

Turinys

AKTUALIJOS

Kompetencija, įgūdžių plėtra ir naujų technologijų įdiegimas – svarbiausios dabartinių pulmonologų darbo kryptys	2
LSMUL KK Pirminio imunodeficito centras prisijungė prie <i>J Project</i> veiklos	4
Tarptautinėje plaučių mokslo konferencijoje pristatyti Lietuvos mokslo tarybos finansuojamų mokslinių tyrimų rezultatai	5
Įspūdžiai iš COST BM1201 programos ir Borstelio tyrimų centro surengtos 3-čiosios žiemos mokymų mokyklos	6
2015 m. Europos respiratologų draugijos kongrese – trys LSMU atstovų pranešimai	7

PULMONOLOGIJA

Vairuotojų patikros dėl obstrukcinės miego apnėjos tvarka Lietuvoje	8
Senėjimo sąlygoti astmos patogenezės pokyčiai	13
Ūminis vaikų kvėpavimo nepakankamumas	21
Laisvos DNR reikšmė diagnozuojant plaučių vėžį	26
Vaikų bendruomenėje įgytos pneumonijos diagnostika ir gydymas	30
Taikinių terapija – efektyviausias plaučių vėžio gydymo būdas	39
Pirfenidono veiksmingumas ir saugumas gydant idiopatinę plaučių fibrozę	46
Hullo kosulio hiperjautrumo klausimynas lėtinio kosulio diagnostikoje	50

ALERGOLOGIJA IR IMUNOLOGIJA

Pacientų, sergančių pirminiu imunodeficitu, priežiūra	35
---	----

MOKSLINĖS TEZĖS

„Pulmonologija, alergologija ir klinikinė imunologija – 2016“	52
---	----

FARMAKOTERAPIJA

Vitaminas D ir astma	62
Saugus inhaliatoriaus pakeitimas gydant LOPL	66
Salmeterolio ir flutikazono derinio efektyvumas gydant astmą	69

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

Halina Pavalkienė
halina@efarmacija.lt

Leidyba, dizainas

Neringa Kartanaitė
redakcija@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.

Viršelio nuotraukos autorius –
Liudvikas Rimantas Žiemys

Kompetencija, įgūdžių plėtra ir naujų technologijų įdiegimas – svarbiausios dabartinių pulmonologų darbo kryptys



Pasaulinių pulmonologijos standartų atitikmens siekianti Lietuvos mokslų sveikatos universiteto Pulmonologijos ir imunologijos klinika stengiasi savo klinikinę ir mokslinę veiklą plėtoti pavyzdinėmis laikomomis kryptimis. Šiandien pulmonologija yra labai sparčiai besikeičianti disciplina. Apie tai, kas dabar aktualiausia šios srities specialistams, ir kokiomis nuotaikomis pulmonologai pasitinka tradicinį renginį – tarptautinę konferenciją, kalbamės su LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinikos vadovu **profesoriumi Raimundu Sakalausku**.

Sveikatos priežiūros specialistams kiekvieni metai tampa vis sudėtingesni, atneša vis naujų profesinių bei mokslinių iššūkių. Kas šiuo metu aktualiausia pulmonologams?

Pulmonologija, kaip ir kitos medicinos sritys, naudojamosi naujausiomis diagnostikos ir gydymo technologijų pritaikymo galimybėmis, nuolat tobulėja ir plečiasi. Mums, pulmonologams, žvelgiantiems į ateitį, svarbūs šie pagrindiniai klausimai: gydytojai ir jų kompetencija, naujų specialistų rengimas, įgūdžių plėtra ir naujų technologijų įdiegimas paisant bendrųjų medicininių kompetencijų. Tiksliau tariant, skatiname pulmonologus siekti ir gydytojo internisto kompetencijos. Kitu atveju kils problemų, nes labai siauros specializacijos gydytojui neretai sunkiai sekasi įvertinti pagrindinius paciento sveikatos sutrikimus. Dar pabrėžčiau, jog labai svarbi yra technologinė medicinos bazė.

Visuomet norisi priminti, jog vienas dalykas yra žmogiškieji resursai, antras – specialisto galimybės, t. y. rūpindamasis paciento sveikata, gydytojas turėtų maksimaliai panaudoti savo kompetencijas. Šiam tikslui pasiekti būtinos visos įmanomos šiuolaikinės technologijos, kurios padeda geriausiai ligas diagnozuoti ir gydyti. Pulmonologija šiaandien – invazinė sritis. Pastaruoju metu pasitelkiant naujausias technologijas nesulaikomai plečiasi bronchologinė pagalba. Smarkiai tobulėja miego medicina. Jos poreikis Lietuvoje, ypač įteisinus Europos deklaraciją dėl vairuotojų

sveikatos tikrinimo, labai sparčiai didėja. Tai didžiulis iššūkis pulmonologams.

Ir toliau aktualios tebėra sunkios klasikinės ligos: lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL), plaučių vėžys, astma ir kt. Vis dėlto naujų technologijų įsigijimas, įdiegimas ir plėtra sukuria naujas galimybes šias ligas diagnozuoti ir taikyti tinkamiausią gydymą. Šiandien iš tiesų vyksta didžiulės permainos tiek onkologijoje apskritai, tiek iš dalies ir plaučių vėžio gydymo procese. Grįžtant prie klasikinių problemų, tenka priminti, jog atsirado galimybė diferencijuoti tiek sunkios formos astmą bei jau minėtą LOPL, tiek ir keisti požiūrį į diagnostikos metodikas.

Dar vienas iššūkis pulmonologams – naujos retų ligų gydymo galimybės. Ryškėja specializuotos medicinos tendencija, kai pacientai, sergantys palyginti retomis ligomis, anksčiau neturėję galimybių pasinaudoti net tinkama diagnostika, šiaandien jau gauna brangius, retus, specialiai šioms ligoms gydyti skirtus vaistus, žinoma – ne visi.

Būtina paminėti dar vieną pulmonologijos sričiai priskiriamą ligą – plaučių tuberkuliozę. Deja, Lietuvoje iki šiol net nepradėtas nagrinėti organizacinis šiol ligos valdymo klausimas, nesprendžiami asocialių ir dauginio atsparumo tuberkulioze sergančių asmenų izoliavimo, šio kontingento asmenų platinamo užkrato stabdymo klausimai. Manau, jog perdėtai akcentuojamas šios problemos medicininis aspektas, nes tuberkuliozės sukėlėjas plinta tik tarp žmonių, o kai jos mastai nekontroliuojami, liga labai sparčiai plinta.

Tuberkulioze serga labai daug žmonių, be to, daug yra tokių, kurie net nežino, jog serga, o sergantys – nesigydo. Lietuva negali pasigirti solidžiais rezultatais šioje srityje. Mano nuomone, tai labiau socialinė, o ne medicinos problema. Labai nemalonu, kai mūsų valstybė susilygina su skurdžiomis Pietryčių Azijos ar Afrikos šalimis, kurių valstybės struktūra ir ekonomika neleidžia tinkamai spręsti problemų. Manychiau, jog tokį nesubalansuotą mūsų valstybės požiūrį į šią „žmonijos rykštę“ nulemia tam tikri interesai.

Taigi, darbai nesibaigia, atsiranda vis naujų senų problemų sprendimo būdų. Pulmonologai darbo turi pakankamai, o ateityje jo turės dar daugiau.

Plaučių vėžys, LOPL, astma ir kitos kvėpavimo takų ligos labai aktualios, todėl neatsitiktinai joms skiriama daug dėmesio, skelbiamos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Kokius naujus algoritmus numatoma išleisti artimiausiu metu, kiek jie svarbūs kasdienėje gydytojo praktikoje?

