitelinių ir neepitelinių ląstelių realaus laiko PGR analizė atskleidė, kad senstant plaučiuose PPAR-γ kiekis sumažėja, o jį reguliuoja Wnt4 ligandas tarpininkaujant β kateninui. Senstant plaučiuose padaugėja Wnt4 ir Wnt5a, kurie savo ruožtu didina miofibroblastų tipo diferenciaciją [13].

Žinoma, kad senstant mažėja Klotho (β gliukoronidazės) baltymo kiekis organizme [14]. Klotho – tai Wnt išskiriamas antagonistas, gebantis jungtis su Wnt1, 3, 4 ir 5a. Per daug aktyvus Wnt signalinis kelias, nesant šio inhibitoriaus, lemia audiniui priklausančių kamieninių ląstelių ankstyvos senatvės fenotipo būseną, sąlygojančią silpną regeneraciją ir kamieninių ląstelių išsekimą [15].

Buvo nustatyta, kad evoliuciškai svarbūs ne tik atskiri pagrindiniai ląstelių signaliniai keliai, bet ir tarpusavyje susijęs jų veikimas ir signalo integracija. Produkti vi sąveika per signalo perdavimo tinklą lemia sėkmingą embriono organogenezę ir postnatalinio audinio atsistatymą organizmui subrendus. Senatvinė patologija yra susijusi būtent su sutrikusia pagrindinių signalo kelių – WNT, Notch, TGF-β, RTK-RAS ir Hh – sąveika [16].

WNT SIGNALINIS KELIAS IR LIGŲ PATOGENEZĖ

Wnt signalinis kelias yra svarbus daugelio ligų patogenezėje. Vėžio atvejais, ypač jam progresuojant, nustatoma sutrikusi Wnt kelio aktyvacija [1]. Randama β katenino mutacijų, kurios blokuoja GSK3 skatinamą jo fosforilinimą Ser33, Ser37 ir Thr41 pozicijose [17]. Sergant kolorektaline karcinoma, nustatoma nepaveldimų APC (angl. *Adenomatous polyposis coli*) geno mutacijų, lemiančių priešlaikinį jo sutrumpėjimą. Šios geno sekos trumpėjimo mutacijos sutrikdo APC jungimąsi prie aksino bei β katenino, o to pasekmė – sutrikusi β katenino degradacijos komplekso veikla [18]. Nustatyta, kad sergant krūties vėžiu būna padidėjusi Wnt išskiriamų ligandų raiška (autokriniškas signalų perdavimas) arba sumažėjusi tirpių Wnt inhibitorių, kaip antai WIF1 ir sFRP1, raiška [19]. Sergant plaučių vėžiu, nustatomas sutrikęs Wnt kelio aktyvinimas, kurį gali sąlygoti autokriniškas Wnt signalo perdavimas, per didelę teigiamų Wnt tarpininkų ar nuslopinta Wnt antagonistų raiška [20]. Kasos karcinomos atvejais būna padidėjęs β katenino kiekis [21], taip pat ir HSPG (heparano sulfato proteoglikano, Wnt signalinio kelio reguliatoriaus) raiška [22]. Tuo tarpu sergant inkstų vėžiu nustatomas

WNT REIKŠMĖ FORMUOJANTIS PLAUČIAMS IR SERGANT PLAUČIŲ LIGOMIS

Wnt signalinis kelias reguliuoja ląstelių diferenciaciją ankstyvosios embriogenezės laikotarpiu vystantis plaučiams [24]. Kiekvienos rūšies ląstelės gali ekspresuoti jai specifiškus Wnt ligandus. Wnt2 randama mezenchimoje, Wnt7b – epiteliniame audinyje, Wnt11 bei Wnt5a – abiejuose audiniuose [25]. Wnt7b yra reguliuojamas skydliaukės transkripcijos faktorius-1, kuris yra svarbus alveolių epitelinio audinio diferenciacijai [26]. Sumažėjusi Wnt5a raiška gali sąlygoti padidėjusią epitelinių ir mezenchiminių ląstelių proliferaciją, padidėjusį distalinį šakojimąsi, sustorėjusį intersticinį audinį [27]. Sumažėjus Wnt5a ligando kiekiui, padidėja raiška SHH (angl. *Sonic hedgehog*), griežtai reguliuojamo baltymo, įeinančio į plaučių šakojimosi morfogenezę [28]. Dėl įtakos plaučių audinių morfogenezei Wnt signalinio kelio pokyčiai gali lemti plaučių ligas.

Nustatyta, kad Wnt7b yra svarbus signalo tarpininkas sergant plaučių arterine hipertenzija. Be to, įrodyta, kad transgeniniai Wnt7b sutrikimai, kuriems esant pakinta pirmasis egzonas su LacZ-koduojančiu regionu (WNT7blacZ) sutrikdo mezenchimos audinio bei kraujagyslių augimą ir lemia perinatalinę mirtį dėl kvėpavimo sutrikimų [29].

Selman su kolegomis nustatė, kad plaučių fibrozės atveju būna padidėjusi Wnt2, Wnt5a genų, FZD7 ir FZD10 receptorių bei Wnt reguliatorių sFRP1 ir sFRP1 raiška [30]. Sergant plaučių vėžiu, pokyčių randama ne pagrindiniuose Wnt signalinio kelio genuose, pvz., APC ar β katenino, o Wnt ligandų genuose [31]. Sergant ne smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSCLC) nustatoma padidėjusi Wnt1 ir Wnt2 raiška, o Wnt7a raiška būna sumažėjusi [32, 33]. Palyginti su adenokarcinoma, esant suragėjusių ląstelių karcinomai, Wnt5a genų raiška būna padidėjusi [34]. Tai rodo, kad Wnt5a raiška yra atsakinga už agresyvias NSCLC formas.

Tyrimai rodo, kad sergant NSCLC Wnt1 ir Wnt2 genų slopinimas lemia vėžinių ląstelių opoptozę ir lėtesnį naviko augimą [49], o padidėjusi Wnt7a ir FZD9 raiška stabdo ląstelių transformaciją slopinant ląstelių augimą ir sukiant epitelinių ląstelių diferenciaciją *in vivo* ir *in vitro* [35]. Dar nustatyta, kad aktyvus Wnt signalinis kelias sergant NSCLC yra reguliuojamas per padidėjusią tarpląstelinio signalo nešiklio DVL raišką [36].

WNT REIKŠMĖ SERGANT ASTMA

Astma yra lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, kuriai būdingas padidėjęs bronchų reaktyvumas, pasikartojantys sutrikusio bronchų laidumo epizodai, pasireiškiantys veržimu krūtinėje, švokštimu, dusuliu ar kosuliu, išnykstantys savaime ar gydant [37].

Astma – tai kompleksinė liga, apimanti tiek genėtinius, tiek aplinkos veiksnius. Žmonių alerginės astmos sukeltos uždegimo reakcijos apima kvėpavimo takų epi-

telinio audinio bei įgytos ir įgimtos imuninių sistemų sąveiką, kuri lemia kvėpavimo takų struktūros pakitimus [38]. Labiausiai paplitusi yra atopinė astmos forma, kai yra genetinis polinkis į didesnę specifinių imunoglobulino (Ig) E klasės antikūnų gamybą, kvėpavimo takų reaktyvumą, uždegimo mediatorių gamybą, pirmo tipo T limfocitų pagalbininkų (Th1) ir Th2 limfocitų imuninio atsako pusiausvyrą [39]. Alergenai patekę į kvėpavimo takus, suaktyvėja Th2 limfocitai, skatinamas citokinų išsiskyrimas (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) ir eozinofilinis kvėpavimo takų uždegimas, suaktyvėja B limfocitai, gaminasi IgE klasės antikūnai, kurie, prisijungę prie putliųjų ląstelių, skatina tarpininkų gamybą bei išsiskyrimą ir sukelia nuolatinį kvėpavimo takų uždegimą [41–43].

Lėtinėms kvėpavimo takų uždegimo ligoms – astmai ir lėtinei obstrukcinei plaučių ligai – būdinga kvėpavimo takų remodeliacija su pakitusia tarpląstelinio užpildo struktūra [48]. Sergant astma, pakitusiuose kvėpavimo takuose vyrauja smarkiai heterogeninė aplinka, kurioje gausu citokinų, augimo faktorių ir uždegimo tarpininkų, galinčių suaktyvinti nuo β katenino priklausomus signalinius kelius [43]. Be to, suaktyvėja transformuojančio augimo faktoriaus- β 1 (TGF- β 1) raiška, o tai skatina kvėpavimo takų audinių remodeliaciją, sąlygojamą kvėpavimo takų lygiųjų raumenų ląstelių tarpląstelinio užpildo gamybos [48]. Kumawat su kolegomis nustatė, kad esant astmai dėl padidėjusio TGF- β 1 kiekio ženkliai padaugėja ir Wnt5a ligando, o tai gali būti tarpląstelinio užpildo baltymų dereguliacijos priežastis, sukianti kvėpavimo takų remodeliaciją [50]. Sergant astma, Wnt signalinis kelias aktyvinamas nuolat, dėl to ląstelių procesai, t. y. proliferacija, išgyvenamumas bei diferenciacija, tampa nekontroliuojami. Wnt signalinis kelias dalyvauja epitelinio audinio ląstelių virsme į mezenchimines, sąlygoja stipresnį raumeninio audinio susitraukimą, pakitusį bei padidėjusį tarpląstelinio užpildo kaupimąsi, o tai lemia kvėpavimo takų remodeliaciją [43].

Sergant astma, Wnt signalinio kelio sutrikimai yra siejami su kvėpavimo takų pogleivio liaukų hipertrofija ir hiperplazija [44], o β katenino aktyvumas yra svarbus tinkamam kvėpavimo takų epitelinių ir lygiųjų raumenų ląstelių vystymuisi ir diferenciacijai, kaip ir plaučių audinio regeneracijai ir atsikūrimui [45]. Nustatyti ne tik nuo β katenino priklausomo signalinio kelio veikimo pakitimai – tirtos ir sąsajos tarp Wnt signalinio kelio genų polimorfizmo (WISP-1 ir Wif-1) ir pablogėjusios plaučių funkcijos [46] bei reikšminga fibroblastų diferenciacijos į miofibroblastus įtaka tarpląstelinio užpildo kaupimuisi [47].

Tinkamas Wnt signalinio kelio veikimas svarbus organizmo ląstelių procesų valdymui. Vis daugėjant duomenų apie šio kelio sutrikimų įtaką ligų vystymuisi, darosi aktualu ištirti galimas šių sutrikimų priežastis. Padidėjusi Wnt ligandų raiška sergant astma yra svarbus tyrimo objektas tiriant kvėpavimo takų remodeliaciją.

IMPORTANCE OF WNT SIGNALING PATHWAY IN ASTHMA PATHOGENESIS

ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
ACADEMY OF MEDICINE LUHS

Keywords: Wnt, asthma, airway, bronchial smooth muscle, β -catenin.

Summary. Wnt signaling pathway – it is secreted glycoproteins regulative pathway, which can act to gene transcription, cytoplasmic changes, intracellular Ca^{2+} storages. Due to regulation of cellular processes, from embryonic development to apoptosis, Wnt signaling pathway maintain appropriate organism activity at cellular level. Wnt signaling pathway is important to normal lung development and various lung diseases pathogenesis. Asthmatic patients have increased Wnt ligands and transforming growth factors $\beta 1$ expression, which induce airway remodeling. In this review we demonstrate importance of Wnt signaling pathway in lung diseases, especially in asthma pathogenesis.

LITERATŪRA

- Saito-Diaz K, Chen TW, Wang X, Thorne CA, Wallace HA, Page-McCaw A, Lee E. The way Wnt works: components and mechanism. *Growth Factors*. 2013; 31, no. 1:1-31.
- Chien AJ, Conrad WH, Moon RT. A Wnt survival guide: from flies to human disease." *Journal of Investigative Dermatology*. 2009; 129, no. 7: 1614-1627.
- Kimelman, D ir Xu W. Beta-catenin destruction complex: insights and questions from a structural perspective. *Oncogene*. 2006; 25(57), 7482–7491.
- Yang-Snyder J, Miller JR, Brown JD, Lai CJ, ir Moon RT. A frizzled homolog functions in a vertebrate Wnt signaling pathway. *Curr Biol*. 1996; 6(10), 1302–1306.
- Gao, C., ir Chen, Y. G. (2010). Dishevelled: the hub of Wnt signaling. *Cell Signal* 22(5), 717–727.
- Baarsma HA, Königshoff M, Gosens R. The WNT signaling pathway from ligand secretion to gene transcription: molecular mechanisms and pharmacological targets. *Pharmacology & therapeutics*. 2013; 138, no. 1 : 66-83.
- Lai SL, Chien AJ, Moon RT. Wnt/Fz signaling and the cytoskeleton: Potential roles in tumorigenesis. *Cell Res*. 2009; 19:532–545.
- Angers S, Moon RT. Proximal events in Wnt signal transduction. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009; 10(7), 468–477.
- Topley K, Higgins N, Muza S, Criner G, Kelsen SG (1995) Comparison of diaphragm strength between healthy adult elderly and young men. *Am J Respir. Crit. Care Med*. 152, 677–682.
- Polkey MI, Harris ML, Hughes PD, Hamnegård CH, Lyons D, Green M, Moxham J. The contractile properties of the elderly human diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155, 1560–1564.
- Baarsma HA, Spanjer AI, Haitsma G, Engelbertink LH, Meurs H, Jonker MR, Timens W, Postma DS, Kerstjens HA, Gosens R. Activation of WNT/ β -catenin signaling in pulmonary fibroblasts by TGF- β , is increased in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS ONE* 2011; 6 (9), e25450.
- Talaber G, Kvell K, Varecza Z, Boldizsar F, Parnell SM, Jenkinson EJ, Anderson G, Berki T, Pongracz JE. Wnt-4 protects thymic epithelial cells against dexamethasone-induced senescence. *Rejuvenation Res*. 2011; 14, 241–248.
- Königshoff M, Eickelberg O. WNT signaling in lung disease: a failure or a regeneration signal? *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2010; 42, 21–31.
- Arking DE, Krebsova A, Macek M Sr, Macek M Jr, Arking A, Mian IS, Fried L, Hamosh A, Dey S, McIntosh I, Dietz HC. Association of human aging with a functional variant of klotho". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2002; 99 (2): 856–61.
- Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, Ohyama Y, Kurabayashi M, Kaname T, Kume E. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997; 390:45–51.
- Carlson ME, Silva HS, Conboy IM. Aging of signal transduction pathways, and pathology. *Experimental cell research*, 2008, 314.9: 1951-1961.
- Laurent-Puig P, Legoix P, Bluteau O, Belghiti J, Franco D, Binot F, Monges G, Thomas G, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Genetic alterations associated with hepatocellular carcinomas define distinct pathways of hepatocarcinogenesis. *Gastroenterology*. 2001; 120:1763–1773.
- Segditsas S, Tomlinson I. Colorectal cancer and genetic alterations in the Wnt pathway. *Oncogene*. 2006; 25:7531–7537.
- Ugolini F, Charafe-Jauffret E, Bardou VJ, Geneix J, Adelaide J, Labat-Moleur F, Penault-Llorca F, Longy M, Jacquemier J, Birnbaum D, Pebusque MJ. WNT pathway mammary carcinogenesis: Loss of expression of candidate tumor suppressor gene SFRP1 in most invasive carcinomas except of the medullary type. *Oncogene*. 2001; 20:5810–5817.
- Akiri G, Cherian MM, Vijayakumar S, Liu G, Bafico A, Aaronson SA. Wnt pathway aberrations including autocrine Wnt activation occur at high frequency in human non-small-cell lung carcinoma. *Oncogene*. 2009; 28:2163–2172.
- Zeng G, Germinaro M, Micsenyi A, Monga NK, Bell A, Sood A, Malhotra V, Sood N, Midda V, Monga DK, Kokkinakis DM, Monga SPS. Aberrant Wnt/ β -catenin signaling in pancreatic adenocarcinoma. *Neoplasia*. 2006; 8:279–289.
- Nawroth R, van Zante A, Cervantes S, McManus M, Hebrok M, Rosen SD. Extracellular sulfatases, elements of the Wnt signaling pathway, positively regulate growth and tumorigenicity of human pancreatic cancer cells. *PLoS One*. 2007; 2:e392.
- Awakura Y, Nakamura E, Ito N, Kamoto T, Ogawa O. Methylation-associated silencing of SFRP1 in renal cell carcinoma. *Oncol Rep*. 2008a; 20:1257–1263.
- Shannon JM, Hyatt BA. Epithelial-mesenchymal interactions in the developing lung. *Annu Rev Physiol* 2004;66:625– 645.
- Pongracz JE, Stockley RA. Wnt signalling in lung development and diseases. *Respir Res* 2006;7:15.
- Minoo P, Hamdan H, Bu D, Warburton D, Stepanik P, deLemos R. TTF-1 regulates lung epithelial morphogenesis. *Dev Biol*. 1995;172:694–8.
- Li C, Xiao J, Hormi K, Borok Z, Minoo P. Wnt5a participates in distal lung morphogenesis. *Dev Biol* 2002;248:68–81.
- Mucenski ML, Nation JM, Thitoff AR. Beta-catenin regulates differentiation of respiratory epithelial cells in vivo. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;289:L971–9.
- Shu W, Jiang YQ, Lu MM, Morrissey EE. WNT7b regulates mesenchymal proliferation and vascular development in the lung. *Development*. 2002;129:4831–4842.
- Selman M, Pardo A, Kaminski N. Idiopathic pulmonary fibrosis: aberrant recapitulation of developmental programs? *PLoS Med* 2008;5:e62.
- Ohgaki H, Kros JM, Okamoto Y, Gaspert A, Huang H, Kurrer MO. APC mutations are infrequent but present in human lung cancer. *Cancer Lett* 2004;207:197–203.
- He B, You L, Uematsu K, Xu Z, Lee AY, Matsangou M, McCormick F, Jablons DM. A monoclonal antibody against WNT-1 induces apoptosis in human cancer cells. *Neoplasia* 2004;6:7–14.
- Yiu L, He B, Xu Z, Uematsu K, Mazieres J, Mikami I, Reguart N, Moody TW, Kitajewski J, McCormick F. Inhibition of WNT-2– mediated signaling induces programmed cell death in non-small-cell lung cancer cells. *Oncogene*. 2004;23:6170–6174.
- Huang CL, Liu D, Nakano J, Ishikawa S, Kontani K, Yokomise H, Ueno M. WNT5a expression is associated with the tumor proliferation and the stromal vascular endothelial growth factor: an expression in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:8765–8773.
- Winn RA, Marek L, Han SY, Rodriguez K, Rodriguez N, Hammond M, Van Scoyk M, Acosta H, Mirus J, Barry N, et al. Restoration of WNT-7a expression reverses non-small cell lung cancer cellular transformation through frizzled-9-mediated growth inhibition and promotion of cell differentiation. *J Biol Chem*. 2005;280:19625–19634.
- Uematsu K, He B, You L, Xu Z, McCormick F, Jablons DM. Activation of the WNT pathway in non small cell lung cancer: evidence of Dishevelled overexpression. *Oncogene* 2003;22:7218–7221.
- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-78.
- Blume C, Davies DE. In vitro and ex vivo models of human asthma. *Eur J Pharm Biopharm Jun* 2013;84(2):394–400.
- Ober C, Hoffman S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes Immun*. 2006;7:95-100.
- Amin K, Ludviksdottir D, Janson C, Nettelbladt O, Björnsson E, Roomans GM. Inflammation and structural changes in the airways of patients with atopic and nonatopic asthma. BHR Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:2295-301.
- Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:789-815
- Kay AB. The role of eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Trends Mol Med*. 2005;11:148-52.
- Kumawat K, Koopmans T, Gosens R. β -catenin as a regulator and therapeutic target for asthmatic airway remodeling . *Informa healthcare*. 2014; Vol. 18, No. 9 , Pages 1023-1034.
- Driskell RR, Goodheart M, Neff T, Liu X, Luo M, Moothart C, Sigmund CD, Hosokawa R, Chai Y, Engelhardt JF. Wnt3a regulates Lef-1 expression during airway submucosal gland morphogenesis. *Dev Biol*. 2007;305:90–102.
- Volckaert T, Campbell A, De Langhe S. c-myc regulates proliferation and Fgf10 expression in airway smooth muscle after airway epithelial injury in mouse. *PLoS One* 2013;8:e71426.
- Sharma S, Tantisira K, Carey V. A role for WNT-signaling genes in the pathogenesis of impaired lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:328-36.
- Dekkers BG, Maarsingh H, Meurs H, Gosens R. Airway structural components drive airway smooth muscle remodeling in asthma. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6:683-92.
- Baarsma HA, Menzen MH, Halayko AJ, Meurs H, Kerstjens HA ir Gosens R. β -Catenin signaling is required for TGF- β -induced extracellular matrix production by airway smooth muscle cells. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2011; 301(6), L956-L965.
- He B, Jablons DM. WNT signaling in stem cells and lung cancer. *Ernst Schering Found Symp Proc*. 2006;(5):27–58.
- Kumawat K, Menzen MH, Bos IST, Baarsma HA, Borger P, Roth M, Tamm M. Noncanonical WNT-5A signaling regulates TGF- β -induced extracellular matrix production by airway smooth muscle cells. *The FASEB Journal*. 2013; 27, no. 4: 1631-1643.

Th9 ląstelių transkripcijos faktorių STAT6 ir PU.1 vaidmuo sergant astma

Ieva Janulaitytė, Simona Lavinskiėnė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: astma, Th9 ląstelės, transkripcijos faktoriai, IL-9, STAT6, PU.1.

Santrauka. Astma yra lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, kuriai būdinga praeinanti bronchų obstrukcija bei bronchų hiperreaktyvumas. Astmą sukelia tiek aplinkos, tiek genetiniai veiksniai bei jų tarpusavio sąveika. Th9 ląstelės yra naujai aptikta CD4⁺ T ląstelių subpopuliacija, kuri išskiria didelį kiekį IL-9. Naivieji CD4⁺ T limfocitai, veikiami TGF-β ir IL-4, diferencijuojasi į Th9 ląsteles. Šie citokinai veikia PU.1 ir STAT6 transkripcijos faktorių raišką. Transkripcijos faktoriai reguliuoja *IL9* geno raišką. Tačiau dar nėra atlikta pakankamai tyrimų, nustatyti IL-9 ir jo transkripcijos faktorių STAT6 ir PU.1 sąsajas, kurios gali turėti įtakos alerginės astmos patogenezėi.

Astma – lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, kurios procese dalyvauja įvairios uždegimo ląstelės ir jų išskiriami citokinai bei chemokinai. Tai daugiakomponentė liga, kuri apima tiek genetinius, tiek aplinkos veiksnius bei jų tarpusavio sąveiką. Dėl lėtinio uždegimo didėja bronchų reaktyvumas įvairiems dirgikliams. Ligą paskatina aplinkos antigenai, kaip antai: namų dulkių erkės, žiedadulkės, gyvūnų pleiskanos, kailis ar maistas, kurie paprastai neveikia sveikųjų [1]. Ligai būdinga išplitusi įvairaus laipsnio, dažniausiai grįžtamoji, kvėpavimo takų obstrukcija, pasireiškianti dusulio ir (ar) kosulio priepuoliais, ypač naktį ir paryčiais, praeinančiais savaime ar gydant. Liga dažniausiai pasireiškia dar vaikystėje. Astma serga apie 300 mln. žmonių pasaulyje [2]. Alerginis rinitas yra astmos rizikos veiksnys – 80 proc. asmenų, sergančių astma, kartu diagnozuojamas ir alerginis rinitas [3].

Sergant astma, būdinga uždegimo ląstelių, CD4⁺ T ląstelių subpopuliacijų infiltracija į bronchų sienelę, padidėjusi citokinų IL-4, IL-5, IL-9 ir IL-13 gamyba [4, 5], struktūriniai bronchų sienelės pokyčiai ir išvešėjusios gleivių liaukos. Uždegimas apima visą bronchų medį, taip pat ir smulkiuosius kvėpavimo takus bei plaučių parenchimą. Odos dūrio mėginiai rodo padidėjusią IgE (imunoglobulino E) koncentraciją. IgE sukeltas jautru-

mas yra ankstyvosios ir vėlyvosios fazės reakcijos priežastis.

Astma sergančių ligonių kvėpavimo takų gleivinėje randamas didesnis kiekis limfocitų (daugiausia CD4⁺ T ląstelių), eozinofilų, plazminių ir dendritinių, taurinių ląstelių, būdinga židininė fibrozė, epitelio deskvamacija, sustorėja savasis gleivinės dangalas, progresuoja lygiųjų raumenų hipertrofija. Ištyrus paūmėjusia alergine astma sergančių asmenų biopsinę ir autopsinę medžiagą, nustatyta dar didesnė uždegimo ląstelių, ypač CD4⁺ ir CD8⁺ T ląstelių, eozinofilų, neutrofilų ir alveolinių makrofagų infiltracija.

Kvėpavimo takus dengia ir apsauginį barjerą antigenams sudaro daugiasluoksnis stulpinis epitelis, tarpląstelinės jungtys, transmembraniniai adhezijos baltymai. Sergant astma, apsauginė kvėpavimo takų epitelio funkcija sutrinka, todėl padidėja pralaidumas antigenams. Skiriamos dvi astmos uždegimo fazės: ankstyvoji ir vėlyvoji. Ankstyvajai uždegimo fazei būdingas atsakas atsiranda per pirmąsias minutes nuo antigeno patekimo. Šią reakciją sukelia histaminas ir putliųjų ląstelių bei bazofilų išskirtų granulių baltymai. Šie granulių baltymai sukelia gamybą leukotrienų, prostaglandinų ir citokinų, kurie aktyvina putliąsias ląsteles. Suaktyvintos putliosios ląstelės gamina IgE, kuris dirgina nervų galūnes ir

sukelia lygiųjų raumenų susitraukimus. Alerginei astmai yra būdingas lygiųjų raumenų susitraukimas – bronchų spazmas. Taurinės ląstelės gamina daug gleivių, endotelio ląstelės sukelia vazodilataciją, ir išsivysto edema. Vėlyvajai uždegimo fazei būdingas atsakas prasideda tik po 8–12 valandų. Ankstyvojoje fazėje išskirti citokinai, leukotrienai ir prostaglandinai skatina epitelines ląsteles išskirti tarpląstelines adhezijos molekules. Šios molekulės veikia kaip chemoatraktantai, dėl to padidėja chemotaksis į antigeno patekimo vietą, kur priplūsta uždegimo ląstelių: granulocitinių ir fagocitinių ląstelių bei CD4⁺ T ląstelių. Th2 limfocitai išskiria IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 ir taip moduliuoja B ląstelių sukeltą humoralinį imuninį atsaką, skatina IgE sintezę, aktyvina eozinofilus. IgE ir IL-5 (interleukino 5) koncentracija periferiniame kraujyje padidėja [6]. Aktyvintų ląstelių išskirti mediatoriai, net tik kaupiasi uždegimo vietoje, bet ir žaloja kvėpavimo takų audinius, sukelia lėtinį uždegimą. Besitęsiantis lėtinis uždegimas ilgainiui sąlygoja remodeliaciją – struktūrinius kvėpavimo organų pokyčius: kvėpavimo takų epitelio, liaukinių bei lygiųjų raumenų ląstelių išvešėjimą, fibrozę.

Bronchų biopsinės medžiagos tyrimai rodo, kad struktūriniai kvėpavimo takų pokyčiai atsiranda dar ankstyvojoje ligos stadijoje. Asmenų, sergančių lengvesnės formos alergine astma, bet nevartojančių inhaliuojamųjų gliukokortikoidų, kvėpavimo takų pokyčiai yra gerokai didesni negu vartojančių inhaliuojamuosius gliukokortikoidus [7].

T LĄSTELINIS IMUNITETAS

T limfocitai yra pagrindinės specifinio imuniteto atsako ląstelės, svarbios gynybinei kvėpavimo sistemai. Plaučiai nuolat sąveikauja su chaotišku įvairių antigenų mišiniu, tačiau tik kai kuriems potencialiems patogeniniams mikroorganizmams neutralizuoti ir sunaikinti reikalingas specifinis imuninis atsakas. Kai yra specifinis atsakas, į kvėpavimo takus patekusį antigeną specializuotos antigeną pateikiančios ląstelės pristato T limfocitams. Šie atpažįsta tik tą antigeną pateikiančių ląstelių pristatytą baltymo antigeną, kuris yra susijungęs su I ar II klasės pagrindine audinių suderinamumo kompleksu MHC molekule. T limfocitai turi ir ląstelės paviršiuje esančius baltymus, vadinamus CD (angl. *cluster of differentiation*), rodančius diferenciacijos laipsnį, aktyvumą bei funkciją. Priklausomai nuo šių molekulių, skiriamos dvi didelės T limfocitų populiacijos: CD4⁺ T limfocitai pagalbininkai ir CD8⁺ T limfocitai žudikai. T limfocitai turi gauti antrąjį stimuliuojantį signalą iš antigeną pristatančių ląstelių ar kitų uždegime dalyvaujančių ląstelių paviršinės molekulės, kad galėtų diferencijuotis į T limfocitus pagalbininkus: Th1, Th2, Th9, Th17 ir Treg.

TH9 LĄSTELĖS

T limfocitai pagalbininkai (Th1-Th2) literatūroje pirmą kartą paminėti 1986 m. [8, 9]. Naivieji CD4⁺ T limfocitai turi potencialą diferencijuotis į skirtingas subpopuliacijas, Th1, Th2, Th17 bei Treg [10], kurios atitinkamai apsaugo nuo specifinio patogeno. Vis dėlto nebuvo aišku, ar IL-9 gamina IL-4 išskiriančios Th2 ląstelės ar yra atskira T limfocitų pagalbininkų subpopuliacija, išskirianti IL-9. Tuo metu nebuvo galimybių atskirti IL-4 nuo IL-9 gaminančių ląstelių [11]. 2008 m. mokslininkai nustatė, kad IL-4 ir TGF-β (transformuojantis augimo faktorius β) yra tam tikros CD4⁺ T limfocitų subpopuliacijos augimo ir diferenciacijos veiksniai. Buvo nustatyta, kad diferencijuoti CD4⁺ T limfocitai gamina didelį kiekį IL-9, todėl nauja T limfocitų pagalbininkų subpopuliacija pavadinta Th9 ląstelėmis [12–15].

IL-9 jungiasi prie IL-9R (IL-9 receptorių) ant ląstelių membranų esančių taikinių. IL-9R sudarytas iš ligandui specifinės α grandinės ir paprastos γ grandinės. IL-9R α grandinė skirta surišti IL-9 stipriu afinitetu, tačiau signalinis kelias negalimas be γ grandinės aktyvinimo. Paprastoji γ grandinė reaguoja ir su IL-2, IL-4, IL-7, IL-15, IL-21. Signalo perdavimas priklauso nuo Janus kinazės ir STAT transkripcijos faktorių signalinių kelių, svarbių tolesnei uždegimo eigai.

Atlikti lyginamieji tyrimai su pelių ir žmogaus Th9 ląstelėmis. Tiek žmogaus, tiek pelės organizmuose Th9 ląstelės negamina kitoms Th subpopuliacijoms būdingų citokinių: IFN-γ (būdingą Th1 ląstelėms), IL-4, IL-5, ir IL-13 (būdingų Th2 ląstelėms) ar IL-17 (būdingą Th17 ląstelėms) [16]. Tyrimais su pelėmis buvo įrodyta, kad IL-4 ir TGF-β reikalingi Th9 ląstelių diferenciacijai [12, 17]. Ta pati mokslininkų grupė įrodė, kad, siekiant atskirti CD4⁺ T limfocitų subpopuliacijas, ląsteles turi suaktyvinti tam tikri citokinai. Kiekvienas citokinas geba aktyvinti specifinį transkripcijos faktorių, reikalingą T limfocitų pagalbininkų subpopuliacijų diferenciacijai ir tolesnei jų citokinių gamybai.

Pirmiausia IL-9 buvo aptiktas pelėse, kur jis veikia kaip stiprus nuo antigenų priklausomas T limfocitų [18–20] ir putliųjų ląstelių augimo faktorius ir sukelia padidėjusią gleivių gamybą ir išsiskyrimą, taip pat kvėpavimo takų remodeliaciją, būdingą alerginiam kvėpavimo takų uždegimui. Buvo manoma, kad IL-9 pagrindinis šaltinis yra Th2 ląstelės, putliosios ląstelės ir eozinofilai [21]. Nustatyta, kad IL-9 kiekis kraujyje padidėja sergant helmintoze, Hodžkino limfoma, alergine astma [22]. Šis reguliacinis citokinas stabdo CD4⁺ T limfocitų limfocinų gamybą ir skatina CD8⁺ T limfocitų proliferaciją. IL-9 raiška gerokai padidėjusi astma sergančių asmenų, gydomų alergiją blokuojančiais vaistais, plaučiuose [23]. Eksperimentuose su pelių *in vivo* modeliais buvo nustatyta, kad IL-9 raiškos padidėjimas susijęs su patogeninėmis infekcijomis, kaip antai: *Leishmania major*, *Trichuris muris*, *Schistosoma mansoni* [24–26].

Atlikti tyrimai patvirtina [15], kad Th1 ląstelių išskiriami IFN- γ ar IL-27 gali stabdyti IL-9 gamybą T naiviosiose ląstelėse TGF- β ir IL-4 aplinkoje [27]. Vis dar tiriama, kaip IFN- γ ir IL-27 stabdo Th9 ląstelių formavimąsi ir IL-9 gamybą per transkripcijos faktoriaus STAT1 signalinį kelią [16]. Uždegime dalyvaujantys IL-1b, IL-6, IL-10, IFN- α , IFN- β ir IL-21 skatina IL-9 gamybą CD4⁺ T ląstelėse. Th9 ląstelės, kurios gamina IL-9 ir IL-10, yra pagrindiniai žymenys nustatant alerginį uždegimą pelėms, tačiau žmogaus Th9 ląstelės IL-10 negamina (1 pav.).

Naujausių tyrimų duomenimis, IL-9 geba slopinti Th2 limfocitų apoptozę per IL-2 ir IL-9R α signalinius kelius. IL-9 poveikis kvėpavimo takų epitelinių ląstelių funkcijoms buvo tirtas *in vivo* ir *in vitro*. Transgeninis IL-9 pelėms didino eotaksino, makrofagų uždegimo baltymo-1 α ir monocitų chemotaktinio baltymo 1, 3 ir 5 raišką [28–30].

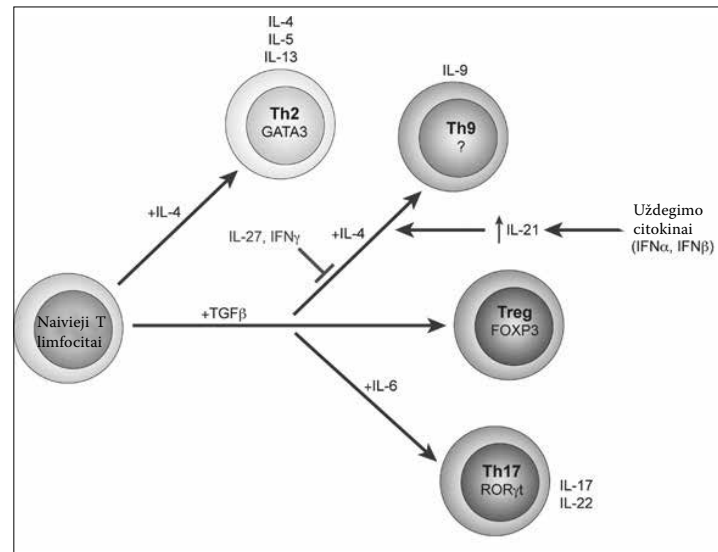
TRANSKRIPCIJOS FAKTORIAI

Eukariotinių ląstelių polimerazių aktyvumui būtini papildomi baltymų veiksniai, kurie jungiasi prie promotoriaus ir sužadina transkripciją. Transkripcijos faktoriai – tai baltymai, veikiantys RNR polimerazės gebą nurašyti tam tikrą geną bei reguliuojantys ląstelių DNR transkripciją. Tipiškas transkripcijos faktorius turi specifinę DNR seką atpažįstantį bei prie jo prisijungiantį domeną ir vieną ar daugiau transkripciją aktyvinančių domenų, kuriais gali sąveikauti su kitais branduolio baltymais.

Eukariotų transkripcijos faktoriai, kurie veikia kartu su RNR polimeraze II, skiriami į dvi grupes: pagrindinius transkripcijos faktorius ir genus valdančius baltymus. Pagrindiniai transkripcijos faktoriai yra būtini sužadinti taisyklingą transkripciją. RNR polimerazė II jungiasi mažiausiai su šešiais transkripcijos faktoriais: TFIID, TFIIA, TFIIB, TFIIE, TFIIF ir TFIIF [31], kurie susirenka prie promotoriaus į vieną kompleksą – PIC (preinicijacijos kompleksas). Pirmasis komplekso baltymas, kuris jungiasi su specifinėmis DNR sekomis ir prie kurio jungiasi kiti transkripcijos faktoriai, yra TFIID. Jis padeda PIC „susirinkti“, sąveikaudamas su promotoriaus TATA dėžute. TFIID yra sudarytas iš TBP (TATA-binding protein) ir daugelio su TBP susijusių faktorių – TAFs. TBP jungimasis TATA dėžutės srityje sukuria DNR spiralę, ir tada išsivynioja dvigrandė DNR. Pagrindiniai transkripcijos veiksniai yra labai konservatyvūs (2 pav.).

TH9 LĄSTELIŲ TRANSKRIPCIJOS FAKTORIAI STAT6 IR PU.1

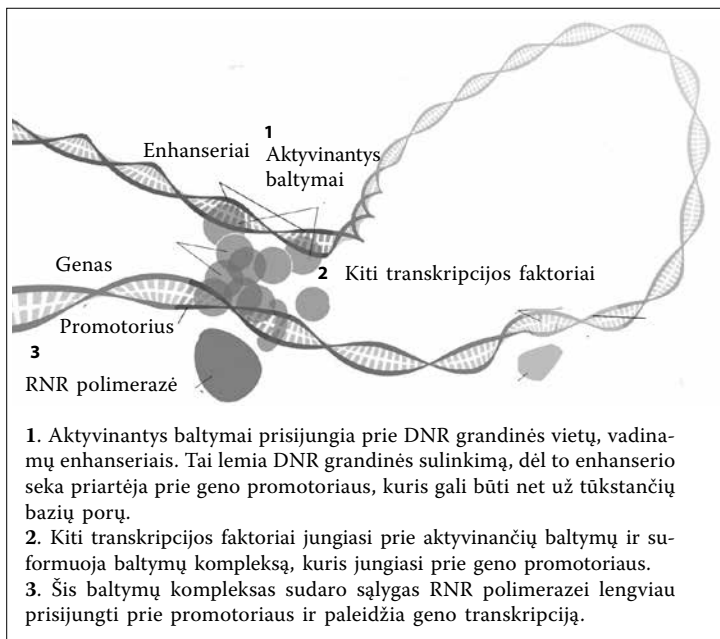
Ankstesniais tyrimais nustatyta, kad Th9 ląstelių diferenciacijai svarbiausi transkripcijos faktoriai yra STAT6 ir PU.1 (3 pav.). Jie atsakingi už *Il9* geno transkripciją,



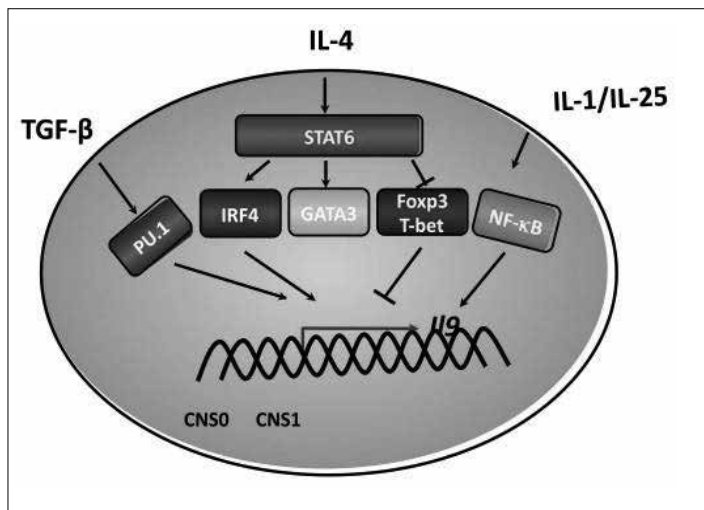
1 pav. TGF- β vaidmuo Th ląstelių diferenciacijoje

dėl to padidėja IL-9 raiška alergine astma sergančių asmenų periferiniame kraujyje. Tyrimai rodo, jog, stingant IL-4, TGF- β skatina Treg vystymąsi, o kai stinga TGF- β , IL-4, skatina Th2 ląstelių vystymąsi. IL-4 signalui veikiant ląstelės membranoje esančius IL-4 receptorių (IL-4R), STAT6 transkripcijos faktoriai reikalingi IRF4, GATA3 suaktyvinti, o T-bet, Foxp3 slopinti ir potencialiems kitiems faktoriams veikti, kaip transkripcijos faktorių tinklo dalis. IRF4 ir GATA3 signalinis kelias sužadina *Il9* geno raišką ir T-bet ir Foxp3 signalinius kelius, kurie *Il9* geno raišką slopina, todėl ji didėja, nes pašalinami slopinantys veiksniai.