Lietuvoje, kaip ir kitose išsivysčiusiose pasaulio valstybėse, rekomendacijas ligų diagnostikos ir gydymo klausimais rengia specialistai. Ne išimtis – pulmonologija. Mes stengiamės rekomendacijas nuolat atnaujinti. Neseniai peržiūrėtos ir atnaujintos Pneumonijos (plaučių uždegimo) diagnostikos ir gydymo rekomendacijos (Lietuvos pulmonologų ir alergologų bei Lietuvos pulmonologų draugijos, bendradarbiaudamos su Vilniaus bei Kauno (dabartinė LSMU MA) universitetais paskutinį kartą jas buvo išleidusios 2006 m.). Daugumai pacientų pneumoniją diagnozuoja ir gydo šeimos gydytojai ir internistai, kurių darbo spektras yra labai platus, taigi jų galimybės įsigilinti į įvairius plaučių uždegimo aspektus gan ribotos. Specialistams tenka rimtas uždavinys – apžvelgti esamą situaciją bei mūsų šalies duomenis, įvertinti tarptautinį patyrimą ir juo pasinaudoti. Taip teko atnaujinti ir minėtas rekomendacijas.

Lietuvoje pneumonija nėra vyraujanti patologija mirtinumo struktūroje, tačiau sergamumo rodikliai gana dideli. Medicinos pažanga ilgina vyresnio amžiaus žmonių gyvenimo trukmę, kartu daugėja sergančių lėtinėmis ligomis. Tad pneumonijos diagnozavimas ir tinkamas gydymas laiku tampa labai aktualūs, nes iš tiesų plaučių uždegimas yra mirtina liga. Taip yra ne tik Lietuvoje, bet ir Europos šalyse bei visame pasaulyje, kur nuolat peržiūrimi pneumonijos diagnostikos ir gydymo klausimai.

Apie pulmonologijos aktualijas – plaučių vėžį, LOPL, astmą ir kt. – galima kalbėti daug ir ilgai. Tačiau tenka svarstyti ir tuos klausimus, kurie nėra priskiriami vien siaurai pulmonologijos sričiai. Tai plačiai paplitusios kitos plaučių ir kvėpavimo takų ligos, kurių diagnostika ir gydymas yra nacionalinio lygio medicinos uždavinys, kurį tenka spręsti visų specialybių gydytojams. Be abejo, tai nuolatinis mūsų dėmesio objektas.

Be plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijų buvo atnaujintos LOPL, astmos, plaučių embolijos diagnostikos ir



Dar vienas iššūkis
pulmonologams – naujos retų ligų
gydymo galimybės.

gydymo rekomendacijos. Dabar kartu su kolegomis vilniečiais ruošiamė tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijas. Toks metodinis darbas ir patirties apibendrinimas vyksta nepertraukiamai. Manau, kad jis labai svarbus, nes bet kurioje šalyje yra privalomi kokybės standartai siekiant pacientams užtikrinti tinkamą ir kokybišką paslaugų prieinamumą. Šiandien visa tai apibrėžia faktografinis bei įrodymais pagrįstas mokslas ir klinikinė praktika.

Mokslinė Pulmonologijos ir imunologijos klinika sėkmingai plėtojama. Kita vertus, ji neatsiejama nuo klinikinės praktikos. Kokie pastarojo metodo moksliniai pasiekimai džiugina Jūsų kolektyvą?

Iš dalies mokslinę mūsų veiklą galima įvertinti pažvelgus į klinikos struktūrą, nes akademinį darbuotojų profesinis tobulėjimas siejamas su moksline veikla. Mūsų klinikoje šiaandien dirba 4 profesoriai, tiek pat docentų, o mokslinės laboratorijos ir jos bei visos klinikos sukuriama mokslinė produkcija turbūt prilygsta nedidelio, bet kokybiškai dirbančio instituto veiklos rezultatams. Mūsų klinikoje nuolat arba vos ne kasmet jauni doktorantai apsigina savo darbus. Šiomis dienomis ginama disertacija, skirta astmos aktualijoms.

Gegužės 5 dieną vyksta jau tradicine tapusi Pulmonologų ir alergologų konferencija. Kuo ji pradžiugins dalyvius?

Ši kasmet organizuojama konferencija – tam tikras mūsų klinikos mokslinės veiklos atspindys. Joje šiemet dalyvauja keturi žinomi užsienio lektoriai, atstovaujantys įvairioms medicinos mokslo, pulmonologijos kryptims, įskaitant ir sunkios astmos, plaučių tuberkuliozės, intersticinių plaučių ligų bei klinikinės imunologijos problematiką. Be ryškių pulmonologijos mokslo favoritų konferencijos dalyviai išgirs ir garbios viešnios prof. Elizabeth H Bel iš Amsterdamo pranešimą. Ji yra Europos respiratologų draugijos prezidentė, europinio masto mokslininkė, ypatingą dėmesį skirianti sunkios astmos gydymui. Žinios, kurias dalyviai gaus konferencijoje, neabejotinai padės gerinti pagalbą pacientams, sergantiems plaučių ir kvėpavimo takų ligomis. Toks ir yra svarbiausias mūsų tikslas.

Kalbėjosi Ramutė Pečeliūnienė

LSMUL KK Pirminio imunodeficito centras prisijungė prie *J Project* veiklos



LSMU atstovės prof. B. Šitkauskienė, dokt. E. Gasiūnienė, rez. L. Tamašauskienė

Š. m. kovo 2–5 d. Antalijoje (Turkija) vyko 2-asis *J Project* kongresas. *J Project* organizacija priklauso Europos pirminio imunodeficito draugijai (ESID) ir vienija Rytų Europos šalių gydytojus bei mokslininkus, kurie gilinasi į pirminių imunodeficitų (PID) etiopatogenezę, diagnostiką, gydymą. PID yra įgimtų ligų grupė, kuriai būdingas imuninio atsako nepakankamumas. Dabar žinoma daugiau nei 200 skirtingų pirminio imunodeficito atmainų, beveik visos jos (išskyrus įgimtą imunoglobulino A stoką) priskiriamos retų ligų grupei. *J project* iniciatyva įvairiose šalyse rengiami susitikimai, kuriuose aptariami šios ligos diagnostikos ir gydymo ypatumai, ilgalaikės pacientų priežiūros klausimai. Vienas iš *J Project* tikslų – skatinti nacionalinių PID registrų kūrimą, suburti ekspertų grupes ir pacientų organizacijas, kad kuo sėkmingiau būtų įveikti šios ligos keliami sunkumai.

Kongrese dalyvavo ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (LSMU) atstovės: LSMUL KK Pirminio imunodeficito centro vadovė prof. dr. Brigita Šitkauskienė, Pulmonologijos ir imunologijos klinikos doktorantė Edita Gasiūnienė bei vyresnioji alergologijos ir klinikinės imuno-

logijos gydytoja rezidentė Laura Tamašauskienė. Renginio Antalijoje metu vyko mokslinių pranešimų sesija, kurioje jaunieji gydytojai ir mokslininkai pateikė stendinius pranešimus. LSMU doktorantė E. Gasiūnienė pristatė 2014 m. LSMUL KK sėkmingai atliktos plaučių transplantacijos asmeniui, sergančiam PID, atvejį, o L. Tamašauskienė – retą klinikinį atvejį, kai pacientui buvo diagnozuotos dvi retos patologijos: įprastinis kintamasis imunodeficitas ir eozinofilinis jejunitas. Pranešimai sulaukė didelio renginio dalyvių susidomėjimo.

Antrajame *J Project* kongrese daugiausia dėmesio buvo skirta PID patogenezei, diagnostikai, genetiniams tyrimams. LSMUL KK Pirminio imunodeficito centras, kaip Lietuvos ekspertinis PID centras, prisijungė prie *J Project* veiklos, o š. m. gegužės mėn. į jį planuoja atvykti *J Project* vadovas prof. L. Marodi ir skaityti pranešimus LSMU akademinėi bendruomenei (gegužės 4 d.), metinės konferencijos „Pulmonologija, alergologija ir klinikinė imunologija-2016“ dalyviams (gegužės 5 d.).