STAT (angl. *signal transducer and activators of transcription*) yra neseniai identifikuotos transkripcijos faktorių šeimos nariai, kurie aktyvina geno transkripciją kaip atsaką į citokinus [32]. STAT yra slaptasis (latentinis) citoplazminis baltymas, kuris yra aktyvuojamas citokinių receptorių tirozino kinazių JAK (Janus) fosforilizacijos po citokinių poveikio. STAT fosforilizacija leidžia dimerizuotis atskiriems STAT baltymams per jų SH2 domenus. Po dimerizavimosi STAT dimeras yra funkcionuojantis ir gali migruoti tiesiai į branduolį, kur jungiasi prie DNR ir tiesiogiai aktyvina transkripciją kaip atsaką į citokinus. STAT šeimos narių NH-terminalinis galas yra konservatyvus ir sudarytas iš 130 aminorūgščių; šis regionas reikalingas dimerizuotų STAT molekulių tetramerizacijai – tik tada jos geba kooperuotai jungtis prie DNR promotorių, esant daug potencialių STAT atpažinimo sričių. Stat6 turi kelias egzistuojančias izoformas, priklausomai nuo to, kurioje ląstelėje arba audinyje randama. Dvi natūraliai žmonėms atsirandančios izoformos (Stat6b ir Stat6c) Stat6 mRNR turi alternatyvų splainingą. Stat6b izoforma turi deleciją amininiame gale visame Stat6 baltyme, todėl trūksta dalies SH2 domeno, o dėl to sunkėja dimerizacija. STAT6 veikiantis IL-4 yra



2 pav. Eukariotinių ląstelių transkripcijos faktoriai



3 pav. Th9 ląstelių transkripcijos faktorių tinklas

Transkripcijos faktoriai PU.1 ir STAT6, atitinkamai veikiami TGF-β ir IL-4 signalų, aktyvina GATA3, IRF4 bei PU.1 raišką ir reguliuoja *IL9* geno raišką Th9 ląstelėse.

citokinas, veikiantis limfocitų proliferaciją, gyvybingumą, genų raišką ir diferenciaciją.

Kitas transkripcijos faktorius yra PU.1. Jis yra ETS šeimos transkripcijos faktorius, turintis daugelį funkcinių domenų. ETS homologinis DNR rišimosi domenas yra C-terminaliniame gale, o rūgščių bei gliutamino turtingas domenas yra N-terminiame gale – jie abu veikia kaip transaktyvacijos domenai. PU.1 yra vienas iš transkripcijos faktorių, reikalingų Th9 ląstelių vystymuisi, jungiasi tiesiogiai prie *IL9* geno promotoriaus [17, 33]. Th9 ląstelėse PU.1 raiška yra didesnė nei Th2 ląstelėse [10]. PU.1, remiantis atliktais tyrimais, padidina histonų acilinimą *IL9* geno lokuse per tiesioginį kon-

taktą su histonų acetiltransferazėmis (HAT), tuo pačiu slopinant histonų deacetilazės aktyvumą padidėja PU.1 – priklausomo *IL-9* gamybą [34]. Atliktas tyrimas *IL9* geno lokuso chromatino modifikacijoms tirti naiviuosiuose T limfocituose juos veikiant tam tikra citokinų aplinka, būdinga Th1, Th2, Th9, Th17 ląstelių diferenciacijai. Analizė atlikta imunoprecipitacijos metodu. Nustatyta, kad suminis H3 bei H4 histonų acilinimas dviejose *IL9* konservatyviose nekoduojančiose srityse H3K9 bei H3K18 buvo didesnis Th9 ląstelių subpopuliacijoje, lyginant su kitomis. *IL-9* alergija sergančių asmenų kraujyje gaminosi daug daugiau nei alergija nesergančių kraujyje. Iš pelių, kurioms stigo PU.1, išskirtos ir augintos naiviosios CD4⁺ T ląstelės Th9 ląstelių aplinkoje gamino mažesnę kiekį *IL-9* nei normalios [33].

PU.1 sudaro kompleksą su *Gcn5* ir taip stabdo *Gcn5* raišką, dėl to sumažėja *IL-9* gamyba. Be to, *Gcn5* paveikis *IL-9* gamybai yra specifinis, kaip ir *IL-10*, ir *IL-21*, dviejų papildomų citokinų, kuriuos gamina Th9 ląstelės, tačiau nėra paveiktos sumažėjusios *Gcn5* raiškos. Pelėms, turinčioms sąlyginę *Sfp1* alelio, koduojančio PU.1, mutaciją, T ląstelėms specifinė delecija sąlygojo mažesnę *IL-9* gamybą *in vitro* ir *in vivo* – dėl to sumažėjo alerginis uždegimas. *IL-9* gamyba gali būti sužadinta ir Th17 bei Treg ląstelėse [35, 36], kurių diferenciacijai reikalingas TGF-β. TGF-β yra svarbus apoptozei. Apoptozė, užprogramuota ląstelių mirtis, yra svarbi determinantė tiriant uždegimo procesus, kai uždegime dalyvaujančių ląstelių išgyvenimo laikas, veikiant įvairiems citokinams, ilgėja [37]. TGF-β sergant astma veikia per PU.1 signalinį kelią ir sukelia T limfocitų pagalbininkų diferenciaciją, reguliuoja ląstelės ciklą, imuninės sistemos veiklą, be to, šis morfogenas laikomas vienu iš vėžinių ligų žymenų. Imuninėje sistemoje jis reguliuoja T ląstelių *Foxp3* raišką ir veikimą.

APIBENDRINIMAS

Th9 ląstelės yra neseniai atrasta T limfocitų subpopuliacija, svarbi alerginės astmos patogenezėi, kvėpavimo takų remodeliacijai. Th9 ląstelės yra pagrindinės ląstelės, gaminančios *IL-9*. *IL-9* stimuliuoja ląstelių proliferaciją, stabdo apoptozę, sukelia bronchų hiperreaktyvumą. Yra tyrimų, rodančių, kad *IL-9* pelių modeliuose gali stabdyti melonomos augimą [38]. Už *IL-9* koduojančio *IL9* geno nuskaitymą yra atsakingi transkripcijos faktoriai, kurių svarbiausi STAT6 ir PU.1. Būtų tikslinga tirti STAT6 ir PU.1 transkripcijos faktorių raišką Th9 ląstelėse ir jų sąsajas su *IL-9* raiška alergine astma sergančių asmenų periferiniame kraujyje. Tikėtina, kad tyrimų rezultatai padės ne tik pagilinti astmos patogenezės žinias, bet ir nustatyti naujus gydymo taikinius, prisidės kuriant naujas astmos gydymo strategijas.

THE ROLE OF TH9 CELLS AND THEIR TRANSCRIPTION FACTORS STAT6 AND PU.1 IN ASTHMA

IEVA JANULAITYTĖ, SIMONA LAVINSKIENĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
ACADEMY OF MEDICINE LUHS

Keywords: asthma, Th9 cells, transcription factors, IL-9, STAT6, PU.1.

Summary. Asthma is a common chronic inflammatory disease of the airways characterized by variable and recurring symptoms, reversible airflow obstruction and bronchospasm. Asthma is caused by a combination of complex and incompletely understood environmental and genetic interactions. Common symptoms include wheezing, coughing, chest tightness and shortness of breath. Th9 cells are novel identified subset of CD4⁺ T helper cells, which could contribute to airway inflammation in allergic asthma. Th9 cells are a distinct subpopulation of CD4⁺ effector T cell that preferentially secretes high levels of IL-9. Naive CD4⁺ T cells differentiate into Th9 cells in the presence of TGF- β and IL-4. These cytokines induce expression of the transcription factors PU.1 and STAT6 (by Interferon Regulatory Factor 4 (IRF4), which subsequently regulate expression of the *IL9* gene. Th9 cells play important role in defense against parasitic helminth infections and allergic inflammation, airway remodeling, and autoimmune disease.

LITERATŪRA

1. Bufford, J.D., et al., Effects of dog ownership in early childhood on immune development and atopic diseases. *Clin Exp Allergy*, 2008. 38(10): p. 1635-43.
2. Masoli, M., et al., The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*, 2004. 59(5): p. 469-78.
3. Ciprandi, G., et al., Peripheral Th-17 cells in allergic rhinitis: New evidence. *Int Immunopharmacol*, 2010. 10(2): p. 226-9.
4. Lloyd, C.M. and E.M. Hessel, Functions of T cells in asthma: more than just TH2 cells. *Nat Rev Immunol*, 2010. 10(12): p. 838-848.
5. Barnes, P.J., Pathophysiology of allergic inflammation. *Immunological Reviews*, 2011. 242(1): p. 31-50.
6. Rothenberg, M.E., Eosinophilia. *N Engl J Med*, 1998. 338(22): p. 1592-600.
7. Horvath, G. and A. Wanner, Inhaled corticosteroids: effects on the airway vasculature in bronchial asthma. *Eur Respir J*, 2006. 27(1): p. 172-87.
8. Cher, D.J. and T.R. Mosmann, Two types of murine helper T cell clone. II. Delayed-type hypersensitivity is mediated by TH1 clones. *J Immunol*, 1987. 138(11): p. 3688-94.
9. Cherwinski, H.M., et al., Two types of mouse helper T cell clone. III. Further differences in lymphokine synthesis between Th1 and Th2 clones revealed by RNA hybridization, functionally monospecific bioassays, and monoclonal antibodies. *J Exp Med*, 1987. 166(5): p. 1229-44.
10. Jabeen, R. and M.H. Kaplan, The symphony of the ninth: the development and function of Th9 cells. *Curr Opin Immunol*, 2012. 24(3): p. 303-7.
11. Stassen, M., E. Schmitt, and T. Bopp, From interleukin-9 to T helper 9 cells. *Ann N Y Acad Sci*, 2012. 1247: p. 56-68.
12. Dardalhon, V., et al., IL-4 inhibits TGF-beta-induced Foxp3⁺ T cells and, together with TGF-beta, generates IL-9⁺ IL-10⁺ Foxp3(-) effector T cells. *Nat Immunol*, 2008. 9(12): p. 1347-55.
13. Staudt, V., et al., Interferon-regulatory factor 4 is essential for the developmental program of T helper 9 cells. *Immunity*, 2010. 33(2): p. 192-202.
14. Yao, W., R.S. Tepper, and M.H. Kaplan, Predisposition to the development of IL-9-secreting T cells in atopic infants. *J Allergy Clin Immunol*, 2011. 128(6): p. 1357-1360.e5.
15. Putheti, P., et al., Human CD4⁺ Memory T Cells Can Become CD4⁺ IL-9⁺ T Cells. *PLoS ONE*, 2010. 5(1): p. e8706.
16. Ma, C.S., S.G. Tangye, and E.K. Deenick, Human Th9 cells: inflammatory cytokines modulate IL-9 production through the induction of IL-21. *Immunol Cell Biol*, 2010. 88(6): p. 621-623.
17. Goswami, R., et al., STAT6-dependent regulation of Th9 development. *J Immunol*, 2012. 188(3): p. 968-75.
18. Zhao, P., et al., IL-9 and Th9 cells: progress and challenges. *Int Immunol*, 2013. 25(10): p. 547-51.
19. Uyttenhove, C., R.J. Simpson, and J. Van Snick, Functional and structural characterization of P40, a mouse glycoprotein with T-cell growth factor activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1988. 85(18): p. 6934-8.
20. Van Snick, J., et al., Cloning and characterization of a cDNA for a new mouse T cell growth factor (P40). *J Exp Med*, 1989. 169(1): p. 363-8.
21. Hultner, L., et al., In activated mast cells, IL-1 up-regulates the production of several Th2-related cytokines including IL-9. *J Immunol*, 2000. 164(11): p. 5556-63.
22. Glimelius, I., et al., IL-9 expression contributes to the cellular composition in Hodgkin lymphoma. *Eur J Haematol*, 2006. 76(4): p. 278-83.
23. White, B., et al., Two first-in-human, open-label, phase I dose-escalation safety trials of MEDI-528, a monoclonal antibody against interleukin-9, in healthy adult volunteers. *Clin Ther*, 2009. 31(4): p. 728-40.
24. Gessner, A., H. Blum, and M. Rollinghoff, Differential regulation of IL-9-expression after infection with *Leishmania major* in susceptible and resistant mice. *Immunobiology*, 1993. 189(5): p. 419-35.
25. Faulkner, H., et al., Interleukin-9 enhances resistance to the intestinal nematode *Trichuris muris*. *Infect Immun*, 1998. 66(8): p. 3832-40.
26. Fallon, P.G., et al., Expression of interleukin-9 leads to Th2 cytokine-dominated responses and fatal enteropathy in mice with chronic *Schistosoma mansoni* infections. *Infect Immun*, 2000. 68(10): p. 6005-11.
27. Wong, M.T., et al., Regulation of human Th9 differentiation by type I interferons and IL-21. *Immunol Cell Biol*, 2010. 88(6): p. 624-31.
28. Lukacs, N.W., et al., C-C chemokine-induced eosinophil chemotaxis during allergic airway inflammation. *Journal of Leukocyte Biology*, 1996. 60(5): p. 573-8.
29. Li, L., et al., Effects of Th2 Cytokines on Chemokine Expression in the Lung: IL-13 Potently Induces Eotaxin Expression by Airway Epithelial Cells. *The Journal of Immunology*, 1999. 162(5): p. 2477-2487.
30. Gonzalo, J.A., et al., The coordinated action of CC chemokines in the lung orchestrates allergic inflammation and airway hyperresponsiveness. *J Exp Med*, 1998. 188(1): p. 157-67.
31. Thomas, M.C. and C.M. Chiang, The general transcription machinery and general cofactors. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2006. 41(3): p. 105-78.
32. Kaplan, M.H., et al., Impaired IL-12 responses and enhanced development of Th2 cells in Stat4-deficient mice. *Nature*, 1996. 382(6587): p. 174-7.
33. Chang, H.C., et al., The transcription factor PU.1 is required for the development of IL-9-producing T cells and allergic inflammation. *Nat Immunol*, 2010. 11(6): p. 527-34.
34. Li, J., et al., Specific targeting and constitutive association of histone deacetylase complexes during transcriptional repression. *Genes Dev*, 2002. 16(6): p. 687-92.
35. Nowak, E.C., et al., IL-9 as a mediator of Th17-driven inflammatory disease. *J Exp Med*, 2009. 206(8): p. 1653-60.
36. Lu, L.F., et al., Mast cells are essential intermediaries in regulatory T-cell tolerance. *Nature*, 2006. 442(7106): p. 997-1002.
37. Melis, M., et al., Fluticasone induces apoptosis in peripheral T-lymphocytes: a comparison between asthmatic and normal subjects. *Eur Respir J*, 2002. 19(2): p. 257-66.
38. Knoops, L. and J.C. Renaud, IL-9 and its receptor: from signal transduction to tumorigenesis. *Growth Factors*, 2004. 22(4): p. 207-15.
39. http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/80/Transcription_Factors.svg

Pleuros chirurgija

Diana Samiatina-Morkūnienė, Dainius Pilipavičius

LSMU MA Širdies, krūtinės ir kraujagyslių chirurgijos klinika

Reikšminiai žodžiai: pulmonologija, krūtinės chirurgija, pneumotoraksas, hemotoraksas, pleuros empiema, fibrotoraksas, vėžinis pleuritas, torakoskopija, cheminė pleurodezė, pleuros ertmės dekompresija, pleurektomija, plaučio dekortikacija, pleurostomija.

Santrauka. Pleuros chirurgija užima svarbią vietą planinėje ir urgentinėje krūtinės chirurgijoje. Apima visą spektrą specifinių ir nespecifinių pleuros ligų, gerybinių ir piktybinių navikų, jatrogeninių komplikacijų ir traumų chirurginį gydymą. Straipsnyje aprašomas tik tų pleuros ligų, su kuriomis savo klinikinėje praktikoje dažniausiai susiduria pulmonologai ir šeimos gydytojai, chirurginio gydymo principai.

PNEUMOTORAKSAS

Pneumotoraksas – tai oro susikaupimas pleuros ertmėje. Pagal etiologiją pneumotoraksas skiriamas į spontaniinį, jatrogeninį, trauminį. Šiame straipsnyje aptariami tik tie pneumotorakso tipai, su kuriais dažniausiai susiduria pulmonologai ir šeimos gydytojai savo klinikinėje praktikoje.

Etiologija ir patogenezė

Spontaniinis pneumotoraksas – tai savaiminis oro susikaupimas pleuros ertmėje. Spontaniinis pneumotoraksas yra skiriamas į pirminį ir antrinį.

Pirminis (idiopatinis) spontaniinis pneumotoraksas – tai pneumotorakso rūšis, kai jo priežastis lieka neaiški. Antrinį, dar vadinamą patologiniu, spontaniinį pneumotoraksą sukelia kvėpavimo takų bei plaučių ir daug rečiau stemplės ligos. Pūslinė plaučių emfizema yra dažniausia antrinio spontaniinio pneumotorakso priežastis (iki 70–80 proc.). Ši patologija dažniau nustatoma jauniems, darbingo amžiaus ir

anksčiau kvėpavimo sistemos ligomis nesirgusiems žmonėms (1 pav.). Konservatyvūs šios ligos gydymo metodai neapsaugo nuo ligos atkryčio ir operacinio gydymo būtinybės.

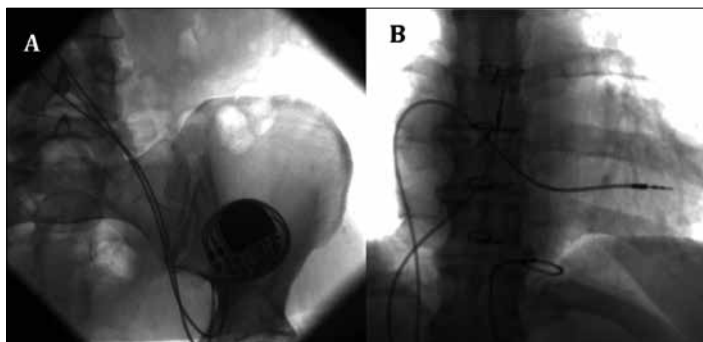
Spontaniinio pneumotorakso patogenezei didžiausią įtaką turi į pleuros ertmę patekusio oro poveikis krūtinės vidaus organų funkcijai. Pleuros ertmėje besikaupiantis oras dažnai suspaudžia mažus visceralinės pleuros, plaučio parenchimos defektus. Ligos pradžioje atsiradę simptomai išnyksta. Pacientas pripranta prie pablogėjusio kvėpavimo ir į gydymo įstaigą kreipiasi atsiradus komplikacijoms (plaučio atelektazei, seroziniam pleuritui, pleuros empiemai).

Jatrogeninis pneumotoraksas daug dažnesnis negu spontaniinis. Jatrogeninis pneumotoraksas – tai oro susikaupimas pleuros ertmėje po įvairių diagnostinių ir gydomųjų procedūrų. Dažniausios jatrogeninio pneumotorakso priežastys: transtorakalinė adatinė biopsija (24 proc.), centrinės venos punkcija (22 proc.), transbronchinė plaučių audinio biopsija, pleuros ertmės punkcija (22 proc.), laparoskopinė chirurgija.

Vožtuvinis pneumotoraksas. Plyšusio plaučio parenchimos, visceralinės pleuros ar broncho sienos lopai gali virsti savotišku vožtuvu, praleidžiančiu orą tik viena kryptimi – į pleuros ertmę. Kaskart įkvepiant vis daugėja oro pleuros ertmėje, spaudžiami ir stumiami į sveikąją pusę tarpuplaučio bei pažeistoje pleuros ertmėje esantys organai, spaudžiamos tuščiosios venos, atsiranda kraujotakos nepakankamumas.

Klinika ir diagnostika

Pirmieji bet kurios kilmės pneumotorakso požymiai panašūs: dusulys, kosulys, krūtinės skausmas, skardus



1 pav. Pūslinė plaučių emfizema

perkūsinis garsas, išnykę ar susilpnėję auskultaciniai garsai ligos pažeistoje krūtinės pusėje. Vėliau šalia jų atsiranda ir kiti aeropatinio sindromo požymiai: tarpuplaučio, kaklo ir krūtinės sienos poodinė emfizema.

Pagrindinis pneumotorakso diagnostikos metodas – dviejų krypčių krūtinės ląstos rentgenograma (tiesinė ir šoninė). Rentgenogramoje galima matyti orą, susikaupusį pleuros ertmėje, subliuškusių plautį, dislokuotus širdies ir tarpuplaučio organus, nusileidusį diafragmos kupolą, parodyškusį sveikojo plaučio piešinį. Atliekant krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją (KT), patikslinama pneumotorakso priežastis, nustatomi patologiniai pažeisto plaučio pokyčiai. Atliekant KT tyrimą galima nustatyti tik dideles cistas ar pūsles, todėl jį rekomenduojama atlikti po pleuros ertmės dekompresijos, išsiskleidus plaučiui.

Gydymas

Oras iš pleuros ertmės savaime rezorbuojasi labai lėtai. Oras yra savotiškas svetimkūnis, dirginantis itin jautrius pleuros receptorių, didinantis sekreciją ir mechaniškai spaudžiantis krūtinės ląstos vidaus organus. Todėl visų tipų pneumotoraksas gydomas tik chirurgiškai. Esant orui pleuros ertmėje, pirmoji pagalba yra pleuros ertmės dekompresija.

Svarbiausias veiksnys, pasirenkant pneumotorakso gydymo metodus, yra funkcinė paciento būklė.

Labai dūstantiems, vožtuvinio (progresuoja kvėpavimo funkcijos nepakankamumas (KFN), vystosi aeropatinis sindromas) ar jatrogeninio pneumotorakso atveju atliekama skubi pleuros ertmės dekompresija. Urgentinė torakotomija atliekama tik tiems pacientams, kuriems po pleuros ertmės drenavimo nesumažėjo aeropatinio sindromo ir KFN klinikiniai požymiai, nesant teigiamos rentgenologinės dinamikos (po pleuros ertmės dekompresijos nesiplečiant plaučiui).

Stabilios būklės pacientui, sergančiam spontaniniu pneumotoraksu, pirmos eilės gydymo būdas – torakoskopija. Indikacija atlikti planinę operaciją (torakoskopiją ar operaciją per torakotomijos pjūvį) yra kartotinis ir (ar) pirmą kartą atsiradęs antrinis spontaninis pneumotoraksas.

Operacijos pobūdis priklauso nuo spontaninio pneumotorakso priežasties. Dažniausiai pakanka mažos apimties atipinės (kraštinės, kylinės) plaučio rezekcijos, kurią patogiu atlikti mechaninės siūlės aparatu. Mažas, pavienės pūsles galima susiūti kisetine siūle ir „panardinti“ į plaučio parenchimą.

Vienas svarbiausių operacijos elementų yra sąlygų ligos atkryčiui panaikinimas. Tai galima pasiekti sudarant sąlygas pleuros ertmei obliteruoti. Siekiant sukelti pleuros ertmės obliteraciją, atliekama dalinė ar pilnutinė pasieninė pleurektomija. Pasieninė pleurektomija laikoma „auksiniu“ operacijos standartu. Pašalinus pasieninę pleurą, plautis ilgainiui suauga su krūtinės siena. Dėl angiogenezės pagerėja plaučio periferinių dalių kraujotaka, vyksta sąauginis procesas.

Kita alternatyva – cheminė pleurodezė. Torakoskopijos metu, supurškus į pleuros ertmę apie 5 g sterilaus talko, sukeliama intrapleurinis uždegimo atsakas, vystosi fibrozė, sąauginis procesas, ir taip sukeliama pleuros ertmės obliteracija. Cheminė pleurodezė tokia pat efektyvi kaip ir pasieninė pleurektomija. Ši alternatyva itin reikšminga

sunkios funkcinės būklės ir didesnės kraujavimo rizikos pacientams (minimali operacijos apimtis, minimali kraujavimo rizika).

HEMOTORAKSAS

Hemotoraksas – kraujo susikaupimas pleuros ertmėje.

Etiologija

Hemotoraksas pagal etiologiją skiriamas į trauminį (atvira ar uždara krūtinės trauma), jatrogeninį (įvairios diagnostinės ir gydomosios procedūros bei chirurginės komplikacijos) ir spontaninį (komplikuoti plaučių ar pleuros navikai, kitos komplikuotos krūtinės ląstos organų ligos), su kuriomis susiduria ir krūtinės chirurgai, ir pulmonologai.

Diagnostika

Hemotorakso diagnozė patvirtinama krūtinės ląstos rentgeniniu tyrimu, kompiuterine tomografija („pritemusi“ pleuros ertmė), diagnostine pleuros ertmės punkcija (gaunama kraujo).

Gydymas

Pagrindinis kriterijus pasirinkti gydymo taktiką – paciento hemodinamikos būklė. Esant stabiliai hemodinamikai, pirmiausia atliekamas pleuros ertmės drenavimas. Į pleuros ertmę įstatomas vidutinio dydžio drenas, kuris prijungiamas prie specialaus surinkimo indo.

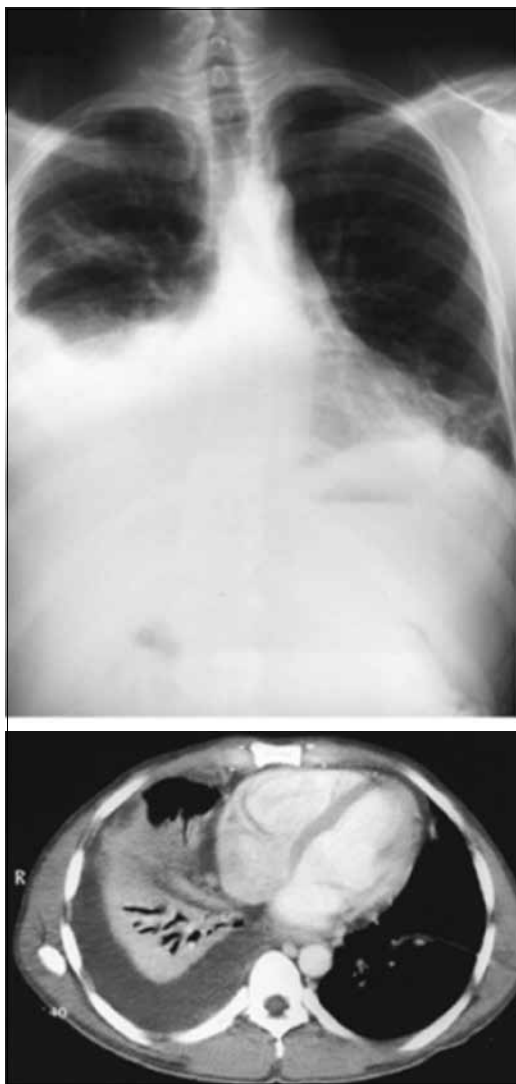
Tolesnę hemotorakso gydymo taktiką lemia kraujavimo intensyvumas ir netekto kraujo kiekis. Kraujavimui sustojus bei esant teigiamai krūtinės ląstos rentgeninei dinamikai – tęsiamas konservatyvus gydymas, pacientas stebimas. Atliekami rutininiai tyrimai (fibrobronchoskopija, laboratoriniai tyr.), kontrolinės krūtinės ląstos rentgenogramos, stebima sekrecija iš dreno, kiekybiškai įvertinamas išsiskyrusio sekreto kiekis. Rentgenogramoje nebematant skysčio pleuros ertmėje ir sekrecijai iš dreno sumažėjus iki 150 ml per parą – drenas pašalinamas.

Esant sukrešėjusiam hemotoraksui (diagnozė patvirtinama krūtinės ląstos KT tyrimu) – gerai paruošus pacientą, atliekama planinė torakotomija. Operacijos metu pašalinami krešuliai, atliekama plaučio dekortikacija.

Jeigu atlikus pleuros ertmės dekompresiją iš karto išsiskiria daugiau nei 1000 ml arba daugiau nei 200 ml kraujo per kiekvieną valandą iš pirmųjų keturių, atliekama skubi torakotomija, jeigu nėra kontraindikacijų (ūminis kraujotakos nepakankamumas, ūminis miokardo infarktas, nekeguojama koagulopatija, sunkus KFN) – torakoskopija. Operacijos metu revizuojama pleuros ertmė, nustatomas kraujavimo šaltinis, atliekama hemostazė.

PLEUROS EMPIEMA

Pleuros empiema visada buvo ir lieka viena svarbiausių krūtinės chirurgo darbo sričių. Teigiama, kad nuo pūlinių pleuros ligų gydymo ir prasidėjo krūtinės chirurgija. Pleuros ertmės infekcinį uždegimo procesą (pleuros empiemą) pirmą kartą aprašė Hipokratas 500 metų pr. Kr. Vienintelis



2 pav. Dešinės pleuros ertmės empiema

gydymo būdas buvo atviras krūtinės drenažas, kol 19 a. aprašytas pleuros ertmės drenavimas uždaru būdu. Uždaro pleuros ertmės drenavimo esminiai principai išliko iki mūsų laikų.

Etiologija

Pleuros empiema dažniausiai išsivysto kaip pooperacinė komplikacija (bronchopleurinė, ezofagopleurinė fistulės ir t. t.) ir (ar) kitų ligų, su kuriomis susiduria savo klinikinėje praktikoje pulmonologai (pneumonija, plaučio abscesas, tuberkuliozė, stemplės perforacija ir t. t.) komplikuotos eigos pasekmė. Dažniausia pleuros empiemos priežastis – komplikuota pneumonija (57 proc.).

Pagal klinikinę eigą pleuros empiema skiriama į nekomplikuotą ir komplikuotą, kuri dažniausiai komplikuojasi piopneumotoraksu, krūtinės sienos flegmona, osteomielitu (šonkaulių, krūtinkaulio ar stuburo slankstelių), mediastinitu, sepsiu, perikarditu, podiafragminiu pūliniu ir netgi peritonitu.

Pagal stadiją pleuros empiema skiriama į eksudacinę, fibrininę pūlinę ir vėlyvąją – randėjimo (fibrozės).

Diagnostika

Ligos anamnezė (absceduojanti pneumonija, plaučių abscesas, įvairios krūtinės ląstos operacijos, stemplės diagnostinės ir gydymosios procedūros, tuberkuliozė, buvusi krūtinės trauma), klinikiniai požymiai (karščiavimas, intoksikacija, KFN požymiai, ligos pažeistos krūtinės pusės skausmas), radiologiniai tyrimai (krūtinės ląstos tiesinė ir šoninė rentgenogramos, krūtinės ląstos KT tyrimas, pleuros ultragarsinis tyrimas), laboratoriniai tyrimai (leukocitozė, padidėjęs C reaktyviojo baltymo kiekis) bei diagnostinė pleuros ertmės punkcija padeda patikimai nustatyti pleuros empiemos diagnozę (2 pav.).

Gydymas

Pleuros empiemos gydymas yra kompleksinis. Kartu taikomi konservatyvūs (antibakterinis gydymas, kvėpavimo takų sanacija, detoksikacija) ir chirurginis (pleuros ertmės drenavimas ir (ar) pleurektomija, plaučio dekortikacija) gydymo būdai. Empirinis ir etiotropinis (kai nustatomi patogeniniai mikroorganizmai) antibakterinis gydymas pradedamas atsiradus pirmiesiems infekcinio uždegimo pleuros ertmėje klinikiniams ir laboratoriniams tyrimų požymiams.

Pirmos eilės chirurginis nekomplikuotos pleuros empiemos gydymo būdas – pleuros ertmės drenavimas. Tik ribota (inkapsuluota), nekomplikuota pleuros empiema gali būti gydoma pleuros ertmės punkcijomis. Eksudacinės stadijos pleuros empiemos gydymas – pleuros ertmės drenavimas, fibrininės pūlinės – torakoskopija. Kai pleuros ertmės drenavimas neefektyvus, o pleuros empiemos eiga komplikuoja (nėra teigiamų rentgeninių pokyčių, išlieka intoksikacijai, padidėję kraujo uždegimo rodikliai), taikomas didelės apimties operacinis gydymas – pleurektomija ir plaučio dekortikacija.

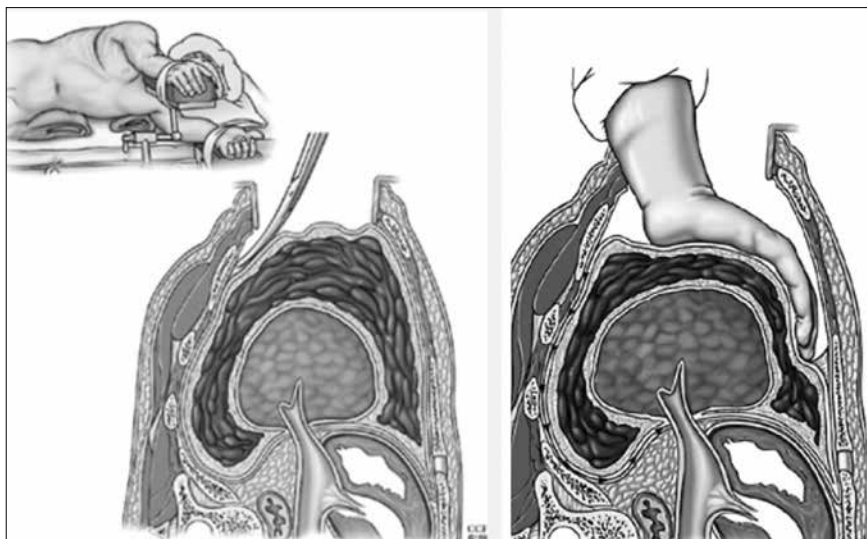
Pleurektomija, plaučio dekortikacija

Tai didelės apimties operacija, kelianti nemenką pooperacinio kraujavimo pavojų. Atliekama bendrosios nejautros sąlygomis per šoninės torakotomijos pjūvį. Operacija susideda iš kelių etapų: pleurektomijos, kruopščios hemostazės ir plaučio dekortikacijos.

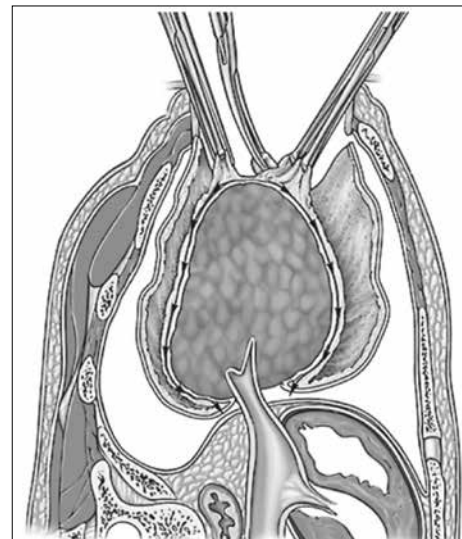
Patologiškai pakitusios pasieninės pleuros pašalinimas vadinamas pleurektomija. Nuo aplinkinių audinių nesunku atskirti tik šonkaulius dengiančią pasieninę pleurą, nes tarp jos ir vidinės krūtinės fascijos yra plonas riebalinio audinio sluoksnelis (3 pav.). Pašalinus pasieninę pleurą, atsiveria daugybė smulkių kapiliarų. Kraujavimas stabdomas elektrokoaguliacija, hemostazinėmis kempinėmis ir kitais metodais.

Plaučio dekortikacija – tai sluoksnio („šarvo“), sudaryto iš fibrino bei kitų uždegimo produktų, pašalinimas nuo visceralinės pleuros, kurią būtina išsaugoti nesužalotą (4 pav.). Dekortikacijos tikslas – visiškai išlaisvinti plautį ir sudaryti sąlygas jam visiškai išsiskleisti.

Kontraindikacijos atlikti pleurektomiją ir plaučio dekortikaciją: sunki funkcinė paciento būklė, nekoreguojama koagulopatija. Sunkios funkcinės būklės pacientams,



3 pav. Pasieninė pleurektomija



4 pav. Plaučio dekortikacija

sergantiems komplikauta pleuros empiema, galimas minimaliai invazinis chirurginis gydymo būdas – pleurostomija.

Pleurostomija

Pleurostomija – tai atviras infekcinių plaučių ir (ar) pleuros uždegimo ligų chirurginio gydymo būdas. Pasirinktoje vietoje oda ir poodis perpjaunami, krūtinės sienos raumenys praskiriami į šonus ir rezekuojami dviejų arba trijų šonkaulių 10–12 cm ilgio segmentai. Odos kraštai pavienėmis siūlėmis prisiuvami prie vidinės krūtinės fascijos bei pasieninės pleuros. Anga krūtinės sienoje vadinama pleurostoma, pro kurią nuolat keičiant tamponus, suvilgytus antiseptikais, išvaloma pleuros ertmė. Nedidelė pleuros ertmė ilgainiui prisipildo granuliacijų. Didelių, vadinamų liekamosiomis, pleuros ertmių atvejais atliekama torakoplastika gerai vaskuliarizuotais audiniais: didžiąja taukine, krūtinės bei pilvo sienos raumenimis. Pagrindinis reikalavimas prieš planuojant torakoplastiką – visiškai sanuota empiema.

FIBROTORAKSAS

Fibrotoraksas – tai ilgalaikis randinis, sąauginis procesas (randėjimo stadija) pleuros ertmėje.

Etiologija

Dažniausios fibrotorakso priežastys: pleuros empiema, hemotoraksas, pleuritas, tuberkuliozės komplikacija, dažnos pleuros ertmės punkcijos, pneumotoraksas. Rečiau priežastys: kepenų abscesai, pankreatitas.

Diagnostika

Ligos anamnezė (pneumonija, tuberkuliozė, pleuritas, hemotoraksas, krūtinės traumas, kartotinės pleuros ertmės punkcijos), radiologiniai tyrimai (pagrindinis diagnostikos metodas – krūtinės ląstos KT tyrimas), pleuros ertmės punkcija (nepavyksta punktuoti didesnio kiekio skysčio; skystis inkapsuliuotas) padeda nustatyti diagnozę.

Gydymas

Jeigu nepavyksta pašalinti skysčio iš pleuros ertmės taikant aspiracines punkcijas, pleuros ertmės drenavimą ar torakoskopijos metu, lieka vienintelis chirurginio gydymo metodas – pleurektomija, plaučio dekortikacija. Operacinio gydymo indikacijos: fizinio krūvio netoleravimas, diskomfortas krūtinėje, karščiavimas ir kiti intoksikacijos požymiai. Sunkios funkcinės būklės pacientams, nesant ryškių klinikinių simptomų, operacinis gydymas netaikomas.

VĖŽINIS PLEURITAS

Onkologine liga sergančių pacientų pleuros skystyje ir (ar) pasieninėje pleuroje nustatytos piktybinės ląstelės rodo ligos progresavimą ir trumpesnę numatomą gyvenimo trukmę. Diagnozavus vėžinį pleuritą, vidutinė gyvenimo trukmė yra 3–12 mėn., nepriklausomai nuo pirminio naviko lokalizacijos ir stadijos. Prognozinė gyvenimo trukmė trumpiausia sergant plaučių vėžiu, ilgiausia – kiaušidžių vėžiu. Nenustatytos pirminės lokalizacijos vėžiu bei krūties vėžiu sergančių pacientų gyvenimo trukmė yra 5–6 mėnesiai.

Šiuo metu dažniausiai į pasieninę pleurą vyrams metastazuoja plaučių vėžys, o moterims – krūties vėžys. Apie 50–65 proc. atvejų vėžinio pleurito priežastis yra plaučių ir krūties vėžys.

Klinika ir diagnostika

Daugumai pacientų vėžinis pleuritas sukelia simptomus. Tik nedaugeliui (25 proc.) pacientų klinikinių simptomų nebūna, ir vėžinis pleuritas įtariamas tik po atsitiktinai atliktos krūtinės ląstos rentgenogramos bei kruopštaus fizinio ištyrimo. Dažniausiai pasireiškiantis simptomas yra dusulys. Krūtinės skausmas pasireiškia daug rečiau ir yra susijęs su navikinio proceso invazija į krūtinės sieną, šonkaulius ir kitas tarpšonkaulines struktūras. Be dusulio, vyrauja ir kiti pagrindinės ligos simptomai: svorio

mažėjimas, bendras silpnumas, anoreksija. Onkologine liga sergančiam pacientui rentgeniniais tyrimais nustatytas didelis kiekis laisvojo skysčio pleuros ertmėje dažniausiai leidžia įtarti vėžinės kilmės pleuritą, kuris patvirtinamas citologiniu pleuros ertmėje rasto skysčio tyrimu ir (ar) torakoskopijos metu paimtu patologiškai pakitusios pleuros histologiniu tyrimu.

Gydymo galimybės

Vėžinio pleurito gydymo galimybes lemia šie veiksniai: vyraujantys simptomai, funkcinė paciento būklė, pirminio naviko tipas bei jo atsakas į sisteminį gydymą ir plaučio paslankumas pašalinus skystį iš pleuros ertmės.

Pagrindinis gydymo tikslas – sumažinti klinikinius simptomus ir pagerinti paciento gyvenimo kokybę. Tai pasiekti galima atliekant kartotines aspiracines pleuros ertmės punkcijas, pleuros ertmės drenavimą bei cheminę pleurodezę.

Aspiracinė pleuros ertmės punkcija

Kartotinės pleuros ertmės aspiracinės punkcijos trumpam palengvina simptomus, tačiau pagerėjimas laikinas. Per 2–3 savaites skysčio vėl prisikaupia ir, kuo toliau, tuo dažniau.

Procedūrą galima atlikti ambulatoriškai, nes tereikia minimalių priemonių, vietinio poveikio anestetiko. Todėl, norint atlikti aspiracinę pleuros ertmės punkciją, nereikia hospitalizuoti, itin sunkios funkcinės būklės pacientams, taip pat pacientams, kuriems prognozuojama trumpa gyvenimo trukmė (<1 mėn.). Vienu metu nerekomenduojama punktuoti daugiau nei 1500 ml skysčio iš pleuros ertmės. Kartotinės pleuros ertmės aspiracinės punkcijos gali komplikuotis pneumotoraksu, pleuros empiema, fibrotoraksu. Aspiracinę pleuros ertmės punkciją geriausia atlikti kontroliuojant ultragarsu – taip sumažinama jatrogeninio pneumotorakso tikimybė.

Cheminė pleurodezė

Vėžinis pleuritas yra pagrindinė indikacija atlikti cheminę pleurodezę. Cheminė pleurodezė atliekama naudojant sterilų talką. Talkas, patekęs į pleuros ertmę, sukelia intrapleurinį uždegimo atsaką, vystosi fibrozė, sąauginis procesas, ir taip sukelia pleuros ertmės obliteracija. Procedūrą galima atlikti dviem metodais: torakoskopijos metu arba per dreną. Pleurodezės kontraindikacija – po skysčio pašalinimo iš pleuros ertmės (aspiracinė punkcija, pleuros ertmės drenavimas) atliktoje krūtinės ląstos rentgenogramoje matomas visiškai neišsiplėtęs plautis.

Torakoskopinė cheminė pleurodezė yra cheminės pleurodezės „auksinis“ standartas. Torakoskopijos metu pašalinamas skystis iš pleuros ertmės. Apžiūrima pleuros ertmė, atliekama pasieninės pleuros biopsija ir bioptatas siunčiamas atlikti skubaus histologinio tyrimo. Diagnozavus piktybinio proceso plitimą pasieninėje pleuroje, atliekama cheminė pleurodezė. Į pleuros ertmę per troakarą supurškama apie 5 g sterilaus talko. Pleuros ertmė drenuojama, drenai prijungiami prie specialaus surinki-

mo indo. Torakoskopinė cheminė pleurodezė minimaliai invazinė operacija, itin tinkama geros funkcinės būklės pacientams.