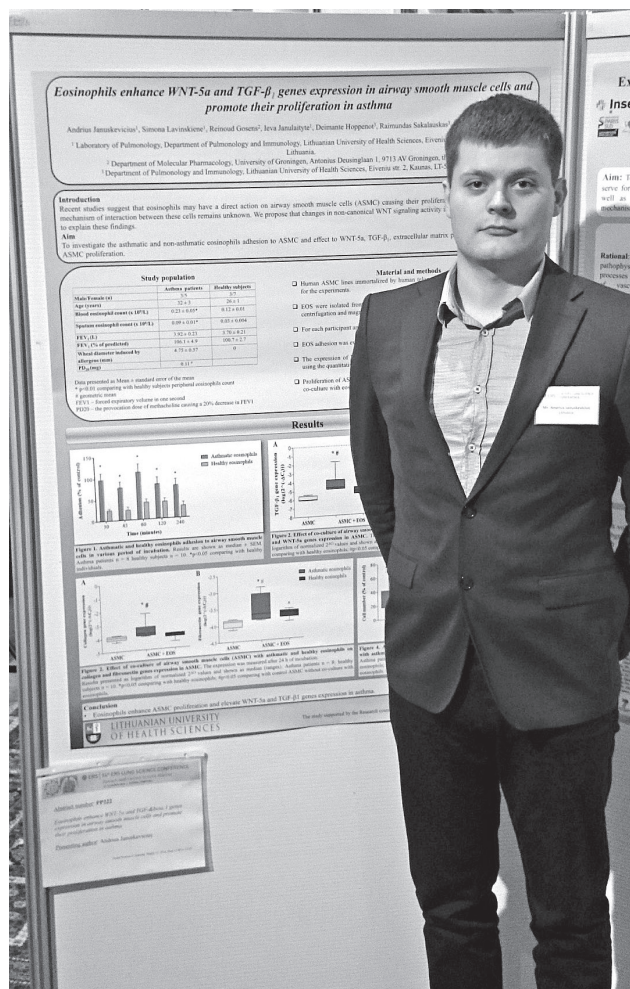
LSMUL KK Pirminio imunodeficito centras siekia užtikrinti kuo ankstyvesnę PID diagnostiką, nes nuo to priklauso gydymo ir adekvačios priežiūros tinkama pradžia, leidžianti išvengti sunkių šios ligos komplikacijų. Bendradarbiavimas su kitų šalių PID centrais diagnozuojant ir gydant šias retas ligas yra itin svarbus. 2015 m. LSMUL KK Pirminio imunodeficito centras, kaip ekspertinis PID centras, yra įtrauktas į *Orphanet* (Europos retų ligų) tinklą, o šiais metais tapo oficialiu ESID vieningo PID registro nariu. Siekiant gerinti pacientų žinias, atkreipti visuomenės dėmesį į sergančių šia liga problemas, įvairiose šalyse kasmet organizuojami renginiai, skirti pasaulinei PID savaitei paminėti. Akcijoje aktyviai dalyvauja ir LSMUL KK Pirminio imunodeficito centras. Šiais metais renginys vyko balandžio 28 d., jo metu pacientams skaityti pranešimai apie sergančio PID priežiūrą, gydymo būdus bei svarbą; jie galėjo klausyti, diskutuoti, bendrauti su gydytojais ir kitais sergančiais tokia pačia liga. Pacientams parengta knygelė, informuojančių apie šios ligos ypatumus, vakcinaciją, kasdienio gyvenimo, pasirengimo kelionėms klausimus ir kt.

Tik bendromis pastangomis galime pasiekti, kad sumažėtų PID „našta“, ligoniai išvengtų izoliacijos ir pagerėtų jų gyvenimo kokybė.

Tarptautinėje plaučių mokslo konferencijoje pristatyti Lietuvos mokslo tarybos finansuojamų mokslinių tyrimų rezultatai

Andrius Januškevičius

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika



Tarptautinėje plaučių mokslo konferencijoje Andrius Januškevičius pristato stendinį pranešimą su naujausiais LSMU MA Pulmonologijos laboratorijoje gautais moksliniais rezultatais

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Pulmonologijos laboratorijos jaunieji mokslininkai Andrius Januškevičius ir Ieva Janulaitytė dalyvavo kasmetinėje 14-oje Europos respiratologų draugijos organizuojamoje Plaučių mokslo (angl. *Lung Science*) konferencijoje, vykusioje kovo 10–13 dienomis Estorilyje, Portugalijoje.

Plaučiai – heterogeninis organas, todėl, norint gerai suprasti jų veiklą bei pokyčius sergant kvėpavimo sistemų ligomis, reikia įtraukti daug struktūrinių ir funkcinių tyrimų. Bendrąjį požiūrį gali suteikti biologinių sistemų analizės metodų pritaikymas, pradedant nuo plaučių analizės molekulinės genetikos lygmenyje ir baigiant viso organizmo bei jį supančios aplinkos lygmenyse. Atsižvelgiant į sparčiai tobulėjančias mokslo sritis, siekiančias apdoroti vis didėjančią informacijos apie ligų patogenezę kiekį, šių metų renginyje daugiausia dėmesio skirta kvėpavimo takų ligų biologinės analizės sistemoms.

Konferencijos dalyviai pristatė naujausius mokslinių tyrimų rezultatus, dalyvavo mokslinėse diskusijose ir klausėsi konferencijos svečių, atvykusių iš viso pasaulio, skaitomų paskaitų. Itin daug dėmesio organizatoriai skyrė jauniems Europos mokslininkams, kad paskatintų juos bendrauti ir semtis patirties iš ilgametę patirtį kvėpavimo sistemos tyrimuose turinčių mokslininkų. Atskiros konferencijos sesijos buvo skirtos gyvenimo aprašymo rengimui bei dalyvavimui darbo pokalbiuose, kurias rengė penki mokslinės ir industrinės sričių atstovai.

Jaunieji mokslininkai iš Lietuvos pristatė mokslines tezes plenarinėse stendinių pranešimų aptarimo sesijose. Andrius Januškevičius mokslinėse tezėse anglišką pavadinimą „*Eosinophils enhance WNT-5a and TGF β1 genes expression in airway smooth muscle cells and promote their proliferation in asthma*“ pateikė naujausius duomenis iš Pulmonologijos laboratorijoje vykdomo mokslinio projekto, finansuojamo Lietuvos mokslo tarybos pagal finansavimo sutarties numerį MIP-010/2014. Šie rezultatai organizatorių perkelti ir bus pristatyti šių metų Europos respiratologų draugijos suvažiavime, vykstančiame Londone. Ieva Janulaitytė pristatė mokslinius duomenis iš Pulmonologijos laboratorijoje vykdyto nacionalinės mokslo programos projekto, pavadinimu „*Changes of peripheral blood eosinophil activity during allergen-induced late-phase airway inflammation in asthma*“.

Įspūdžiai iš COST BM1201 programos ir Borstelio tyrimų centro surengtos 3-čiosios žiemos mokymų mokyklos

Ieva Janulaitytė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika



Mokyklos organizatoriai ir dalyviai

Lapkričio 25–27 d. Borstelyje, Vokietijoje, vyko trečioji žiemos mokymų mokykla „Evoliucinė medicina ir respiratorinių ligų vystymasis“ (angl. *Evolutionary Medicine & Development of Respiratory Disease*), organizuojama COST BM1201 programos bendradarbiaujant su Borstelio tyrimų centru (angl. *Research Center Borstel Leibniz-Center for Medicine and Biosciences*). Borstelio tyrimų centro teritorijoje įsikūrę įvairių plaučių ligų mokslinių tyrimų padaliniai. Daugiausia dėmesio skiriama astmai ir alergijai, tuberkuliozei bei infekcinėms ligoms, todėl tiriamos ligos tiek gyvūnų modeliuose *in vivo*, tiek *in vitro*, naudojant iš žmogaus išskirtas biologines medžiagas įvairiems molekuliniais tyrimams. Į Borstelio tyrimų centrui priklausančią ligoninę konsultacijų bei gydymo siunčiami pacientai iš visos Vokietijos ir kaimyninių šalių.