Cheminė pleurodezė per dreną. Sunkios funkcinės būklės pacientams, kuriems prognozuojama gyvenimo trukmė viršija 1 mėn., pleurodezės procedūrą galima atlikti minimaliai invazinėmis sąlygomis. Pirmiausia pleuros ertmė drenuojama, pašalinamas susikaupęs skystis. Tada atliekama krūtinės ląstos rentgenograma. Jeigu rentgeniniu tyrimu nustatoma, kad plautis visiškai išsiplėtęs, į pleuros ertmę per dreną švirškštu sušvirškščiamas 3–5 g sterilaus talko (talkas praskiedžiamas NaCl 0,9 proc. tirpalu). Drenas užspaudžiamas 1–2 valandoms, po to vėl atleidžiamas. Sekretacijai iš dreno sumažėjus iki 150 ml per parą, drenas pašalinamas.

PLEURAL SURGERY

DIANA SAMIATINA-MORKŪNIENĖ,

DAINIUS PILIPAVIČIUS

DEPARTMENT OF CARDIAC, THORACIC AND VASCULAR SURGERY

ACADEMY OF MEDICINE LUHS

Keywords: pulmonology, thoracic surgery, pneumothorax, hemothorax, pleural empyema, fibrothorax, malignant pleural effusion, video-assisted thoracoscopy, chemical pleurodesis, pleural cavity decompression, pleurectomy, decortication of the lung, pleurostomy.

Summary. Pleural surgery plays an important role in urgent and routine thoracic surgery. Pleural surgery covers the full range the specific and non-specific pleural diseases, benign and malignant tumors, iatrogenic complications and trauma surgical treatment. This article describes the surgical treatment of pleural diseases with which mostly face pulmonologists and family physicians in their clinical practice.

LITERATŪRA

1. Light RW. Pleural Diseases. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2007.
2. Shields, Thomas W.; LoCicero, Joseph; Ponn, Ronald B.; Rusch, Valerie W. General Thoracic Surgery, 6th Edition. Lippincott Williams & Wilkins 2005.
3. Samiatina D. Vaizdo torakoskopija urgentinėje torakalinėje chirurgijoje: galimybės ir rezultatai. Kaunas 2005.
4. Rubikas R. Urgentinė torakalinė chirurgija. Kaunas 2000.
5. <https://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines-and-quality-standards/>
6. Kolschmann S, Ballin A, Gillissen A. Clinical efficacy and safety of thoracoscopic talc pleurodesis in malignant pleural effusions. Chest 2005.
7. Burrows CM, Mathews WC, Colt HG. Predicting survival in patients with recurrent symptomatic malignant pleural effusions: an assessment of the prognostic values of physiologic, morphologic, and quality of life measures of extent of disease. Chest 2000.
8. Henry M, Arnold T, Harvey J. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. Thorax 2003.
9. Miller A. Spontaneous pneumothorax. In: Light RW, Lee YCG, eds. Textbook of pleural diseases. 2nd edn. London: Arnold Press 2008.
10. Baumann MH, Strange C, Heffner JE, et al. Management of spontaneous pneumothorax. An American College of Chest Physicians Delphi Consensus statement. Chest 2001.
11. Light RW, Lee YCG. Pneumothorax, chylothorax, hemothorax and fibrothorax. In: Murray J, Nadel J, Mason R, et al, eds. Textbook of respiratory diseases. 5th edn, Philadelphia: Saunders Elsevier 2010.
12. Farjah F, Symons RG, Krishnadasan B, et al. Management of pleural space infections: a population-based analysis. J Thorac Cardiovasc Surg 2007.
13. Goodman A, Davies CWH. Efficacy of short-term versus long-term chest tube drainage following talc slurry pleurodesis in patients with malignant pleural effusions: a randomised trial. Lung Cancer 2006.
14. Tan C, Sedrakyan A, Browne J, et al. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. Eur J Cardiothorac Surg 2006.
15. Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. Cochrane Database Syst Rev 2004.
16. Dresler CM, Olak J, Herndon JE 2nd, et al. Phase 3 intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. Chest 2005.

Seebri Breezhaler (glikopironis) – itin greitos veikimo pradžios, didžiausio selektyvumo M₃ receptoriams, ilgai veikiantis inhaliuojamasis anticholinerginis vaistas LOPL gydyti

Kristina Biekšienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: glikopironis, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, tiotropis, anticholinerginis.

Santrauka. Glikopironio bromidas (glikopironis) – itin greitos veikimo pradžios, didžiausio selektyvumo M₃ receptoriams, ilgai veikiantis inhaliuojamasis anticholinerginis bronchus plečiantis vaistas LOPL gydyti. Tai vieną kartą per parą vartojamas miltelių pavidalo vaistas, patvirtintas LOPL gydyti. Glikopironiui būdinga itin greita veikimo pradžia – jo bronchus plečiantis poveikis pasireiškia per 5 minutes po pirmosios dozės. Bronchus plečiantis glikopironio bromido poveikis trunka 24 valandas ir nemažėja vaistą nuolat vartojant ilgą laiką. Glikopironis yra toks pat efektyvus, saugus ir gerai toleruojamas kaip ir kitas žinomas ilgai veikiantis anticholinerginis vaistas – tiotropio bromidas. Glikopironio bromidas taip pat reikšmingai sumažina vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnumą bei pagalbinių trumpai veikiančių bronchus plečiančių vaistų kiekį. Taigi, vieną kartą per parą vartojamas glikopironis (*Seebri Breezhaler*) yra naujas pasirinkimas gydant LOPL sergančius pacientus.

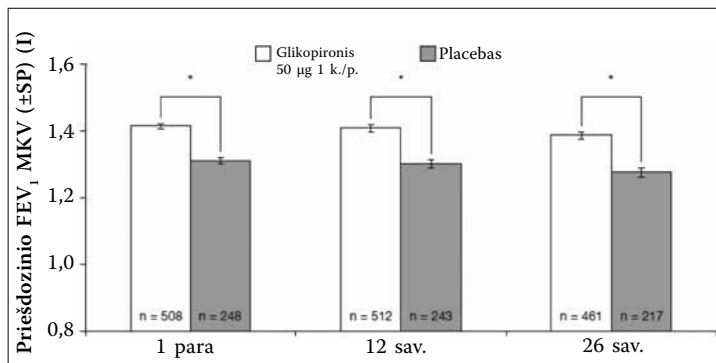
Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra viena pagrindinių sergamumo ir mirtingumo priežasčių pasaulyje. Pasaulyje – tai ketvirtoji pagal dažnumą mirties priežastis. Numatoma, kad artimiausiu metu LOPL toliau plis ir mirtingumas nuo šios ligos didės. Europoje LOPL paplitimas yra 4–6 proc. [1]. Lietuvoje, turimų epidemiologinių tyrimų duomenimis, serga apie 3 proc. suaugusių gyventojų. Nuo LOPL Europoje kasmet miršta iki 300 tūkst. žmonių, Lietuvoje – apie vieną tūkstantį [2].

Pagrindiniai LOPL gydyti vartojami vaistai yra inhaliuojamieji bronchus plečiantys vaistai [3]. Ilgai veikiančių muskarininių receptorių antagonistai yra pirmos eilės bronchus plečiantys vaistai LOPL gydyti. Svarbiausiomis idealaus ilgai veikiančio anticholinerginio vaisto savybėmis laikomos šios: stiprus selektyvumas trečio tipo muskarininiams receptoriams (M₃), ilgas veikimo laikas (geriausia 24 val.), greita veikimo pradžia, gebėjimas sukelti kliniškai reikšmingą bronchus plečiantį poveikį bei saugumas [3, 4, 5].

Prof. dr. Raimundas Sakalauskas
LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

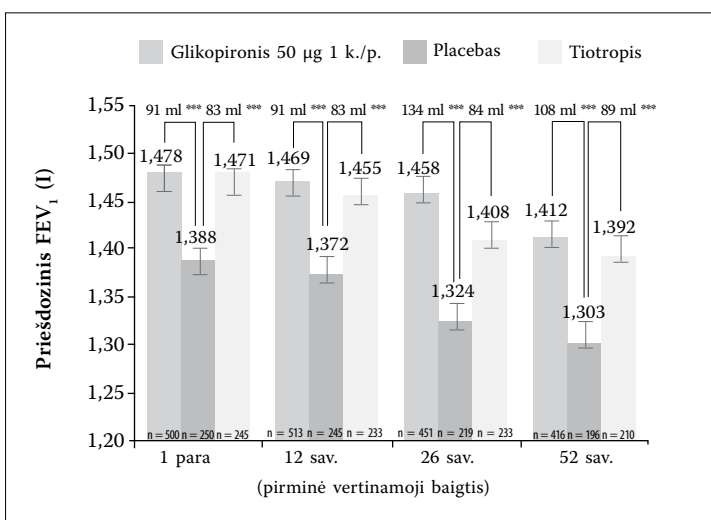


Šiandieninis medikamentinis gydymas nesustabdo LOPL progresavimo, bet jis iš esmės pagerina paciento būklę, sumažina ligos paūmėjimų tikimybę, pagerina gyvenimo kokybę. Tai labai svarbu bet kuriam pacientui. Galime pasidžiaugti, jog mus pasiekia vis geresni ir veiksmingesni vaistai. Rinkoje pasirodė nauji ilgai veikiančios bronchus plečiantys vaistai (ypač svarbu pabrėžti, kad jie veikia 24 valandas) ir vaistų deriniai labai padidina gydymo veiksmingumą, supaprastina gydymą ir suteikia gydytojui optimalų pasirinkimą. Pirmos eilės vaistu galėtų būti pasirinkamas *Seebri Breezhaler*, nes jis pradeda veikti labai greitai (per 5 minutes po dozės įkvėpimo) ir veiksmingai gerina gyvenimo kokybę.



1 pav. Priešdozinis FEV₁ pirmą parą, 12-ą ir 26-ą savaitę

Duomenys yra MKV ± standartinė paklaida. *p < 0,001, palyginti su placebo poveikiu. Skirtumas tarp gydymo grupių pirmą parą – 105 ± 10,9 ml, 12 savaitę – 108 ± 14,8 ml ir 26 savaitę – 113 ± 16,5 ml. FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę; MKV – mažiausių kvadratų vidurkis, SP – standartinė paklaida.



2 pav. Priešdozinis FEV₁ pirmą parą, 12-ą, 26-ą ir 52-ą savaitę

Duomenys yra MKV ± standartinė paklaida. ***p < 0,001, palyginti su placebo poveikiu. † p < 0,007, palyginti su atvira tiotropio grupe. FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę; MKV – mažiausių kvadratų vidurkis, SP – standartinė paklaida.

Tiotropis iki šiol buvo vienintelis pasaulyje plačiai vartojamas ilgai veikiantis anticholinerginis vaistas LOPL gydyti. Jis pagerina kvėpavimo funkciją, fizinio krūvio toleravimą, sveikatos būklę, sumažina dusulį, paūmėjimų skaičių bei mirtingumą lyginant su placebo, tačiau pasižymi lėta veikimo pradžia bei sukelia anticholinerginių šalutinių reiškinių: burnos sausmę, šlapinimosi sutikimus, vidurių užkietėjimą [6].

Klinikinėje praktikoje pradėtas vartoti kompensuojamas itin greitai veikti pradedantis, didžiausio selektyvumo M₃ receptoriams, ilgai veikiantis inhaliuojamasis anticholinerginis bronchus plečiantis vaistas LOPL gydyti – glikopironio bromidas (glikopironis). Tai vieną kartą per parą vartojamas miltelių pavidalo vaistas, patvirtintas LOPL gydyti. Glikopironio bromido veikimas yra unikalus lyginant su kitais anticholinerginiais vaistais LOPL gydyti. Vaistui būdinga itin greita veikimo pradžia, kuri yra greitesnė nei trumpo veikimo anticholinerginio preparato ipratropio bei ilgai veikiančio anticholinerginio preparato tiotropio. Glikopironio bronchus plečiantis poveikis pasireiškia per 5 min.

po pirmosios dozės, o ipratropio per 15 min., tiotropio – per 30 min. po inhaliacijos. Bronchus plečiantis glikopironio poveikis trunka 24 valandas, t. y. kiek ir tiotropio. Kaip ir kiti inhaliuojamieji ilgai veikiantys anticholinerginiai bronchus plečiantys vaistai, glikopironis blokuoja M₁ ir M₃ muskarininius receptorių kvėpavimo takuose [7, 8, 9, 10].

Toliau apžvelgiami svarbiausi klinikiniai tyrimai, kuriuose buvo įrodytas glikopironio bromido (*Seebri Breezhaler*) efektyvumas, saugumas gydant LOPL sergančius pacientus.

GLOW1 (angl. *glycopyrronium bromide in COPD airways clinical study*) klinikiniam tyrimo, kurį atliko D'Urzo su bendradarbiais, buvo tiriama glikopironio bromido efektyvumas, saugumas bei toleravimas gydant vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL sergančius pacientus [9]. Pacientai (n = 822) atsitiktinės dvigubai aklos atrankos būdu suskirstyti vartoti glikopironio bromido 50 µg kartą per parą (n = 552) arba placebo (n = 270) 26 savaites. Pagrindinė vertinamoji baigtis – forsuotas iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV₁) 12-tą gydymo savaitę. GLOW1 tyrimo rezultatai atskleidė, kad, gydant glikopironio bromidu, 12 savaitę FEV₁ buvo reikšmingai didesnis nei placebo grupėje (1 pav.). Reikšmingas FEV₁ padidėjimas pastebėtas jau pirmosios dienos pabaigoje ir išliko padidėjęs visas 26 gydymo savaites. FEV₁ padidėjo jau per pirmąsias 5 min., didėjo 24 val. nuo pirmos gydymo dienos ir išliko padidėjęs 12 ir 26 gydymo savaitę. Gydant glikopironiu, reikšmingai sumažėjo dusulys, paūmėjimų rizika (31 proc), pagalbinių vaistų vartojimas (0,46 įpurškimo per dieną) bei pagerėjo gyvenimo kokybė, lyginant su placebo grupe. Glikopironis buvo gerai toleruojamas bei saugus. Šalutinių reiškinių daugiau pasitaikė placebo grupėje nei glikopironio.

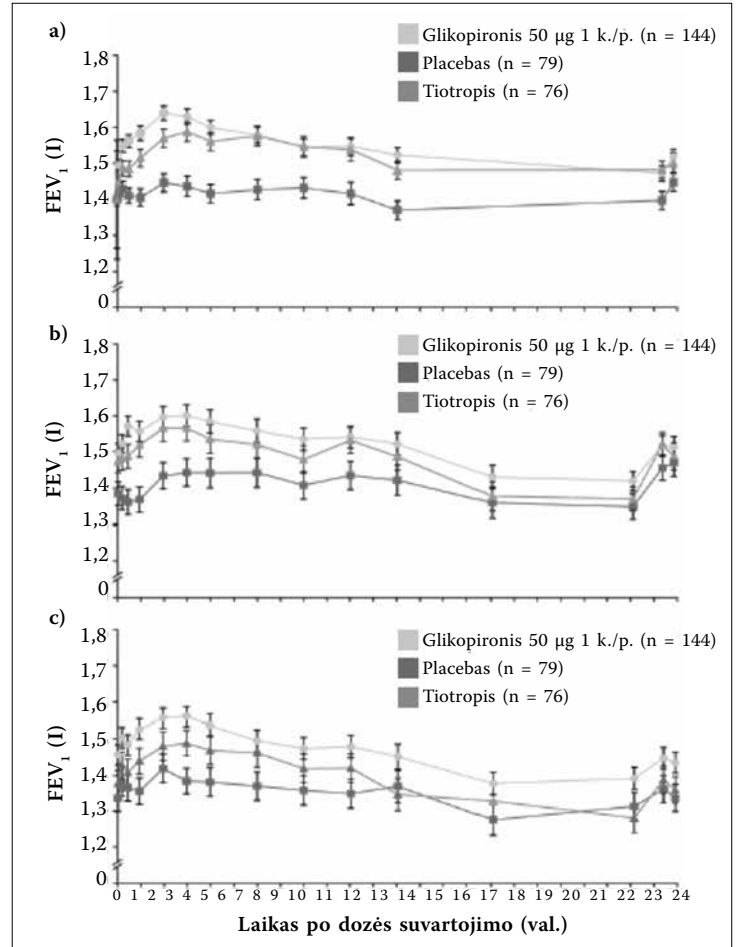
Kerwin ir kt. paskelbė kito reikšmingo klinikinio tyrimo GLOW2 rezultatus [11]. Šiame tyrimo buvo vertinamas glikopironio bromido efektyvumas ir saugumas 52 savaites gydant vidutinio sunkumo ir sunkią LOPL. Tai klinikinis daugiacentris atsitiktinių imčių dvigubai aklas tiotropiu (atvira grupė) ir placebo kontroliuojamas tyrimas. Šiame tyrimo dalyvavo 1066 pacientai, kurie buvo atsitiktiniu būdu sugrupuoti santykiu 2:1:1 į glikopironio, placebo ir tiotropio grupes. Tyrimą baigė 76 proc. pacientų. Pagrindinė vertinamoji GLOW2 tyrimo baigtis buvo FEV₁ dydis po 12 gydymo savaičių. Šio klinikinio tyrimo rezultatai parodė, kad 12-tą gydymo savaitę tiek glikopironis (97 ml), tiek tiotropis (83 ml) reikšmingai padidino FEV₁, lyginant su placebo grupe (2 pav.). Padidėjęs priešdozinis FEV₁ glikopironio grupėje buvo nustatytas jau pirmos gydymo paros pabaigoje, išliko padidėjęs 26-tą ir 52-tą gydymo savaitę, lyginant su placebo, ir buvo panašus į gydymo tiotropiu grupėje (2 pav.). Glikopironis pasižymėjo greitu bronchus plečiančiu poveikiu jau pirmą gydymo dieną reikšmingai daugiau padidinęs FEV₁ visuose laiko taškuose nuo 5 min. iki 4 valandos, lyginant su tiotropio ar placebo grupėmis (3 pav.). Tyrimo serijinės spirometrijos rezultatai parodė, kad bronchus plečiantis glikopironio poveikis tęsiasi 24 val. jau nuo pirmos

gydymo dienos ir išlieka 12-tą bei ir 52-ą gydymo savaitę (3 pav.). Glikopironis taip pat reikšmingai kaip ir tiotropis sumažino dusulį, vidutinių ir sunkių paūmėjimų skaičių (4 pav.), pagalbinių vaistų vartojimą (0,37 inhaliacijomis per dieną (atitinkamai $p = 0,039$) ir 0,63 ($p = 0,003$)) ir pagerino su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, lyginant su placebo. Vertinant saugumą, svarbu, kad nepageidaujamų reiškinų dažnumas buvo vienodas visose tyrimo grupėse: glikopironio bromido (76,6 proc.), tiotropio (74,2 proc.) ir placebo (76,5 proc.). Taigi, apibendrinus GLOW2 tyrimo rezultatus, galima teigti, kad vieną kartą per parą vartojamas glikopironis (50 μg) pasižymi itin greita veikimo pradžia, išlieka efektyvus 24 val, yra saugus ir gerai toleruojamas vaistas. Glikopironis toks pat efektyvus kaip tiotropis, todėl gali būti naujai pasirenkamas ilgai veikiantis anticholinerginis vaistas LOPL gydyti. Įvertinus GLOW2 tyrimo rezultatus, glikopironio bromidas buvo registruotas LOPL gydyti.

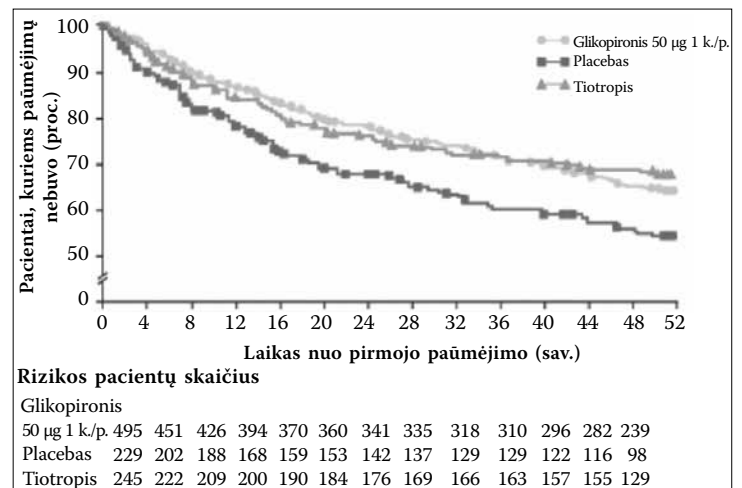
GLOW3 klinikinis tyrimas vertino glikopironio poveikį fizinio krūvio toleravimui, gydant vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL sergančius pacientus tris savaites [12]. Tai klinikinis placebo kontroliuojamas kryžminis tyrimas, kuriame dalyvavo 108 pacientai. Pagrindinė vertinamoji baigtis – ištvermės laikas submaksimalaus fizinio krūvio metu. Pirmą ir 21-ą šio tyrimo dieną buvo vertinamas ištvermės laikas, įkvėpimo talpa (IC) fizinio krūvio metu, spiograma, plaučių tūriai atliekant kūno pletizmografiją, kojų diskomfortas bei dusulys. Tyrimo duomenimis, glikopironis jau pirmą dieną pagerino fizinio krūvio toleravimą lyginant su placebo: ištvermės laikas pailgėjo 43,1 sek. (10 proc.), o tyrimo pabaigoje (21 dieną) jis buvo ilgesnis net 88,9 sek. (21 proc.) (5 pav.). Po trijų gydymo glikopironiu savaičių buvo sumažėjusi plaučių hiperinflacija (FRC, RV, sGAW, ir TLC), lyginant su placebo ($p < 0,05$). Kojų diskomfortas ir dusulys 21-tą gydymo dieną buvo mažesni gydant glikopironiu nei placebo grupėje. Gydymo grupėje reikėjo daug mažiau pagalbinių vaistų nei placebo. Šalutinių reiškinų dažnumas glikopironio ir placebo grupėse nesiskyrė.

GLOW5 klinikinį tyrimą paskelbė Chapman su bendradarbiais. Šiame tyrime pirmą kartą buvo įvertintas glikopironio bromido efektyvumas ir saugumas lyginant su akla skiriamu tiotropiu gydant vidutinio sunkumo ir sunkią LOPL 12 savaičių [13]. Pagrindinė vertinamoji baigtis – FEV₁ po 12 gydymo savaičių. GLOW5 tyrimas patvirtino rezultatus, gautus GLOW2 tyrime, ir dar kartą įrodė, kad glikopironio bromidas, kaip ir tiotropis, yra efektyvus, saugus, gerai toleruojamas vaistas LOPL gydyti. Šis tyrimas atskleidė, kad, įvertinus kasdinių simptomų dienyną, bendras LOPL simptomų dažnumas glikopironio grupėje buvo reikšmingai mažesnis nei tiotropio ($p = 0,035$).

Ankstesnės studijos, atliktos nefiziologinėmis sąlygomis, rodė, kad ilgai veikiančių antimuskarininių vaistų 24 val. poveikį lemia ilgas receptorių rezidencijos (vaisto ir receptoriaus susijungimo) laikas. Sykes su bendradarbiais atliko tyrimą, kuriame vertino receptorių kinetikos

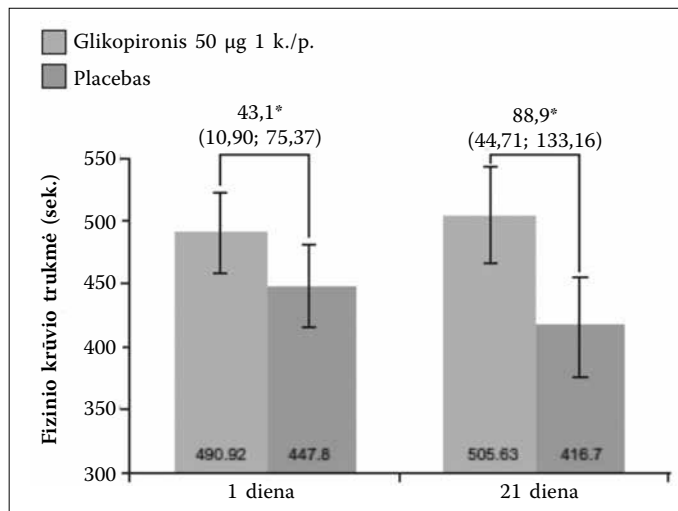


3 pav. Serijinė spirometrija a) pirmą parą, b) 26-ą sav., c) 52-ą sav.

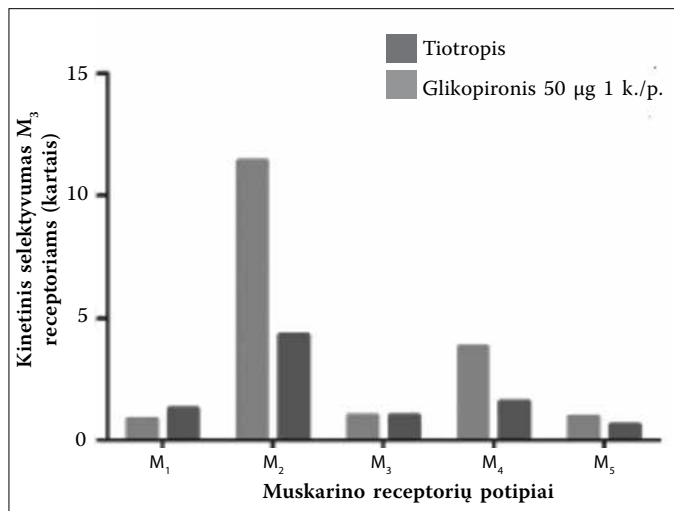


4 pav. Kaplan-Mejerio kreivė, vaizduojanti laiką iki pirmo vidutinio sunkumo ar sunkaus lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimo

įtaką glikopironio ir tiotropio veikimo pradžia ir trukmei bei terapiniam indeksui fiziologinėmis sąlygomis [14]. Šiuo tyrimu nustatyta, kad radioaktyviaisiais izotopais žymėtų preparatų glikopironio ir tiotropio receptorių disociacijos (atsipalaidavimo) pusperiodis yra daug trumpesnis (atitinkamai 11,4 ir 46,2 min.) nei nefiziologinėmis sąlygomis (atitinkamai 173 ir 462 min.) [15]. Glikopironio



5 pav. Fizinio krūvio toleravimo trukmė ryte pirmą ir 21 dieną. Pacientai buvo tiriami per valandą po dozės pavartojimo. Duomenys yra MKV (95 proc. PI) *p < 0,001. MKV – mažiausių kvadratų vidurkis; PI – pasikliautinis intervalas.



6 pav. Glikopironio ir tiotropio santykinis kinetinis selektyvumas M₁–5 receptoriams

veikimo pradžia buvo 3–4,8 karto greitesnė nei tiotropio. Šie rezultatai privertė suabejoti, kad ilgai veikiančių anticholinerginių vaistų 24 val. klinikinio poveikio trukmė priklauso tik nuo receptorių rezidencijos laiko. Jau ankstesnių tyrimų rezultatai rodė, kad glikopironio veikimo trukmė yra 24 val., nepaisant, kad jo susijungimo laikas yra trumpesnis nei tiotropio [7, 10, 16]. Tolesni šio tyrimo rezultatai atskleidė, kad glikopironis yra selektyvesnis (10,7 karto) M₃ receptoriams nei M₂, o atsipalaidavimo laikas nuo M₂ receptorių yra trumpesnis (1,07 min.) nei nuo M₃ (11,4 min.) (6 pav.). Tuo tarpu tiotropio selektyvumas M₃ receptoriams yra tik 4,3 karto didesnis nei M₂. Glikopironis pasižymėjo ir trumpesniu susijungimo su M₄ ir M₅ receptoriais laiku nei tiotropis. Dėl šių skirtumų glikopironis gali turėti geresnę terapinį indeksą nei tiotropis.

Apibendrinus galima teigti, kad vaistinis preparatas glikopironio bromidas (*Seebri Breezhaler*) yra šiek tiek (statistiškai nereikšmingai) efektyvesnis už tiotropio bromidą vertinant FEV₁ po 12 gydymo savaitių. Glikopironis pasižymi itin greita veikimo pradžia, t. y. bronchus plečiantis poveikis pasireiškia per 5 min. po pirmosios dozės inhaliacijos ir trunka 24 valandas. Tai turi teigiamą poveikį nuo rytinių simptomų ir sumažėjusio aktyvumo kenčiantiems LOPL sergantiems pacientams. Glikopironio bronchus plečiantis poveikis nesilpnėja vaistą vartojant ilgą laiką (6–12 mėn.). Glikopironis kaip ir tiotropis reikšmingai sumažina vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų skaičių bei pagalbinių trumpai veikiančių vaistų kiekį. Glikopironio bromidas yra gerai toleruojamas. Nepageidaujamų reiškinių dažnumas gydant glikopironio bromidu nesiskyrė nuo tiotropio ir placebo. Taigi vieną kartą per parą vartojamas ilgai veikiantis anticholinerginis vaistas glikopironis (*Seebri Breezhaler*) yra nauja pasirinkimo galimybė gydant pacientus, sergančius LOPL.

SEEBRI BREEZHALER (GLYCOPYRRONIUM) – RAPID ONSET OF ACTION, HIGHLY SELECTIVE TO M₃ RECEPTORS, LONG ACTING INHALED ANTICHOLINERGIC FOR THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

KRISTINA BIEKŠIENĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
ACADEMY OF MEDICINE LUHS

Keywords: glycopyrronium, chronic obstructive pulmonary disease, tiotropium, anticholinergic.

Summary. Glycopyrronium bromide (glycopyrronium) - rapid onset of action, highly selective to M₃ receptors, long acting inhaled anticholinergic bronchodilator for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. It is dry-powder, once-daily used medication, approved for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Glycopyrronium has rapid onset of action – its bronchodilation effect starts within 5 minutes after the first dose inhalation. Bronchodilation effect of glycopyrronium sustains 24-hours and does not diminish using this medication continually for a long time. Glycopyrronium is effective, safe and well tolerated as the only known long-acting anticholinergic, tiotropium bromide. Glycopyrronium significantly reduced moderate and severe COPD exacerbation rate and the use of short acting rescue medication. Once daily used glycopyrronium (*Seebri Breezhaler*) could be a new choice for the treatment of patients with COPD.

LITERATŪRA

1. Viegli G, Scognamiglio A, Baldacci S, Pistelli F, Carrozzi L. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiration* 2001; 68:4-19.
2. Malakauskas K, Sakalauskas R, Dudzevičius V, Sitkauskienė B, Milašauskienė Ž. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos ir astmos paplitimas penkiuose Lietuvos rajonuose. (Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in five rural regions of Lithuania.) *Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas* 2002; 6:235-9.
3. GOLD: Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. 2010 [http://www.goldcopd.com/].
4. Donohue JF. Minimal clinically important differences in COPD lung function. *COPD* 2005; 111-124.
5. Vogelmeier C, Banerji D. NVA237, a long-acting muscarinic antagonist, as an emerging therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 5: 2011;163-173.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 16) redakcijoje.

Efektyvaus alerginio rinito gydymo svarba

Laura Tamašauskienė, Brigita Šitkauskienė
LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Alerginio rinitu serga apie 30 proc. visos populiacijos [1]. Ši liga blogina gyvenimo kokybę bei mažina darbo ir mokymosi produktyvumą. Be to, dauguma žmonių, sergančių alerginiu rinitu, serga ir astma. Apskaičiuota, kad 60–70 proc. žmonių, kuriems diagnozuota astma, serga alerginiu rinitu [2, 3, 4]. Šiems pacientams būdingesnė sunki astmos eiga bei dažni šios ligos paūmėjimai. Tyrimai rodo, kad efektyvus rinito gydymas gali padėti kontroliuoti astmos simptomus [5, 6]. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti alerginio rinito diagnostikos ir gydymo metodus bei šios ligos svarbą astmos išsivystymui bei eigai.

ALERGINIO RINITO KLASIFIKACIJA IR DIAGNOSTIKA

Alerginio rinito klinikinius požymius lemia imuninės reakcijos (dažniausiai susijusios su imunoglobulinu (Ig) E), kilusios po nosies gleivinės sąlyčio su alergenu. Dažniausi šios ligos simptomai yra rinorėja, nosies užsikimšimas, niežulys, čiaudulys. Dažnai kartu pasireiškia ir alerginis konjunktyvitas. EHealthMe tyrimo duomenimis, iš 2896 sergančių alerginiu rinitu, sunkumu kvėpuoti skundėsi 150, gydymo antidepresantais prireikė 1330 pacientų, susierzinimą, įtampą jautė 119 pacientų, galvos skausmą – 116, svaigulį – 115, nuovargį – 114, šleikštulį, pykinimą – 108, skausmą – 104, minčių nusizudyti kilo 115 tiriamųjų [7]. Pagal simptomų trukmę alerginis rinitas klasifikuojamas į epizodinį ir nuolatinį, o pagal sunkumą – į lengvos eigos, vidutinės ir sunkios eigos (1 lentelė) [5].

Diagnozuojant alerginį rinitą (pagal ARIA (angl. *Allergic rhinitis and its impact on asthma*) rekomendacijas) rekomenduojama pradėti nuo specialaus klausimyno pildymo (2 lentelė) [5]. Jis padeda sukonkretinti ir susisteminti paciento nusiskundimus. Pirmoje klausimyno dalyje išvardyti alerginiam

rinitui nebūdingi simptomai. Jei pacientas teigiamai atsakė bent į vieną šios dalies klausimą, vadinasi, reikėtų jį tirti dėl kitų ligų (pvz., sinusito). Jei pacientas skundžiasi nosies „tekėjimu“ ir dar bent vienu antrroje dalyje išvardytu simptomu, didelė tikimybė, kad jis serga alerginiu rinitu, todėl turi būti siunčiamas tirti toliau. Tačiau, jei pacientas nenurodo kitų požymių, tik nosies „tekėjimą“, alerginio rinito tikimybė yra mažesnė. Jei pažymimi visi antrroje dalyje išvardyti simptomai, išskyrus nosies „tekėjimą“, alerginio rinito diagnozė mažai tikėtina.

Jei, įvertinus klausimyno rezultatus, alerginio rinito diagnozė yra tikėtina, būtina pacientą toliau tirti ir patikslinti diagnozę. Pradedama nuo objektyvios apžiūros, kurios metu galima pastebėti skersinę nosies raukšlę, raitilus pakiuose. Kitoms ligoms atmesti gali būti atliekama priekinė rinoskopija ir nosies endoskopija. Šiais tyrimais nustatomos ir kitos galimos rinito priežastys (pvz.: anatinės anomalijos) ar alerginio rinito sukeltos komplikacijos (pvz., polipai). Organizmo išjautrinimui įvairiems alergenams patvirtinti yra atliekami odos dūrio mėginiai ir specifinių IgE nustatymas kraujo serume. Jei reikia nustatyti konkretaus alergeno dozę, kuri sukelia alergijos simptomus, atliekamas nosies provokacinis tyrimas. Tai itin aktualu diagnozuojant profesines ligas.

ALERGINIO RINITO GYDYMAS

Svarbiausi alerginio rinito gydymo tikslai – pagerinti miego kokybę užtikrinant normalų miegą, normalų aktyvumą dieną (darbo ir mokyklos lankymas, sportas, laisvalaikis), sumažinant simptomų dažnumą ir stiprumą gydant vaistais, kurie nesukeltų nepageidaujamų reiškinių. Nekontriuojamas alerginis rinitas gali sukelti ar pasunkinti astmą, atopinį dermatitą, rinosinusitą, nosies polipozę, otitą, apnėją, dantų problemas, gomurio anomalijas, migreną [8–10].

1 lentelė. Alerginio rinito klasifikacija [5, 11]

Epizodinis	Nuolatinis
Simptomai <4 dienas per savaitę; arba <4 savaites.	Simptomai >4 dienas per savaitę; arba >4 savaites.
Lengvas	Vidutinis/sunkus
Visi išvardyti:	• miego sutrikdymas;
• normalus miegas;	• kasdienės
• nesutrikusi kasdienė veikla, sportas, laisvalaikis;	• veiklos, sporto, laisvalaikio sutrikdymas;
• nesutrikęs darbo ir mokyklos lankymas;	• darbo ir mokyklos lankymo sutrikdymas;
• simptomai yra, bet ne varginantys.	• varginantys simptomai.

2 lentelė. Alerginio rinito klausimynas

Klausimas
1. Ar skundžiatės bent vienu išvardytu simptomu?
• Simptomai vienoje nosies pusėje
• Tirštos, žalios ar geltonos išskyros iš nosies
• Sekreto nutekėjimas iš nosies į gerklę
• Veido skausmas
• Pasikartojantis kraujavimas iš nosies
• Uoslės sutrikimas
2. Ar skundžiatės bent vienu iš išvardytų simptomų bent 1 valandą per dieną?
• Nosies „tekėjimas“
• Čiaudulys
• Nosies užsikimšimas
• Nosies niežulys
• Konjunktyvitas (raudonos, niežtinčios akys)

Pagal ARIA rekomendacijas, pradedant gydyti alerginį rinitą, svarbu vengti alergenų, kurie provokuoja simptomus [5, 11]. Vaistų pasirinkimas priklauso nuo ligos klinikinių požymių sunkumo ir trukmės. Pagrindinis medikamentinio gydymo tikslas – parinkti vaistus, reguliuojančius alergeno sukeltą imuninio atsako pakitimą (veikiančius ligos patogenezę) bei leidžiančius pasiekti ir užtikrinti ligos kontrolę. Jei alerginio rinito simptomai yra epizodiniai ir lengvos eigos, skiriama II kartos geriamųjų ar vietinio poveikio antihistamininių vaistų. Dekongestantai gali būti skiriami tik trumpą laiką (<7d.) kaip pagalbinė priemonė mažinant nosies obstrukciją, nes ilgalaikis jų vartojimas gali tapti medikamentinės alergijos priežastimi. Jei alerginio rinito

3 lentelė. Vaistų poveikis alerginio rinito simptomams [12]

Simptomai	Pirmos eilės vaistai						
	Anticholinerginiai vaistai	Dekongestantai	Putliųjų ląstelių stabilizatoriai	Leukotrienų antagonistai	Geriamieji antihistamininiai vaistai	Nosies antihistamininiai vaistai	Nosies gliukokortikoidai
Nosies užsikimšimas	-	+	+/-	+/-	+/-	+	++
Nosies niežulys	-	-	+	+/-	+	+	+
Rinorėja	+	-	+	+	+	+	++
Čiaudulys	-	-	+	+	+	++	++
Akių niežulys	-	-	-	+/-	+	++	+
Ašarojimas	-	-	-	+/-	+	++	+
Akių paraudimas	-	-	-	+/-	+	++	+

simptomai yra epizodiniai ir vidutiniai/sunkūs, rekomenduojama skirti tokius pat vaistus kaip esant lengvos eigos ligai ir svarstyti apie nosies gliukokortikoido skyrimą. Kiti antros eilės vaistai: antileukotrienai (pirmenybė sergantiems ir astma), kromonai. Šiuo metu kromonai, gydant alerginį rinitą, beveik nebeskiriami, nes jų terapinis poveikis dažnai nepakankamas, silpnesnis, lyginant su kitais vaistais (3 lentelė). Dažniausiai tokiais atvejais yra skiriami vietinio poveikio gliukokortikoidai. Jei alerginio rinito simptomai po 2–4 sav. sumažėja, tokį patį gydymą reikia tęsti dar 1 mėn., o jei efekto nėra – peržiūrėti diagnozę, ar laikomasi režimo, ar nėra infekcijos ir kitų priežasčių, rinktis kitą ar skirti papildomą vaistą. Esant nuolatiniam vidutinio sunkumo/sunkiam alerginiam rinitui, pirmiausia skiriami nosies gliukokortikoidai (pirmos eilės vaistai). Kiti galimi pasirinktiniai vaistai – antihistamininiai, antileukotrienai. Jei po 2–4 sav. simptomai palengvėja, rekomenduojama gydymą pakeisti, renkant vaistus iš žemesnės pakopos, ir tokį gydymą tęsti 1 mėn. Tačiau, jei simptomai lieka tokie patys, reikėtų dar kartą įvertinti alerginio rinito diagnozę, atmesti kitas ligas. Jei alerginio rinito diagnozė patvirtinama, galima didinti nosies gliukokortikoidų dozę, esant niežuliui, čiauduliui pridėti antihistamininių vaistų, esant itin sunkiam nosies užsikimšimui – trumpą laiką dekongestantų. Jei ir šis gydymas neefektyvus, reikia spręsti dėl chirurginio gydymo galimybių.

Jei pacientas serga ir alerginiu konjunktyvitu, rekomenduojama skirti geriamuosius arba lašinamus į akis antihistamininius vaistus. Nustačius, kad alerginio rinito simptomus sukelia vienas ar du vyraujantys alergenai, galima taikyti specifinę imunoterapiją

(poodinę arba poliežuvinę). Taip organizmas palaipsniui „pripratintas“ prie alergeno, todėl sumažėja simptomų sunkumas ir dažnumas.

Sėkmingo gydymo pagrindas – tinkamai pasirinktas vaistas

Pagrindiniai vaistai alerginiam rinitui gydyti, kaip minėta, yra antihistamininių vaistų ir (ar) gliukokortikoidų purškalai.

Norint veiksmingai gydyti alerginį rinitą, kai vargina nosies niežulys, čiaudulys, rekomenduojama skirti geriamuosius II kartos H1 antihistamininius vaistus. *Dymista*[®] vartojama simptominiams vidutinio sunkumo ir sunkiam sezoniniam ir nuolatiniam AR gydyti, kai monoterapija nosies antihistamininiais vaistiniais preparatais ar gliukokortikoidų purškalais nepakankamai veiksminga. *Dymista*[®] nosies purškale yra azelastino hidroklorido ir flutikazono propionato, kurių veikimo mechanizmai skirtingi, todėl papildo ir sustiprina vienas kito poveikį slopinant alerginį rinitą ir rinokonjunktyvito simptomus. Flutikazono propionatas – tai sintetinis gliukokortikoidas, o azelastinas priskiriamas prie stipriai ir ilgai veikiančių antihistamininių vaistinių preparatų, kuriam būdingos selektyvios H1 antagonistinės, putliąsias ląsteles stabilizuojančios ir uždegimą slopinančios savybės. *In vivo* ir *in vitro* tyrimų duomenys rodo, jog azelastinas slopina cheminių mediatorių, dalyvaujančių ankstyvosios ir vėlyvosios stadijos alerginėse reakcijose (leukotrienų, histamino, trombocitus aktyvinančio faktoriaus ir serotonino), sintezę ar atsipalaidavimą.