Šių metų tema pasirinkta neatsitiktinai – ji apima skirtingus kvėpavimo sistemos aspektus, pradedant prenataliniais tyrimais ir baigiant parazitų infekcijos svarba lėtinių kvėpavimo takų ligoms išsivystyti. Į šiuos mokymus buvo sukviesti ekspertai, kurie skaitė paskaitas, bei jaunesni mokslininkai iš 8 Europos valstybių, vyko disku-

sijos, stendinių pranešimų sekcija, kur buvo pristatyti ir du pranešimai iš Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Pulmonologijos ir imunologijos klinikos. Iš 17 pristatytų mokslinių tezių Ievos Janulaitytės tezės „*Expression of transcription factors in Th9 cells in patients with allergic respiratory diseases*“ ir Andriaus Januškevičiaus – „*Eosinophils enhance ASMC proliferation and elevate WNT-5a and TGF- β 1 genes expression in asthma*“ buvo įvertintos kaip pažangios.

Vyko ir ekskursijos po tyrimų centro laboratorijas, kur mokslininkai pasakojo apie jose atliekamus darbus, projektus, taikomą metodiką bei ateities tyrimų planus. Borstelio tyrimų centro ligoninėje buvo lankomi pacientai, ligoninės vadovas supažindino su infekcinėmis ir neinfekcinėmis lėtinėmis ligomis bei jų sukeliama gyvenimo kokybės pokyčiais. Vienas iš svarbiausių šios mokyklos renginių buvo svečio iš Didžiosios Britanijos dr. Paul Charlton interaktyvūs seminarai, kurių metu buvo mokoma pristatyti save ir savo mokslinį darbą, sudominti klausytoją tarptautinėse konferencijose bei kongresuose ir patobulinti profesinį bendravimą.

2015 m. Europos respiratologų draugijos kongrese – trys LSMU atstovų pranešimai



Europos respiratologų draugijos kongreso dalyvė Deimantė Hoppenot

2015 m. rugsėjo 26–30 d. Amsterdame vyko vienas pagrindinių tarptautinių renginių besidomintiems kvėpavimo sistemos problemomis – Europos respiratologų draugijos (ERS) metinis kongresas. Tai vienas didžiausių Europoje renginių, organizuojamas 25-ąją kartą, skirtas dirbantiems respiratologijos srityje, kurio metu aptariamos naujausios klinikinės problemos, pristatomos diagnostikos, gydymo naujovės bei moksliniai atradimai. Penkis dienas trukęs renginys subūrė apie 23 tūkst. dalyvių iš įvairių pasaulio šalių: gydytojų, mokslininkų bei pacientų organizacijų atstovų. ERS kongreso metu vyko ir vienuolikos mokslinių asamblėjų narių susitikimai.

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (LSMU) Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje greta klinikinės bei pedagoginės veiklos aktyviai vykdomi ir moksliniai tyrimai (pastaruoju metu tyrimai astmos ir plaučių vėžio srityse). Klinikos mokslininkai bei doktorantai vykdo įvairius mokslinius projektus, kuriais siekiama geriau suprasti minėtų ligų priežastis bei vystymosi mechanizmus. Šių metų ERS metiniame kongrese LSMU Pulmonologijos ir imunologijos klinikos doktorantė Deimantė Hoppenot skaitė pranešimą tema „Periferinio kraujo 9 tipo T limfocitų pagalbininkų (Th9) skaičiaus ir serumo interleukino 9 (IL-9) koncentracijos ypatumai astma sergančių pacientų, ku-

riems pasireiškė tik ankstyvoji arba ir ankstyvoji, ir vėlyvoji bronchų obstrukcija“. Šis pranešimas buvo atrinktas žodinių pranešimų sesijai „Astmos ir alerginių ligų vystymosi naujausi mechanizmai ir gydymo galimybės“. Pranešime pristatyti rezultatai, gauti vykdant Lietuvos mokslo tarybos (LMT) 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). Th9 limfocitai priklauso naujai atrastam astmos patogenezėje dalyvaujančiam CD4⁺ limfocitų pogrupiui. Šios ląstelės yra pagrindinės IL-9 gamintojos ir dalyvauja alergeno sąlygote uždegimo patogenezėje. Kadangi Th9 limfocitai atrasti neseniai, jų vaidmuo sergant alerginėmis kvėpavimo takų ligomis mažai ištirtas; ypač mažai mokslinių duomenų apie žmogaus Th9 limfocitų vaidmenį esant lėtiniam alerginiam uždegimui. Projekto metu gauti rezultatai ne kartą pristatyti įvairių konferencijų žodiniuose bei stendiniuose pranešimuose bei išspausdinti mokslo leidiniuose, turinčiuose Thomson Reuters „ISI Web of Knowledge“ citavimo rodiklius.

Stendinių pranešimų diskusijų sesijoje „Plaučių vėžio biožymenys, imuniniai bei molekuliniai mechanizmai“ Pulmonologijos ir imunologijos klinikos doktorantė Jurgita Jackutė pristatė stendinį pranešimą „CD4⁺Foxp3⁺, CD4⁺ bei CD8⁺ ląstelių pasiskirstymas nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių ligonių biopsinėje medžiagoje“. Pranešime pateikti duomenys, gauti vykdant LMT Mokslininkų grupių finansuojamą projektą „Imuninio atsako ypatumai sergant plaučių vėžiu“ (finansavimo sutarties numeris MIP-035/2013). Projektas vykdomas bendradarbiaujant trims LSMU MA padaliniais: Pulmonologijos ir imunologijos, Patologinės anatomijos bei Krūtinės chirurgijos klinikoms. Šio projekto metu plaučių vėžiu sergančių ligonių operacinėje medžiagoje tiriamos plaučių vėžio patogenezėje dalyvaujančios imuninės ląstelės: reguliuojančiosios T ląstelės, efektorinės T ląstelės pagalbininės bei makrofagai.

LSMU Pulmonologijos ir imunologijos klinikos Pulmonologijos laboratorijos biologas Andrius Januškevičius stendinių pranešimų diskusijų sesijoje „Astmos mechanizmai ir gydymas“ pristatė LMT mokslininkų grupių projekto „Eozinofilų įtaka bronchų lygiųjų raumenų remodeliacijai sergant astma“ pirmuosius rezultatus tema „Integrinai turi įtakos eozinofilų adhezijai prie lygiųjų raumenų ląstelių sergant astma“ (finansavimo sutarties numeris MIP-010/2014). Tyrimas vykdytas naudojant kombinuotas bronchų lygiųjų raumenų ląstelių ir periferinio kraujo eozinofilų kultūras bendradarbiaujant su Nyderlandų Groningeno universitetu.

Vairuotojų patikros dėl obstrukcinės miego apnėjos tvarka Lietuvoje

Guoda Pilkauskaitė, Renata Ambultienė
LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: obstrukcinės miego apnėjos sindromas, vairuotojų sveikatos patikra.

Santrauka. 2014 m. liepos 1 d. Europos Komisija išleido direktyvą 2014/85/ES, kuria iš dalies keičiama Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2006/126/EB dėl vairuotojo pažymėjimų. Paskelbta daug tyrimų, kuriais patvirtinta, kad obstrukcinės miego apnėjos sindromas yra vienas didžiausių su motorinėmis transporto priemonėmis susijusių eismo įvykių rizikos veiksnių, todėl su vairuotojų pažymėjimo išdavimu susijusiuose teisės aktuose negalima nepaisyti šio sutrikimo. Valstybės narės ne vėliau kaip 2015 m. gruodžio 31 d. turėjo priimi ir paskelbti teisės aktus, būtinus šiai direktyvai įgyvendinti, taigi čia apžvelgiama vairuotojų patikros dėl obstrukcinės miego apnėjos tvarka Lietuvoje.

Pastaraisiais metais vis plačiau nagrinėjama nelaimingų atsitikimų, įvykusių vairuojant transporto priemones, problema. Jau įrodyta ir pripažįstama, kad obstrukcinės miego apnėjos (OMA – objektyviai nustatyti ≥ 5 kvėpavimo įvykiai per miego valandą) sindromas (OMAS – OMA kartu su simptomais, iš kurių vienas dažniausių – mieguistumas dieną) yra vienas svarbiausių rizikos veiksnių, nuo kurių priklauso nelaimingų atsitikimų dažnumas vairuojant motorines transporto prie-

mones (galimai sukelia 1/5, t. y. apie 20 proc. visų eismo įvykių). Santykinė medicininių būklių keliama rizika būti eismo įvykio kaltininku pagal 2003 m. Europos Komisijos finansuoto projekto „IMMORTAL“ rezultatus pateikta lentelėje [1]. Kaip matyti, OMA kartu su narkolepsija yra pavojingesnė būklė net už alkoholizmą, apie kurį šiandien plačiai diskutuojama. Tiesa, reikėtų atkreipti dėmesį, kad šio darbo autoriai teigia, kad sergančių narkolepsija skaičius analizėje buvo nedidelis ir būtent sergamumas OMA, o ne narkolepsija, didino eismo įvykių riziką [1].

OMA gali būti sėkmingai gydoma nuolatinio teigiamo slėgio ventiliacija (angl. *continuous positive airway pressure ventilation*, CPAP), o daugelis ligos sąlygotų simptomų, kaip antai mieguistumas dieną, dėmesio sutrikimai, gali būti visiškai grįžtami tinkamai gydant šią ligą.

2014 m. liepos 1 d. Europos Komisija išleido direktyvą 2014/85/ES, kuria iš dalies keičiama Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2006/126/EB dėl vairuotojo pažymėjimų [2]. Direktyvoje teigiama, kad yra paskelbta daug tyrimų, kuriais patvirtinta, kad OMAS yra vienas didžiausių su motorinėmis

transporto priemonėmis susijusių eismo įvykių rizikos veiksnių, todėl su vairuotojų pažymėjimo išdavimu susijusiuose teisės aktuose negalima nepaisyti šio sutrikimo [2]. Valstybės narės ne vėliau kaip 2015 m. gruodžio 31 d. turėjo priimi ir paskelbti teisės aktus, būtinus šiai direktyvai įgyvendinti. Vertėtų atkreipti dėmesį, kad Direktyva reglamentuoja tik sergančių vidutinio sunkumo (apnėjų ir hipopnėjų indeksas – 15–29/val.) ir sunkia OMA (apnėjų ir hipopnėjų indeksas – >30 /val.), vairuotojų ir kandidatų į vairuotojus patikrą.

Siekiant įgyvendinti šią Europos Komisijos Direktyvą kiekvienoje šalyje narėje buvo kuriamos darbo grupės ir, atsižvelgiant į kiekvienai šaliai būdingą vairuotojų pažymėjimų išdavimo tvarką, sveikatos apsaugos sistemą, sveikatos draudimą ir vairuotojų tyrimo bei gydymo galimybes, pradėti atnaujinti sveikatos apsaugos įstatymai, profilaktinių vairuotojų sveikatos tikrinimų teisės aktai, įvairūs mieguistumo vertinimui skirti klausimynai, vairuotojų teisių išdavimo tvarka. Neabejotinai tai yra lėtas ir daug klausimų keliantis procesas, verčiantis svarstyti ne tik ištyrimo, bet ir gydymo kompensavimo

Lentelė. Medicininių būklių sukeliama santykinė rizika būti eismo įvykio kaltininku (pagal [1])

Medicininė būklė	Santykinė rizika
Sutrikęs regėjimas	1,09
Sutrikusi klausa	1,19
Cukrinis diabetas	1,56
Neurologinės ligos	1,75
Širdies ligos	1,23
Psichikos ligos	1,72
Alkoholizmas	2,0
Vaistai ir narkotikai	1,58
Obstrukcinė miego apnėja ir narkolepsija	3,71

galimybes, kas padidintų pačių vairuotojų motyvaciją kreiptis į specialistus ir tinkamai gydytis.

Šiandien Europoje nėra bendros sistemos ir algoritmų vykdyti OMA diagnostiką, gydymą ir tolesnę pacientų stebėseną. Daugelyje Europos Sąjungos šalių narių, tarp jų ir kaimyninėse Lenkijoje bei Estijoje, valstybė kompensuoja tiek šios ligos diagnostikos, tiek gydymo CPAP ventiliacija išlaidas. Lietuvoje gydymas CPAP ventiliacija nėra kompensuojamas valstybės lėšomis.

Kaip šios Direktyvos įgyvendinimui pasirošė kitos šalys? Slovėnijoje buvo priimtas nutarimas ne tik dėl profilaktinės vairuotojų patikros OMA nustatyti, bet ir privaloma tvarka tirti vairuotojus, patyrusius nelaimingą įvykį vairuojant, jei yra nors menkiausias įtarimas, kad eismo įvykį sukėlė užsnūdęs. Jungtinėje Karalystėje, siekiant kuo efektyviau sumažinti nelaimingų atsitikimų dėl OMA dažnumą, pakoreguota ir transporto priemonių draudimo sistema, įtraukiant naują punktą, jog, esant diagnozuotai OMA ir ja sergančiam, jei jis efektyviai nesigydo, padarius avariją, visą žalą turi atlyginti eismo įvykį sukėles vairuotojas. Jungtinės Karalystės įstatyme, kuriame apibrėžiami sutrikimai, galintys apriboti teisių gavimą vairuotojams profesionalams (2 vairuotojų grupė), miego sutrikimai išskiriami atskiru punktu ir pabrėžiama, kad esant nekontroliuojamam mieguistumui vairuotojui draudžiama vairuoti, o to nepaisant, vairuotojas neatleidžiamas nuo teisinės atsakomybės. Vairuotojų pažymėjimų išdavimo komisijos (angl. *Driver and Vehicle Licensing Agency*) internetiniame puslapyje plačiai aprašoma OMA galima žala, pateiktas specialus klausimynas vairuotojams, susirūpinusiems dėl mieguistumo vairuojant (angl. *'Tiredness can kill' leaflet*), akcentuojami ir dėmesio koncentracijos pokyčiai, kuriuos lemia OMA. Be to, vairuotojai, kuriems nustatyta OMA, privalo apie tai pranešti vairuotojų pažymėjimų išdavimo komisijai. Jei vairuotojas nepraneša, įvykus eismo įvykiui, šis poelgis bus laikomas kriminaliniu nusikaltimu.

Kaip Lietuva pasirošė šios Direktyvos įgyvendinimui? 2015 m. gruodžio 31 d. buvo patvirtintas „Įsakymas

dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. gegužės 31 d. įsakymo Nr. 301 „Dėl profilaktinių sveikatos tikrinimų sveikatos priežiūros įstaigose patvirtinimo“ pakeitimo“ Nr. V-1604 [3]. Įsakyme papildytas Vairuotojų sveikatos tikrinimo reikalavimų ir tvarkos aprašas (7 priedas). Jame teigiama: „10.3 Kandidatas arba vairuotojas apsilankymo pas šeimos arba vidaus, arba vaikų ligų gydytoją metu užpildo, pasirašo ir pateikia gydytojui Klausimą dėl obstrukcinės miego apnėjos ir *Eppworth* mieguistumo skalę (Aprašo priedas). Gydytojas, įvertinęs atsakymus, naudodamasis OMA klausimyno vertinimo metodika ir įtaręs šią ligą, siunčia kandidatą arba vairuotoją gydytojo neurologo arba gydytojo pulmonologo konsultacijos“ [3]. Pagal šį įstatymą, ne kiekvienas gydytojas pulmonologas arba neurologas gali atlikti vairuotojų patikrą dėl OMA, o tik dirbantis įstaigose, kurios turi galimybę ir licenciją atlikti reikiamus tyrimus OMA diagnozei patvirtinti arba paneigti ir geba vertinti gydymo efektyvumą. Gydytojas pulmonologas arba gydytojas neurologas turi nustatyti OMA sunkumo laipsnį, kad tinkamai įvertintų paciento gebėjimą saugiai vairuoti ir paskirtų reikiamą gydymą bei nurodytų galimas pagalbos priemones ar taikomų apribojimų dėl medicininių priežasčių kodus, atliekant viso nakties miego laikotarpio respiracinę poligrafiją ir (ar) polisomnografiją ir kitus tyrimus.

Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija, atstovaujama pirmininko prof. Kęstučio Malakausko, kartu su Lietuvos neurologų asociacija, atstovaujama prezidento prof. Daliaus Jatužio, parengė Vairuotojų patikros dėl OMA rekomendacijas. Jomis šiandien ir turėtų vadovautis gydytojai, atliekantys profilaktinius sveikatos tikrinimus sveikatos priežiūros įstaigose. Rekomendacijose nurodyta, kaip turėtų būti vertinamas ir interpretuojamas „Klausimynas dėl obstrukcinės miego apnėjos“ ir pateiktos kitos rekomendacijos, neprieštaraujančios anksčiau minėtų Direktyvos ir Įstatymų nuostatoms.

Naudojant 2013 m. Europos komisijos dokumente pateiktą ir į lietuvių kalbą išverstą klausimą, yra atlieka-

ma patikra, kurios metu vertinama tikimybė sirgti vidutinio sunkumo arba sunkia OMA. Šį klausimą privalo užpildyti kiekvienas asmuo, kuris kreipėsi dėl sveikatos patikrinimo prieš išduodant arba atnaujinant vairuotojo pažymėjimą. Klausimyno pabaigoje tiriamasis savo parašu turi patvirtinti, kad pateikta informacija yra teisinga ir jis supranta, jog pablogėjus sveikatos būklei turi nedelsdamas kreiptis į gydytoją. Patikrą atliekantis gydytojas, t. y. šeimos arba vidaus, arba vaikų ligų gydytojas, turi įvertinti klausimą ir tai dokumentuoti Ambulatorinėje asmens sveikatos istorijoje.

Jei patikros rezultatai yra teigiami, reikalinga gydytojo pulmonologo arba gydytojo neurologo išvada prieš išduodant leidimą vairuotojo teisėms. Tiriamieji turi būti informuojami, kad iki diagnozės patvirtinimo turėtų nevairuoti, ir siunčiami į gydymo įstaigas, kurios turi galimybę ir licenciją atlikti reikiamus tyrimus OMA diagnozei patvirtinti arba paneigti ir geba vertinti gydymo efektyvumą [3].

Vairuotojo pažymėjimas gali būti išduodamas kandidatams į vairuotojus arba vairuotojams, kuriems pasireiškia vidutinio sunkumo arba sunkios obstrukcinės miego apnėjos sindromas, jei jie, pateikdami kompetentingos medicinos įstaigos išvadą, įrodo, kad pakankamai kontroliuoja savo sutrikimą, laikosi tinkamo gydymo kurso ir kad jų mieguistumo sutrikimas (jei buvo) pagerėjo [2].

Besigydančių kandidatų į vairuotojus arba vairuotojų, kuriems pasireiškia vidutinio sunkumo arba sunkios obstrukcinės miego apnėjos sindromas, sveikata reguliariai tikrinama (ne rečiau kaip kas trejus metus 1 grupės vairuotojų ir ne rečiau kaip kas vienus metus 2 grupės vairuotojų), siekiant nustatyti, kaip laikomasi gydymo kurso, poreikį tęsti gydymą ir gero nuolatinio budrumo laipsnį [2].

Europos Sąjungoje nėra bendros vairuotojų sveikatos tikrinimo sistemos. Skiriasi ir OMA diagnostikos bei gydymo prieinamumas. Sergančių OMA mieguistumas dažniausiai vertinamas klausimynais, o tai yra subjektyvu ir dalis vairuotojų gali stengtis nuslėpti ligos simptomus [4]. Tai žinodami, patikrą

atliekantys gydytojai, net ir esant neišiamam patikros rezultatui, turi teisę siųsti tiriamąjį pulmonologo arba neurologo konsultacijos.

Pagal 2015 m. gruodžio 31 d. įsakymą Nr. V-1604, gydytojas pulmonologas arba neurologas sprendžia dėl tolesnio ištyrimo, pagal reikalą skiria viso nakties miego laikotarpio respiracinę poligrafiją ir (ar) polisomnografiją bei kitus reikiamus tyrimus ir pateikia rekomendaciją, ar kandidatas į vairuotojus/vairuotojas gali vairuoti [3]. 2016 m. grupė ekspertų iš Europos respiratologų sąjungos ir Europos miego tyrėjų asociacijos žadėjo pateikti praktines šios direktyvos įgyvendinimo rekomendacijas [4]. Tuo pagrindu ir Lietuvoje galėtų būti patikslinta vairuotojų ir kandidatų į vairuotojus tikrinimo dėl OMA tvarka.

STANDARDS FOR TESTING DRIVERS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA IN LITHUANIA

GUODA PILKAUSKAITĖ, RENATA AMBULTIENĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: Obstructive sleep apnea syndrome, drivers health testing.

Summary. On the 1st of July, 2014 European Commission has passed a Directive amending Directive 2006/126/EC of the European Parliament and of the Council on driving licences. Numerous studies have become available that confirm that the obstructive sleep apnoea syndrome is one of the highest risk factors for motor vehicle accidents. Therefore this condition should no longer be ignored in the context of the Union driving licence legislation. Member States had to adopt and publish by 31 December 2015 at the latest the laws and regulations necessary to comply with this Directive, hence standards for testing drivers with obstructive sleep apnea syndrome in Lithuania are reviewed in this article.

LITERATŪRA

1. McNicholas, W. T. (Ed.). New Standards and Guidelines for Drivers with Obstructive Sleep Apnoea Syndrome: Report of the Obstructive Sleep Apnoea Working Group. European Commission, Brussels, 2013. http://ec.europa.eu/transport/road_safety/pdf/behavior/sleep_apnoea.pdf
2. Commission Directive 2014/85/EU of 1 July 2014, amending Directive 2006/126/EC of the European Parliament and of the Council on driving licences. Official J. Eur. Union, 2.7. 2014.
3. SAM įsakymas NR. V-1604. <http://sam.lrv.lt/lt/teisine-informacija/teises-aktai-1/misakymai>.
4. Maria R. Bonsignore, Winfried Randerath, Renata Riha, Dan Smyth, Christina Gratziau, Marta Gonçalves and Walter T. McNicholas. New rules on driver licensing for patients with obstructive sleep apnea: European Union Directive 2014/85/EU. European Sleep Research Society, J. Sleep Res., 2016,25: 3-4.

EPWORTH MIEGUISTUMO SKALĖ

Vairuotojų sveikatos tikrinimo reikalavimų ir tvarkos aprašo priedas

Klausimynas dėl obstrukcinės miego apnėjos

(pildymo data)

1.	Lytis	Vyras <input type="checkbox"/> Moteris <input type="checkbox"/>
2.	Amžius	
3.	Svoris	
4.	Ūgis	
5.	Ar vairuodamas buvote užsnūdęs?	Taip <input type="checkbox"/> Ne <input type="checkbox"/> Nežinau <input type="checkbox"/>
6.	Ar buvote patekęs į rimtą autoįvykį (buvote sužeistas ar buvo sudaužyta transporto priemonė) dėl mieguistumo per pastaruosius 3 metus?	Taip <input type="checkbox"/> Ne <input type="checkbox"/> Nežinau <input type="checkbox"/>
7.	Ar Jūs knarkiate beveik kiekvieną naktį?	Taip <input type="checkbox"/> Ne <input type="checkbox"/> Nežinau <input type="checkbox"/>
8.	Ar kas nors Jums yra sakęs, kad nustojate kvėpuoti miego metu?	Taip <input type="checkbox"/> Ne <input type="checkbox"/> Nežinau <input type="checkbox"/>
9.	Ar atsibundate pailsėjęs po nakties miego?	Taip <input type="checkbox"/> Ne <input type="checkbox"/> Nežinau <input type="checkbox"/>
10.	Ar Jūsų kraujo spaudimas būna padidėjęs arba vartojate vaistus, skirtus kraujo spaudimui mažinti?	Taip <input type="checkbox"/> Ne <input type="checkbox"/> Nežinau <input type="checkbox"/>

* Klausimynas dėl obstrukcinės miego apnėjos ir Epworth mieguistumo skalė turi būti atspausdinta ant vieno lapo iš abiejų pusių. Prašome užpildyti Epworth mieguistumo skalę kitoje lapo pusėje*.