ALERGINIO RINITO IR ASTMOS SĄSAJOS

Mokslo literatūra rodo, kad alerginis rinitas didina astmos riziką. Abi šios ligos išsivysto veikiant panašioms imu-

niniams mechanizmomams po sąlyčio su alergenu. Kanadoje atliktas tyrimas atskleidė, kad iš 107 pacientų, sergančių alerginiu rinitu, 26,1 proc. sirgo astma, o 39,1 proc. buvo nustatyta sutrikusi plaučių funkcija [4]. Mokslininkai teigia, kad, diagnozavus alerginį rinitą, reikėtų pagalvoti, ar pacientas neserga ir astma. Norint įvertinti astmos tikimybę, rekomenduojama užpildyti trumpą klausimyną [5]. Jei pacientas atsako teigiamai bent į vieną klausimą, astmos tikimybė yra didelė, ir jis turi būti siunčiamas tirti toliau.

Tyrimas, kuriame buvo analizuojami vaikų, sergančių astma, plaučių funkcijos rodikliai ligos paūmėjimo metu ir po jo, parodė, kad pacientams, sergantiems alerginiu rinitu, plaučių funkcija atsitaikė po ilgesnio laiko [2]. Naujuose mokslo darbuose pateikia duomenų, kad efektyvus alerginio rinito gydymas gali užkirsti kelią astmos išsivystymui, ypač specifinė imunoterapija [3, 6].

APIBENDRINIMAS

Alerginis rinitas yra labai dažna liga, kuri net tik blogina gyvenimo kokybę, bet ir didina astmos bei jos paūmėjimų riziką. Dažniausi šios ligos simptomai yra rinorėja, nosies užsikimšimas, niežulys, čiaudulys. Dažnai kartu pasireiškia ir konjunktyvito požymių. Alerginio rinito diagnostika atliekama atsižvelgiant į paciento nusiskundimus, ligos anamnezę, jų vertinimui naudojant specialius klausimynus, atliekant odos dūrio mėginius ar/ir specifinių IgE kraujo serume tyrimą bei nosies provokacinį tyrimą, diferencinės diagnostikos tikslu atliekant rinoskopiją, nosies endoskopiją. Gydant šią ligą svarbu vengti alergeno, sukeliančio simptomus. Dažniausiai skiriami geriamieji arba nosies antihistamininiai preparatai, dekongestantai, į nosį purškiami gliukokortikoidai. Vaistų pasirinkimas priklauso nuo ligos simptomų dažnumo ir sunkumo. Jei nustatoma, kad alerginio rinito klinikinius požymius sukelia vienas ar du alergenai, taikoma specifinė imunoterapija. Laiku atlikta alerginio rinito diagnostika ir tinkamai parinktas gydymas ne tik sumažina ligos simptomus, bet leidžia pasiekti ligos kontrolę, pagerina gyvenimo kokybę ir sumažina astmos ir kitų susijusių ligų riziką, o jau sergant astma – šios ligos paūmėjimų dažnumą.

Tinkamas inhaliatorius – geros ligos kontrolės veiksnys

Rūta Nutautienė

Respublikinė Kauno ligoninė

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) ir astma – itin pasaulyje dažnos lėtinės obstrukcinės kilmės plaučių ligos, kurioms gydyti reikia vis daugiau lėšų, dėl to jos tampa sunkia socioekonominė našta. Pasaulyje LOPL pagal dažnumą yra ketvirtoji mirties priežastis Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) [1]. Pastaraisiais dešimtmečiais ženkliai išaugo ir vaikų, ir suaugusiųjų sergamumas astma. Statistikos duomenimis, pasaulyje astma serga apie 300 mln. žmonių, o kai kuriose šalyse – net iki 18 proc. gyventojų [3].

Kadangi LOPL ir astmos etiologiniai veiksniai yra tie patys (rūkymas, įkvėpamosios cheminės medžiagos (pramonės ir kitose srityse), aplinkos užterštumas), jomis sergant vyksta panašūs patomorfologiniai pokyčiai (lėtinis kvėpavimo takų gleivinės uždegimas, bronhektazės, plaučių parenchimos emfizeminiai pokyčiai), ir abi ligos reiškiasi vienodais klinikiniais simptomais (dusulys, krūtinės skausmas, kosulys, švilpimas krūtinėje, kvėpavimo funkcijos nepakankamumas progresuojant ligai, ypač paūmėjimų metu), tai sudaro pagrindą šias ligas gretinti ir ieškoti bendrų paūmėjimus skatinančių veiksnių.

Kita vertus, LOPL ir astma – skirtingos ligos, todėl kiekviena gydoma savaip. GINA (Globalinės astmos gydymo ir profilaktikos strategijos, angl. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*) paskelbtos astmos gydymo rekomendacijos grindžiamos simptomų kontrole [3]. Astmai gydyti vartojami vaistai turi mažinti bronchų uždegimą (gliukokortikoidai) ir kliniškai lengvinti bronchų obstrukcijos sukeltus simptomus (beta 2 agonistai). Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad gydymas inhaliuojamojo gliukokortikoido ir ilgai veikiančio beta 2 agonisto deriniu yra naudingesnis nei vien inhaliuojamoju gliukokortikoidu. Astmai kontroliuoti gali būti skiriami ir leukotrienų modifikatoriai, cisteinilleukotrieno 1 (CysLT1) receptorių antagonistai (montelukastas, zafirlukastas) bei 5-lipoksigenazės inhibitorius (zileutonas). Dėl silpnescio gydymo poveikio, lyginant su mažomis inhaliuojamųjų

gliukokortikoidų dozėmis, leukotrienų modifikatoriai dažniausiai vartojami kartu su gliukokortikoidais. Trumpai veikiantis teofilinas gali būti vartojamas kaip rezervinis bronchus plečiantis ir kontroliuojamasis vaistas, tačiau nuomonės dėl jo skyrimo esant astmos paūmėjimui prieštaringos. Priešingai, LOPL gydymas pagal GOLD (angl. *The Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease*) 2011 m. rekomendacijas skiriamas ne tik atsižvelgiant į bronchų obstrukcijos spirometrinį FEV₁ (forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę) rodiklį, bet ir simptomų sunkumą, paūmėjimų anamnezę – kitaip tariant, skirstant pacientus į keturias grupes: A, B, C ir D. Atnaujintose 2014 metų GOLD LOPL diagnostikos, gydymo ir profilaktikos rekomendacijose (GOLD 2014) bronchus plečiantys vaistai liko pagrindiniai LOPL simptomus gydančios vaistai (vartojami tiek esant lengvai, tiek labai sunkiai LOPL). Pagal atnaujintas GOLD rekomendacijas šia liga sergančių pacientų pagrindiniai gydymo tikslai yra šie: mažinti ligos simptomus (palengvinti simptomus, pagerinti fizinio krūvio toleravimą, pagerinti sveikatos būklę) ir mažinti riziką (progresavimo profilaktika, paūmėjimų gydymas bei profilaktika, mirštamumo mažinimas) [2].

KLINIKINĖ PROBLEMA – NETINKAMO INHALIATORIAUS PARINKIMAS

Klinikinis inhaliuojamojo vaisto efektyvumas pirmiausia priklauso nuo pa-

ciento pastangų laikytis vaistų įkvėpimo režimo, gebėjimo tinkamai įkvėpti vaistus ir naudotis inhaliatoriumi. Jei minėti veiksmai atliekami tinkamai, inhaliuojamojo vaisto kaupimasis plaučiuose priklauso nuo įkvėpamo vaisto dalelių dydžio, įkvėpimo technikos ir inhaliatoriaus tipo. Nuo inhaliuojamojo vaisto dalelių dydžio priklauso vaisto kaupimosi vieta plaučiuose (lentelė). Tik mažesnės kaip 1 μm vaisto dalelės gali pasiekti periferinius bronchus, alveoles, 1–5 μm dydžio dalelės nusėda didesniuose ir pagrindiniuose bronchuose, > 5 μm – burnaryklėje [4]. Kadangi uždegimas apima visus apatinius kvėpavimo takus (periferinius bronchus labiau nei pagrindinius), norint gydyti atokiausias plaučių dalis, svarbu, kad inhaliatoriumi įkvėpamo vaisto dalelės būtų labai mažos, t. y. mažesnės kaip 1 μm [4]. 1–5 μm skersmens dalelės tinkamos inhaliuoti kai kuriuos vaistus, pvz., gliukokortikoidus [4]. Galimi trys aerosolinių dalelių nusėdimo mechanizmai: inertinis įstrigimas, nusėdimas ir difuzija (1 pav.). 1–10 μm skersmens dalelių vyraujantys mechanizmai yra inertinis įstrigimas ir gravitacinis nusėdimas. Trečiasis mechanizmas (Brauno judėjimas / difuzija) būdingas tik tada, kai aerosolio dalelių skersmuo mažesnis kaip 1 μm [4].

Daugybė atliktų klinikinių tyrimų įrodyta, kad dažniausia priežastis, kodėl nesulaukiama veiksmingo poveikio tinkamai gydant astmą ir LOPL, yra vaisto įkvėpimo klaidos [4].

Kita dabar dažnai aptariama problema, galinti prisidėti prie nepakankamos

ligos kontrolės, – inhaliatoriaus pakeitimas. Naudojant inhaliatorių yra daug veiksnių, kurie priklauso nuo paciento, jo santykio su gydytoju, inhaliatoriaus dizaino ir vaisto, esančio inhaliatoriuje charakteristikų ir turi įtakos ligos kontrolės pasiekimui (2 pav.). Procesas ganėtinai ilgas, todėl inhaliatoriaus keitimas gali sąlygoti nepatogumus pacientui ir blogą ligos kontrolę [9].

Symbicort Turbuhaler – tinkamas pasirinkimas

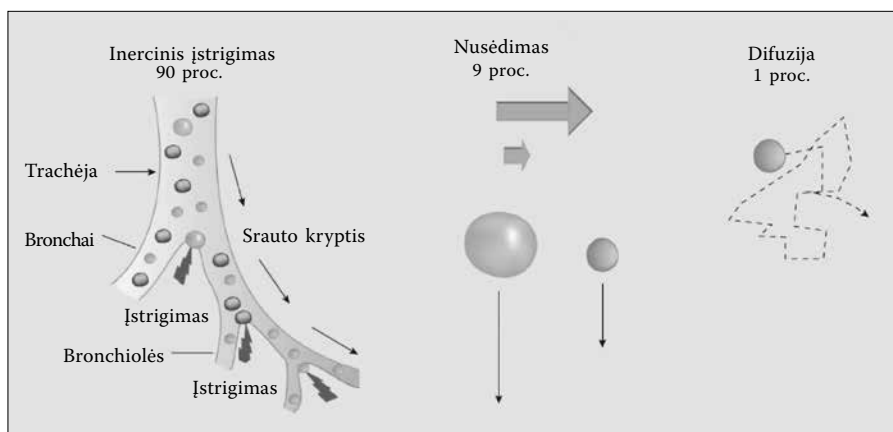
Renkant ligoniui inhaliatorių, svarbu atsižvelgti į tai, kad jis atitiktų paciento fizines galimybes ir naudojimosi instrukcija būtų lengvai suprantama. Pacientą reikėtų apmokyti nuolat kontroliuoti įkvėpimo techniką. GINA komitetas, GOLD ir Didžiosios Britanijos krūtinės ląstos draugija (angl. *British Thoracic Society*) rekomenduoja, naujai skyrus inhaliatorių ar pakeitus seną nauju, visada tinkamai pamokyti pacientą ir reguliariai tikrinti vaistų įkvėpimo techniką [2, 3, 4]. Atlikta sistemine klininių tyrimų apžvalga parodė, kad apie 25 proc. inhaliuojamųjų vaistų vartotojų nebuvo apmokyti, kaip tinkamai įkvėpti vaisto [4]. Tokiu atveju tikėtis gerų gydymo rezultatų neverta. Rinkoje esantys plaučių ligoms gydyti naudojami inhaliatoriai skiriami į 4 grupes:

- suspausto oro dozuoti aerosoliniai (angl. *pressurized metered dose*) inhaliatoriai;
- sausų miltelių (angl. *dry powder*) inhaliatoriai;
- suslėgtų fiksuotų dozių (angl. *breath-actuated metered-dose*) inhaliatoriai;
- inhaliatoriai, iš vaisto suformuojantis smulkia miglą (angl. *soft mist inhaler*).

Inhaliuojamųjų sausų miltelių vaistų dozė priklauso nuo žmogaus pastangų juos įkvėpti [4, 5]. Sergant LOPL ir astma įkvėpti yra sunkiau, todėl manoma, kad vaistas per sausų miltelių inhaliatorių įkvėpiamas neefektyviai [4]. Ši nuomonė grindžiama tariamai mažu įkvėpimo srautu. Beje, literatūros apžvalga tai paneigia. Sausų miltelių inhaliatoriai tinka ir astmos priepuolio ištiktam pacientui; pastebėta, kad vaistai, įkvėpiami per sausų miltelių inhaliatorius, gali būti efektyvesni nei dozuojami per suspausto oro inhaliatorių. Apžvalgos duomenimis, įkvėpti pakankamai stipriai, kad pasireikštų

Lentelė. Vaisto pasiskirstymą plaučiuose lemiantys veiksniai

Veiksny	Poveikis vaisto pasiskirstymui plaučiuose
Dalelių dydis	Įkvėptos per mažos dalelės gali būti iškvėptos, o per didelės nusėda ryklėje ar stambiuosiuose kvėpavimo takuose.
Dalelių greitis	Per didelis dalelių greitis didina jų nusėdimo ryklėje ar stambiuosiuose kvėpavimo takuose tikimybę.
Įkvėpimo tūris	Kuo didesnis įkvėpimo tūris, tuo daugiau aerozolio patenka į smulkiuosius kvėpavimo takus.
Kvėpavimo sulaukymas po įkvėpimo	Daugiau dalelių nusėda smulkiuosiuose kvėpavimo takuose.



1 pav. Vaisto dalelių kaupimasis apatiniuose kvėpavimo takuose [4]

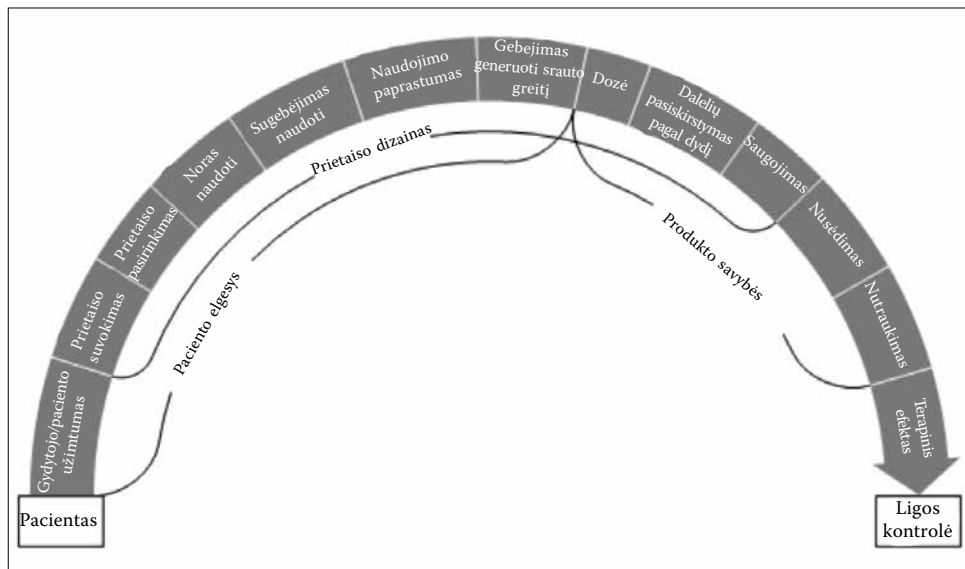
vaisto klininis efektas, gali ir LOPL sergantys pacientai. Sausų miltelių inhaliatorių rinka yra gana plati. Kai kuriais šių inhaliatorių skiriama vienkartinė vaisto dozė, pavyzdžiui, *Handihaler*® (*Boehringer Ingelheim*, Vokietija) ar *Aerolizer*® (*Novartis*, Šveicarija). Vaistas dozuojamas įdėjus vaisto miltelių kapsules į inhaliatorių. Kartotinių dozių inhaliatoriai, pavyzdžiui, *Turbohaler*® (žinomas ir kaip *Turbuhaler*®) arba *Accuhaler*® (žinomas ir kaip *Diskus*®).

Turbuhaler – tai sausų miltelių inhaliatorius su rezervuaru. Ši vaistų talpos forma yra patogi pacientui, nes nereikia kiekvieną kartą prieš įkvėpiant vaisto atlikti papildomų veiksnių, pvz., įsidėti kapsulę ar pasikeisti vaisto miltelių lizdinę plokštelę [7]. *Turbuhaler*® rezervuare telpa 60–120 dozių, todėl pacientas net ir keliaudamas gali jaustis saugus, kad nepritrūks vaisto. Sudėtinis vaistas inhaliatoriuje yra grynas, mikronizuotų vaistų dalelių pavidalo, naujesnis vaisto modelis – mikronizuotos vaisto dalelės ir tokio paties dydžio laktozės dalelės [6]. Laktozė yra stabili ir saugi nešančioji medžiaga [8], t. y. kristalinė medžiaga labai lygiu paviršiumi, atitinkanti sausų miltelių inhaliatorių vaistų nešančiųjų dalelių kriterijus [8]. Laktozė turi ma-

žiau higroskopinių savybių nei kiti cukrūs [8]. Inhaliatoriuje esančių dalelių mišinys yra sferizuotas į mažus aglomeratus, kurie suyra inhaliacijos metu [5]. Aglomeratai naudojami kaip stabilizuojamoji medžiaga, kad pacientui iškvėpiant (pasiruošiant įkvėpti vaisto) ar kvėpuojant inhaliatoriuje esantys milteliai neišsisklaidytų anksčiau, nei reikia [7], ir nukeliautų ten, kur reikia, – iki atokiausių plaučių vietų. Aglomerato dalelių dydis turi reikšmės vaisto dispersijai. *Turbuhaler*® inhaliatoriaus aglomerato dalelės yra mažos ir panašios į įkvėpiamų vaistų daleles, todėl, įkvėpiant vaisto per *Turbuhaler*®, galima tikėtis geros vaisto dispersijos.

Symbicort® *Turbuhaler* sudedamųjų dalių veiksmingumas

Symbicort® yra inhaliuojamojo gliukokortikoido budezonido ir ilgai veikiančio selektyvus beta 2 adrenoceptorių agonisto formoterolio derinys sausų miltelių inhaliatoriuje. Šie skirtingo veikimo mechanizmo vaistai sustiprina vienas kito poveikį. Įkvėptas budezonidas sukelia nuo dozės priklausomą uždegimą slopinantį poveikį kvėpavimo takuose. Inhaliuojamojo budezonido nepageidaujamas poveikis yra lengvesnis negu sisteminio poveikio gliukokortikoidų.



2 pav. Etapai nuo paciento inhaliatoriaus naudojimo pradžios iki terapinio poveikio pasireiškimo

Įkvėptas formoterolis greitai ir ilgam atpalaiduoja bronchų lygiuosius raumenis esant laikinai kvėpavimo takų obstrukcijai. Bronchus plečiantis poveikis priklauso nuo dozės ir pasireiškia per 1–3 min. Jo trukmė, įkvėpus vieną dozę, – mažiausiai 12 val. [6].

Symbicort[®] skirtas reguliariai vartoti sergant astma, kai tikslinga gydyti inhaliuojamojo gliukokortikoido ir ilgo veikimo beta 2 adrenoreceptorių agonisto deriniu, t. y. kai inhaliuojamojo gliukokortikoido ir pagal poreikį vartojamo inhaliuojamojo trumpo veikimo beta 2 adrenoreceptorių agonistų poveikis per silpnas arba kai inhaliuojamasis gliukokortikoidas ir ilgo veikimo beta 2 adrenoreceptorių agonistas, vartojami kartu, jau sukėlė reikiamą poveikį. Dėl specifinių budesonido ir formoterolio savybių jų derinys tinkamas vartoti tiek astmos palaikomajam gydymui ir simptomams palengvinti, tiek vien šios ligos palaikomajam gydymui, dėl kurio palengvėja astmos simptomai, ji rečiau paūmėja [6].

Symbicort[®] skiriamas ir sunkiai LOPL (kai FEV₁ < 50 proc. normalaus) simptomaiškai gydyti, jei kartojasi paūmėjimai, o sunkių simptomų išlieka reguliariai vartojant ilgai veikiančius bronchus plečiančius vaistus.

Pagal sisteminę budesonido ir formoterolio ekspoziciją fiksuotų budesonido ir formoterolio dozių derinys yra bioekvivalentiškas preparatams, kurių sudėtyje yra po vieną veikliąją medžiagą.