Prašome užpildyti Epworth mieguistumo skalę, skirtą tikimybei, kad Jūs užsnūsite ar užmigsite, esant situacijoms, pateiktoms toliau esančioje lentelėje, neatsižvelgiant į nuovargį, įvertinti. Atsakymai turi apibūdinti Jūsų šių dienų gyvenimo būdą. Jeigu Jūs paskutiniu laiku nebuvote tokiose situacijose, pabandykite įsivaizduoti, kaip jose jaustumėtės. Į lentelės balų skiltį įrašykite vieną iš skalėje pateiktą labiausiai kiekvienai situacijai tinkančių skaičių:

- 0 = niekada nesnaudžiu
- 1 = nedidelė galimybė užsnūsti
- 2 = vidutinė galimybė užsnūsti
- 3 = didelė galimybė užsnūsti

Svarbu įvertinti situaciją kuo tiksliau

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

Užtikrinu, kad mano pateikta informacija yra teisinga, ir suprantu, kad pablogėjus sveikatos būklei turiu nedelsdamas (-a) kreiptis į gydytoją.

(parašas)

(vardas, pavardė)

Pastaba. Klausimynas įdedamas į Asmens sveikatos istoriją „F 025/a“

Senėjimo sąlygoti astmos patogenezės pokyčiai

Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė, Kęstutis Malakauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: astma, senėjimas, kvėpavimo takai, bronchų lygiųjų raumenų ląstelės, tarpląstelinis matiksas, eozinofilai, fibroblastai.

Santrauka. Senėjimas – natūralus procesas, prasidedantis vos gimus, kuris apima visą organizmą, įskaitant ir kvėpavimo takus. Amžiniai kvėpavimo sistemos anatomiciniai, fiziologiniai ir imuniniai pokyčiai gali turėti įtakos plaučių funkcijai bei įvairių kvėpavimo sistemos ligų eigai. Astma – viena labiausiai paplitusių lėtinių kvėpavimo takų ligų visame pasaulyje, todėl organizmo senėjimo poveikis šios ligos patogenezei itin aktualus. Pasaulinės sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, sparčiai auga astmos paplitimas vyresnio amžiaus žmonių grupėje, būdinga sunkesnė eiga, mažesnis standartinių gydymo metodų veiksmingumas, blogesnės baigtys. Pastebėti astmos (ypač sunkios) patogenezės ir natūraliai sveikuose plaučiuose žmogui senstant vykstančių procesų panašumai. Norint kuo geriau suprasti astmos patogenezės mechanizmus, pastarąjį dešimtmetį didėjo domėjimasis pagrindinių ligos patogenezėje dalyvaujančių uždegimo ląstelių sąveika su struktūriniais apatinių kvėpavimo takų elementais. Manoma, kad etapinis kvėpavimo takų remodeliacijos procesų blokavimas galėtų pristabdyti struktūrinių pokyčių progresavimą ir sąlygoti geresnį gydymo efektą.

Astmai būdingi simptomai rašytiniuose šaltiniuose aprašyti dar 1870-aisias. Astma, kaip liga, įvardyta senovės Egipto laikais. 20-ojo amžiaus pradžioje jai priskirtas ir psichosomatinės ligos statusas, o lėtine uždegimo liga pripažinta tik 1960 metais, pradėjus vartoti uždegimą slopinančius vaistus. Iki šių dienų nuolat vykstantys intensyvūs tyrinėjimai astmos patogenezės srityje, atrandant vis naujus ligos aspektus, tik patvirtina, kokia liga yra heterogeninė. Taigi labai svarbu ją kuo geriau išmanyti, norint pasiekti kuo geresnių gydymo rezultatų. Nors atlikta ir atliekama daugybė tyrimų, vis dėlto astmos patogenezė vis dar iki galo nesuprasta. Pastaruoju metu daug dėmesio telkiama į eozinofilus, bronchų epitelį, tarpląstelinį matiksą, fibroblastus, jų poveikį bronchų lygiesiems raumenims ir dėl to atsirandančius struktūrinius kvėpavimo takų pokyčius. Kadangi astmą įprasta laikyti jaunų žmonių liga, dažniausiai atliekamų tyrimų protokolai riboja tiriamųjų amžių, o gaunami rezultatai naudojami atnaujinant visoms amžiaus grupėms bendras diagnostikos, gydymo rekomendacijas, kuriant naujas gydymo strategijas. Tačiau kliniki-

nėje praktikoje vyresniems astma sergantiems pacientams taikant įprastus ligos gydymo principus, neretai sunkiau sekasi kontroliuoti ligą, išvengti jos komplikacijų. Didėjant vyresnių žmonių populiacijai (PSO duomenimis), auga ir susidomėjimas žmogaus senėjimo įtaka įvairių ligų patogenezei. Eksperimentinių tyrimų (atliekamų daugiausia su gyvūnais) rezultatai leidžia daryti prielaidas, kad, senstant organizmui, atsiranda amžinių pokyčių ligų patogenezės mechanizmuose, galinčių lemti sunkesnę ligos eigą, gydymo sunkumus. Ne išimtis – ir astma.

ASTMOS FENOTIPAI

Astmos įvairialypiškumą pagal skirtingus dominuojančius klinikinius, patogenezinius veiksnius, nevienodą atsaką į gydymą išduoda išskiriamų ligos fenotipų gausa. Pagal simptomus ir eozinofilinį uždegimą skiriama jaunystėje prasidedanti atopinė astma, gerybinė astma, antsvorį turinčių asmenų astma, ankstyvais dominuojančiais simptomais pasireiškianti astma ir astma su vyraujančiais uždegimo pokyčiais [1]. Pagal granulocitų raišką indukuotuose skrepliuose liga gali

būti eozinofilinė, neutrofilinė ir mišri granulocitinė arba paucigranulocitinė (kai nustatomas normalus kiekis tiek eozinofilų, tiek neutrofilų). Pagal atsaką į vartojamus vaistus skiriami atsparios gliukokortikoidams ir aspirino netoleruojančių asmenų astmos pogrupiai [2, 3]. Bandytas skirstyti astmą pagal Th2 antikūnų kiekį kraujo serume gali būti naudingas vertinant galimą gydymo antiinterleukinu 13 naudą [4], o azoto oksido koncentracijos iškvėpiamame ore ir eozinofilų skaičiaus skrepliuose matavimas yra vertingas predikcinis rodmuo prognozuojant atsaką į gydymą gliukokortikoidais [5].

Įvairių autorių nuomonės skiriasi vertinant situaciją, kai vaikystėje nepatyręs respiracinių simptomų asmuo astma suserga suaugęs – ar tai atskiras astmos „vienetas“ [6] ar tylios astmos eigos tęsa ir vėlyvas klinikinis pasireiškimas? Taip pat diskusijų kelia medicinos literatūroje vartojami vyresniųjų astmą apibrėžiantys terminai: vėlyvos pradžios astma (angl. *late-onset asthma*) ir suaugusiųjų astma (angl. *adult asthma*). Ar tikrai juos galima vartoti kaip sinoniminiuos terminus? Viena-reikšmių atsakymų į šiuos klausimus

nėra. Riboti ir duomenys apie vyresniųjų astmos fenotipavimą. H. M. Park su bendr. (2015 m.) atliko vyresnio amžiaus sergančiųjų astma klasterinę analizę ir pabandė ją pirmą kartą suskirstyti į potipius. Aiškiai išskirtos keturios grupės: 1) ilga simptomų trukmė ir ženkli kvėpavimo takų obstrukcija, 2) dominuoja moteriškoji lytis bei normali plaučių funkcija, 3) dominuoja rūkantys vyrai ir susilpnėjusi plaučių funkcija, 4) aukštas kūno masės indeksas bei ribinė plaučių funkcija [7]. Toks klasterinis grupavimas pasirodė esąs ir stiprus predikacinis laiko iki pirmojo astmos paūmėjimo veiksnys (*log-rank p = 0,01*) [8].