Vartojant šį fiksuotą derinį, plotas po budesonido koncentracijos kreive būna šiek tiek didesnis, rezorbcija – greitesnė, didžiausia koncentracija plazmoje – didesnė. Didžiausia formoterolio koncentracija plazmoje, vartojant šį fiksuotą derinį, būna panaši kaip formoterolį vartojant atskirai. Įkvėptas budesonidas greitai rezorbuojasi, didžiausia koncentracija plazmoje susidaro per 30 min. [6]. Tyrimų metu plaučiuose nusėdavo vidutiniškai 32–44 proc. įkvėptos budesonido dozės. Sisteminis biologinis prieinamumas – maždaug 49 proc. įkvėptos dozės. Įkvėptas formoterolis greitai rezorbuojamas, didžiausia koncentracija plazmoje susidaro per 10 min. Tyrimų metu plaučiuose nusėdavo vidutiniškai 28–49 proc. įkvėptos formoterolio miltelių dozės. Sisteminis biologinis prieinamumas – maždaug 61 proc. įkvėptos dozės [6].

APIBENDRINIMAS

Astma ir LOPL – tai ne tik pacientų, bet ir visuomenės problema. Šios ligos labai pablogina gyvenimo kokybę, o netinkamai gydomos ar negydomos gali baigtis net mirtimi. Inhaliuojamųjų vaistų svarba gydant šias ligas neabejojama, tačiau jų veiksmingumas gali nukentėti dėl inhaliavimo technikos klaidų. *Turbuhaler*[®] inhaliatoriaus aglomerato dalelės yra mažos ir panašios į inhaliuojamųjų vaistų daleles, todėl, įkvėpiant vaisto

per *Turbuhaler*[®], galima tikėtis geros vaisto dispersijos. Kitas svarbus dalykas, ypač pacientams, – *Turbuhaler*[®] yra nedidelis, patogus nešiotis; įkvėpiant vaistą beveik ar visiškai nesijaučia jokie skonio burnoje, nereikia koordinuoti vaisto išpurškimo ir vaisto įkvėpimo veiksmų, tereikia tinkamos vaisto įkvėpimo srovės, t. y. 30–60 l/min., kas svarbu naudojant bet kurį sausų miltelių inhaliatorių. Vaisto dozė paruošiama į abi puses pasukus *Turbuhaler*[®] apatinėje dalyje esantį ratuką (naudoti paprasta ir reumatoidiniu artritu sergantiems žmonėms) – vaistas patenka į specialias angas, pro kurias įkvėpimo momentu praeinantis oras sujudina vaisto daleles, jas pakelia ir taip vaistas įkvėpiamas lengviau. Vaisto dalelių deagregaciją įkvėpiant vaistą per kandiklį lemia tarp dviejų spiralinių kanalų susiformuojanti turbulencija. Dėl aglomeratų, turbulencijos srovės ir nuoširdžių paciento pastangų *Turbuhaler*[®] įkvėpiamos vaistų dalelės pasiekia atokiausias plaučių dalis. Geresnis atsakas į gydymą pasireiškia tik tada, kai susidaro pakankama vaisto koncentracija ligos pažeistoje plaučių srityje.

397.208,011/09/14/LT.

Publikaciją remia *AstraZeneca*.

LITERATŪRA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2006
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2014 update
3. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. <http://www.ginasthma.com>. 2012: 1-110.
4. Capstick T.G.D., Clifton I.J. Inhaler technique and training in people with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 2012, 6 (1), 91–103.
5. Frijlink HW, De Boer AH. Dry powder inhalers for pulmonary drug delivery. *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2004, 1(1):67–86;
6. *Symbicort Turbuhaler* preparato charakteristikų santrauka. Prieiga internete: <http://extranet.vvkt.lt/paieska/details.php?id=11621&thislanguage=lang_lt>.
7. Borgstrom L. On the Use of Dry Powder Inhalers in Situations Perceived as Constrained. *Journal of aerosol medicine*, 2001, 3 (4), 281–287.
8. Telko M.J., Hickey A.J. Dry powder inhaler formulation. *Respiratory care*, 2005, 9 (50), 1209–1227.
9. D. Price, M. Summers, P. Zanen. Could interchangeable use of dry powder inhalers affect patients? 2005 Blackwell Publishing Ltd *Int J Clin Pract*, December 2005, 59 (Suppl. 149), 3–6

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga ir tiotropis

SOSPES tyrimo rezultatai

Virginija Kalinauskaitė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – apatinių kvėpavimo takų liga, kuriai būdinga nevisiškai išnykstanti ir progresuojanti kvėpavimo takų obstrukcija, susijusi su nenormalia plaučių uždegimo reakcija į įkvėpiamas kenksmingas daleles ar dujas. LOPL yra viena pagrindinių sergamumo ir mirtingumo priežasčių Europoje. Čia jai gydyti išleidžiama iki 102 mlrd. eurų per metus, o nuo LOPL miršta 200–300 tūkst. ligonių kasmet.

Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, LOPL nusineša maždaug 2 750 tūkst. gyvybių (4,8 proc. mirčių) per metus [1]. Pagal 2014 m. GOLD (angl. *The Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease*) rekomendacijas ilgo veikimo anticholinerginiai preparatai, įskaitant tiotropį, lieka pirmos eilės vaistais B, C, D grupių pacientams ir kaip gydymo alternatyva siūlomi A grupės pacientams.

Tiotropio efektyvumas jau įrodytas daugybe klinikinių tyrimų (pvz.: TIOSPIR®, UPLIFT®) modeliuojant įvairias galimas klinikines LOPL situacijas. Vis dėlto tyrimas, skirtas įvertinti ligonių gyvenimo kokybei ir vaisto efektyvumui gydant dažniausiomis gretutinėmis ligomis sergančius pacientus, buvo atliktas visai neseniai: SOSPEs tyrimo rezultatai publikuoti 2013 metais. Jie nenustebino – gydymas tiotropiu ir šiame tyrime buvo veiksmingas ir davė gerų rezultatų.

ĮVADAS

Kliniškai LOPL būdinga dusulys (dažniausiai nuolatinis ir ilgainiui progresuojantis), mažėjantis fizinio krūvio toleravimas, lėtinis kosulys ir skrepliavimas. Šie simptomai gali ūmai sustiprėti, t. y. paūmėti, o paūmėjimai gali dažnai kartotis, riboti paciento įprastinę kasdienę veiklą. Nuolat

progresuojantys LOPL simptomai blogina ne tik bendrąją ligonio sveikatos būklę, bet ir gyvenimo kokybę. Kadangi LOPL dažniausiai serga vidutinio ir vyresnio amžiaus asmenys, jiems būdingos kitos gretutinės lėtinės ligos dar labiau blogina gyvenimo kokybę. Kol kas LOPL nėra išgydoma, taigi itin aktualus jos gydymo tikslas – gerinti gyvenimo kokybę. LOPL sergantiems asmenims svarbu taikyti tinkamą gydymą: skirti efektyvių ir saugių vaistų, kurie reikšmingai pagerina ne tik ligos simptomus, bet ir gyvenimo kokybę.

LOPL GYDYMO PRINCIPAI

Pagal 2011 m. GOLD rekomendacijas LOPL gydymas turi būti skiriamas ne tik atsizvelgiant į bronchų obstrukcijos spirometrinį FEV₁ (forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę) rodiklį, bet ir į simptomų sunkumą, paūmėjimų anamnezę – kitaip tariant, skirstant pacientus į keturias grupes: A, B, C ar D (1 lentelė). 2014 m. atnaujintose GOLD (GOLD 2014) LOPL diagnostikos, gydymo ir profilaktikos rekomendacijose bronchų plečiamieji vaistai lieka pagrindiniai gydant LOPL simptomus (skiriami tiek esant lengvai, tiek labai sunkiai LOPL (2 lentelė)). Jose nurodomi

1 lentelė. LOPL sergančių ligonių grupės (GOLD 2011, 2014)

Pacientų grupės	Simptomai / rizika	Klasifikacija pagal spirometrijos rodmenis	Paūmėjimai (k. per metus)	mMRC	CAT
A	Mažai simptomų, maža rizika	GOLD 1 ar 2	≤ 1	0–1	< 10
B	Daugiau simptomų, maža rizika	GOLD 1 ar 2	≤ 1	≥ 2	≥ 10
C	Mažai simptomų, didelė rizika	GOLD 3 ar 4	≥ 2	0–1	< 10
D	Daugiau simptomų, didelė rizika	GOLD 3 ar 4	≥ 2	≥ 2	≥ 10

mMRC (angl. *Modified British Research Council questionnaire*) – modifikuotas Britų medicinos tyrimų tarybos klausimynas dusuliui įvertinti; CAT (angl. *COPD assessment test*) – LOPL vertinimo testas.

ir svarbiausi šia liga sergančių pacientų gydymo tikslai: mažinti ligos simptomus (juos lengvinti, retinti, gerinti fizinio krūvio toleravimą, sveikatos būklę) ir mažinti riziką (progresavimo profilaktika, paūmėjimų gydymas, profilaktika, mirštamumo mažinimas) [2].

Daugėja klinikinių tyrimų, kuriais vertinamas LOPL gydyti vartojamų vaistų efektyvumas ir saugumas. Kartais jų duomenys būna labai prieštaringi, todėl rezultatams patvirtinti arba paneigti reikalingi papildomi klinikiniai tyrimai.

Tiotropis, vienas dažniausiai vartojamų bronchų plečiamųjų vaistų LOPL gydyti, taip pat plačiai tyrinėjamas saugumo ir efektyvumo požiūriu. Iki šiol atliktų klinikinių tyrimų duomenimis, vaistas gerina LOPL sergančių ligonių plaučių funkciją, gyvenimo kokybę, fizinio krūvio toleravimą, retina ligos paūmėjimus [3–9].

LOPL klinikiams simptomams vertinti sukurtas ne vienas klausimynas. GOLD rekomenduoja naudoti modifikuotą Britų medicinos tyrimų tarybos klausimyną dusuliui vertinti (angl. *modified British Research Council questionnaire*, mMRC) (3 lentelė) arba LOPL vertinimo testą (angl. *COPD Assessment test*, CAT). Nors mMRC dusulio klausimynu vertinama dusulio sąlygota negalia, juo remiantis galima nustatyti ir kitus sveikatos būklės rodiklius, numatyti mirties ateityje riziką [10]. CAT nustatoma LOPL įtaka kasdieniam paciento gyvenimui ir savijautai siejasi su ligonio gyvenimo kokybe, įvertinta pagal Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyną (angl. *St. George's respiratory questionnaire*, SGRQ (http://www.healthstatus.sgul.ac.uk/SGRQ_download/Original%20English%20version.pdf); klausimynas gali būti naudojamas tiek astmos, tiek LOPL atvejais). Šv. Jurgio kvėpavimo klausimynas – pripažintas su sveikata susijęs gyvenimo kokybės rodiklis, atspindintis kvėpavimo sutrikimus skalėje nuo 0 iki 100. Mažiausias kliniškai reikšmingas šio klausimyno skirtumas yra 4.

SOSPES TYRIMAS

Vidurio ir Rytų Europos regione atliktas atviras perspektyvusis vienos grupės (be kontrolinės) stebėjimo tyrimas SOSPEs, trukęs beveik vienerius metus. Šis neintervencinis LOPL gydymo tyrimas skirtas įvertinti tikrąjį tiotropio (per *HandiHaler*® inhaliatorių) poveikį kasdieniame žmogaus gyvenime gydant 2 ir 3 laipsnio LOPL pagal GOLD, neatmetant jo gretutinių ligų. Į tyrimą buvo įtraukiami stabilia LOPL (≥ 1 mėnesis iki tyrimo nepatyrę LOPL paūmėjimo) sergantys asmenys; 4 savaites iki tyrimo pradžios nebuvo gydyti tiotropiu, atitikę tiriamojo vaisto apraše nurodomas vaisto skyrimo indikacijas, suprantantys pateiktos gyvenimo kokybę vertinančios anketos kalbą, turintys pažinimo ir funkcinių gebėjimų, reikalingų užbaigti klausimyną be pagalbos. Neriboti jokie kiti vartojami vaistai, gretutinės ligos, skubiosios pagalbos ir papildomi vaistai, kurių reikėjo tyrimo dalyviams. Gydymo taktiką kiekvienu atveju parinkdavo pacientą gydantis gydytojas.

2 lentelė. Medikamentinis LOPL gydymas (GOLD 2013)

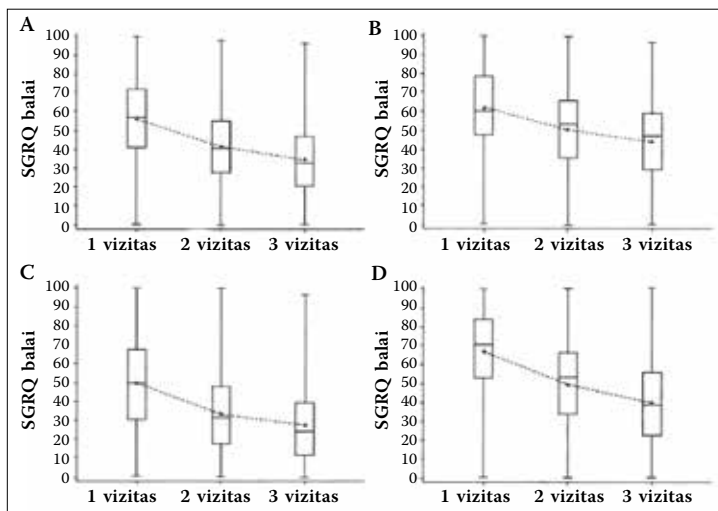
Grupė	Pirmos eilės vaistas	Antros eilės vaistas	Alternatyva*
A	Pagal poreikį: TV anticholinerginis vaistas arba TV beta 2 agonistas	IV anticholinerginis vaistas arba IV beta 2 agonistas arba TV beta 2 agonistas + TV anticholinerginis vaistas	Teofilinas
B	IV anticholinerginis vaistas arba IV beta 2 agonistas	IV anticholinerginis vaistas + IV beta 2 agonistas	TV anticholinerginis vaistas ir/arba TV beta 2 agonistas Teofilinas
C	IGK + IV beta 2 agonistas arba IV anticholinerginis vaistas	IV anticholinerginis vaistas + IV beta 2 agonistas arba IV anticholinerginis vaistas + Fosfodiesterazės-4 inhibitorius arba IV beta 2 agonistas + fosfodiesterazės-4 inhibitorius	Teofilinas
D	IGK + IV beta 2 agonistas arba IV anticholinerginis vaistas	IGK + IV beta 2 agonistas + IV anticholinerginis vaistas arba IGK + IV beta 2 agonistas ir fosfodiesterazės 4 inhibitorius arba IGK + IV beta 2 agonistas ir fosfodiesterazės 4 inhibitorius arba IV anticholinerginis vaistas + IV beta 2 agonistas arba IV anticholinerginis vaistas + fosfodiesterazės 4 inhibitorius	Karbocisteinas TV beta 2 agonistas ir/arba TV anticholinerginis vaistas Teofilinas

TV – trumpo veikimo, IV – ilgo veikimo, IGK – inhaliuojamieji gliukokortikoidai.

3 lentelė. Modifikuotas Britų medicinos tyrimų tarybos (mMRC) klausimynas dusuliui vertinti

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

SOSPES tyrimo pagrindinis tikslas – įvertinti gyvenimo kokybę (remiantis SGRQ klausimyno rezultatais) LOPL pacientams, gydomiems tiotropiu (vienu ar su kitais LOPL vaistais). Antriniais vertinimo tikslais: kokie vaistai buvo vartoti kartu su tiotropiu, kaip buvo laikytasi tiotropio inhaliavimo režimo.



Pav. SGRQ klausimyno bendro rezultato pokyčiai SOSPES klinikinio tyrimo metu

Tyrimo rezultatuose pabrėžiama, kad gydymo tiotropiu režimo buvo laikomasi gana griežtai, mat, pajutę sveikatos būklės pagerėjimą, pacientai buvo labiau linkę jo tinkamai laikytis. Tyrimu įrodytas geras tiotropio efektyvumas nepaisant gretutinių ligų. Remiantis tyrimo duomenimis, per šešis tiotropio vartojimo mėnesius LOPL sergančių asmenų su sveikata susijusi gyvenimo kokybė akivaizdžiai pagerėja nepaisant amžiaus, kitų gretutinių ligų ir jų sunkumo, taip pat rūko jie ar ne.

Tyrimo dalyvavo 4 854 LOPL sergantys asmenys iš šešių Vidurio ir Rytų Europos šalių: Kroatijos, Lenkijos, Rumunijos, Rusijos, Slovakijos ir Slovėnijos. Pacientai pas gydytoją lankėsi 3 kartus per 6 mėnesių stebėjimo laikotarpį (pradinis vizitas, 3-ią ir 6-tą mėnesį). Beveik visi pacientai gydančiųjų gydytojų pagal LOPL sunkumą buvo priskirti 2 ar 3 GOLD grupei (89 proc.), 50 proc. sirgo sunkia (GOLD 3) ar labai sunkia (GOLD 4) LOPL. Prieš pradėdant tyrimą, 67,4 proc. pacientų nuolat vartojo vaistus LOPL gydyti: dažniausiai ilgo veikimo beta 2 agonistus (24,5 proc.), trumpo veikimo beta 2 agonistus (22,9 proc.), teofiliną (20,1 proc.), ilgo veikimo beta 2 agonistą su inhaliuojamuoju gliukokortikoidu (20,0 proc.) ir inhaliuojamąjį gliukokortikoidą (15,4 proc.). Dauguma pacientų turėjo bent vieną gretutinę ligą (75,1 proc.), dažniausiai širdies (41,6 proc.) ar periferinių ir smegenų kraujagyslių (37,4 proc.) [11].

Tyrimo duomenimis, nors Vidurio ir Rytų Europos regione LOPL nėra paplitusi labiau nei kitoje pasaulio ar Europos dalyje, nedidžiųjų LOPL atvejų čia pasitaiko dažniau. SOSPES tyrimu nustatyta, kad Vidurio ir Rytų Europos regione LOPL sirgusių pacientų būklė buvo gerokai sunkesnė, nei rodė ligšioliniai klinikiniai tyrimai. Pabrėžiama, kad Vidurio ir Rytų Europos regione LOPL sergantys asmenys pas gydytojus apsilanko pavėluotai, jau sirgdami toli pažengusia ar sunkia LOPL. Neintervenciniu tyrimu atskleista, kad LOPL gydymas Vidurio ir Rytų Europos regione ne visada grindžiamas tarptautinių gairių rekomendacijomis.

Tiriamųjų gyvenimo kokybė buvo vertinta SGRQ klausimynu. Pagrindinis tiotropio veiksmingumo vertinimo kriterijus – SGRQ bendro rezultato vidutinis pokytis nuo pradinio vizito iki stebėjimo laikotarpio pabaigos po 6 mėnesių. Gydant 18 µg tiotropio doze vieną kartą per parą, SGRQ klausimyno rezultatas buvo statistiškai ir kliniškai reikšmingas (per 21,7 vienetų, $p < 0,0001$, pav.) – jis sumažėjo (pagerėjo) nepaisant rūkymo, širdies ligų [11]. Duomenų analizė rodo, kad amžius, gydymo režimo laikymasis ir ligos grupė pagal GOLD yra svarbūs veiksniai, turintys įtakos bendrajai LOPL ligonio būklei.

APIBENDRINIMAS

LOPL ne tik sutrikdo ligonių sveikatos būklę, bet ir riboja fizinį aktyvumą, blogina gyvenimo kokybę. Gydant turi būti siekiama ne vien palengvinti simptomus, suretinti paūmėjimus, bet ir pagerinti gyvenimo kokybę. SOSPES tyrimo rezultatai patvirtina tiotropio *HandiHaler*[®], kaip pirmos eilės vaisto, naudą taikant palaikomąjį LOPL gydymą. Tiotropis (*HandiHaler*[®]) ne tik gerina plaučių funkciją, fizinio krūvio toleravimą, mažina ligos paūmėjimų skaičių (įrodyta iki šiol atliktais tyrimais), bet ir reikšmingai pagerina ligonių gyvenimo kokybę (įrodyta ankstesniais tiotropio klinikiniais tyrimais ir naujuoju SOSPES tyrimu). SOSPES patvirtinta, kad tiotropis yra veiksmingas nepaisant gretutinių ligų, rūkymo.

LITERATŪRA

1. Raheison C, Girodet P. O. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev* 2009; 18: 114, 213–221.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2014 update. Internetinė prieiga http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jun11.pdf
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2013 update. Internetinė prieiga http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf
4. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2005:CD002876.
5. Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3:127–36.
6. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359:1543–54.
7. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364:1093–103.
8. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Current opinion in pulmonary medicine* 2010; 16:97–105.
9. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:333–9.
10. Malakauskas K. Naujasis lėtinės obstrukcinės plaučių ligos sunkumo vertinimas (pagal GOLD 2011). *Pulmonologija, imunologija ir alergologija*, 2012; 1 (10): 6–9.
11. Fležar M, Jahnz-Rózyk K, Enache G et al. SOSPES: SPIRIVA[®] observational study measuring SGRQ score in routine medical practice in Central and Eastern Europe. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2013; 8:483–92.