Kol kas nėra aiškiai apibrėžtos ar specifiniais patomorfologiniais žymenimis paremtos bendros visoms amžiaus grupėms tinkamos astmos klasifikacijos į potipius, kas padėtų greičiau atpažinti sunkesnius ligos atvejus, įvertinti dominuojantį patogenezės aspektą, nuspėti galimą vaistų poveikį ir taip konkrečiam pacientui skirti efektyviausią, individualizuotą astmos gydymą (ypač vyresnio amžiaus ligoniams, kurių ligos eiga dažniau būna sunkesnė) [9]. Visos pastangos suskirstyti astmą į kelis konkrečius fenotipus baigiasi vis naujų fenotipų atradimu, kas tik dar kartą įrodo esant neatskleistų ligos patogenezės aspektų. Tačiau, nepaisant tokios gausybės aprašomų astmos potipių, klinikinėje praktikoje dažnai naudojamas elementariausias astmos skirstymas į ankstyvą praeinančią, nuolatinę (tiek alerginę, tiek be atopijos požymių) ir vėlai prasidėjusią astmą. Būtent pastaroji šiuo metu ir kelia didelį mokslininkų susidomėjimą, bandant atsakyti į klausimą, ar amžiniai pokyčiai ir nulemia dažnesnius sunkios ligos eigos, nepakankamo skiriamo gydymo efekto atvejus.

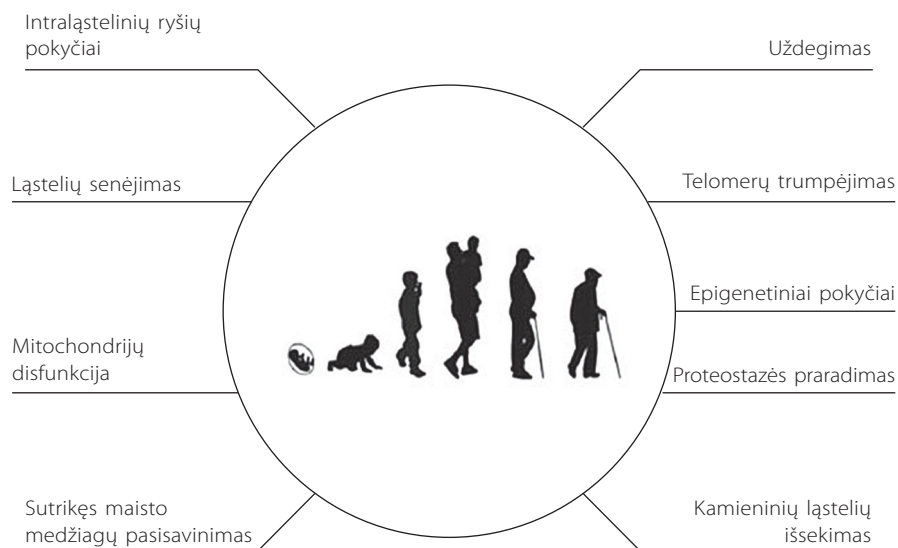
ASTMA IR SENĖJIMAS

Astma paplitusi visame pasaulyje. Skaičiuojama, kad šia liga serga apie 334 mln. žmonių, tai sudaro apie 5 proc. visos populiacijos, o kai kuriose šalyse – iki 18 proc. gyventojų [10, 45]. Epidemiologinių tyrimų ir PSO duomenimis, pastaraisiais dešimtmečiais labai išaugo sergamumas šia liga, vaikams ir suaugusiems dažniau nustatoma sunki ligos forma. Buvo įprasta manyti, kad astma dažniausiai serga vaikai ir jauni darbingo amžiaus žmonės, tačiau senėjant visuomenei, kas yra pagrindinė gerėjančios medicininės priežiūros ir gydymo bei mažėjančio gimstamumo rezultatas, šia liga (tiek diagnozuota, tiek nediagnozuota) serga vis didesnę vyresnio amžiaus asmenų dalis. Koks tikslesnis vėlyvos pradžios astmos paplitimas, įvardyti sudėtinga dėl įvairių autorių skirtingos vėlyvos astmos pradžios sampratos (varijuoja nuo 25–45 metų iki 65 metų). Imant ne jaunesnius kaip 65 metų amžiaus asmenis, paplitimas svyruoja tarp 4 ir 8 proc., kas sudaro daugiau nei 2 mln. pasaulio gyventojų [10, 11]. Jei vėlyva pradžia laikytume 20–25 gyvenimo metus, pavyzdžiui, Jungtinėje Karalystėje tai sudarytų apie 7,7 proc. astmos atvejų [12]. Abu minėti vėlyvos pradžios astmos vertinimai iš esmės yra teisingi, nes plaučiai funkcinio požiūriu subręsta iki 20–25 gyvenimo metų, o bendri organizmo senėjimo požymiai prasideda vos gimus. Ženkliai didėjant astmos paplitimui tarp vyresnių asmenų, natūraliai auga ir gydymui

skiriamos išlaidos bei socioekonominė našta. Vien Europoje su astma susijusios išlaidos sudaro apie 18 mln. eurų per metus [13, 14]. Nors vyresnio amžiaus asmenų astmos paplitimas didelis, turima mažai veiksmingų visuomenės sveikatos priemonių, gerinančių astmos baigtis, taip pat ir mirtingumą nuo šios ligos [7]; astmos raida, diagnostika ir gydymas šioje amžiaus grupėje nepakankamai ištirti [15]. Atliekant sistemingą medicinos literatūros apžvalgą, galima pastebėti, kad senjorai (vyresni nei 60–65 metų amžiaus) beveik niekada neįtraukiami į daugybę didelės apimties tyrimų. Todėl nenuostabu, jog trūksta įrodymų apie ligos pasireiškimo, diagnostikos skirtumus, taip pat ir apie natūralią ligos eigą šioje populiacijoje [15].

Suaugusiųjų astma kaip atskiras subtipas pradėta išskirti daugiau nei prieš pusę amžiaus. Jau 1940 m. Rackemann pastebėjo, kad nealerginės astmos pradžia tipiskai vėlyva, būdinga sunkesnė klinikinė ligos eiga [16]. Iš tikrųjų, vertinant astmą, kuri prasideda vyresniame amžiuje (lyginant su prasidedančia vaikystėje), išskiriami tokie klinikiniai aspektai kaip ženkliai rečiau nustatomas alerginis ligos komponentas (iki 30 proc. atvejų), sunkesnė ligos forma ir eiga, spartesnis plaučių funkcijos blogėjimas [17, 18], prastesnis atsakas į skiriamą gydymą [6], ypač β2 adrenoreceptorių agonistais [19], pastebima ir neigiamą įtaką gretutinėms ligoms. Tikėtina, kad ir gydymas inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais gali būti veikiamas amžinių pokyčių. Tyrimuose nustatyta, kad sergant gliukokortikoidams atsparia astma būna padidėjęs interleukino (IL)-2 (pagrindinis jų šaltinis yra 2 tipo T ląstelės pagalbininkės (Th2), kurių sukeliama imuninis atsakas yra dominuojantis astmos patogenezėje) ir IL-4 kiekis [20]. Tyrime, analizavusiame senėjimo įtaką kvėpavimo takų remodeliacijai ūminės astmos atvejais pelių modeliuose, nustatyta, kad senėjant didėja IL-4 koncentracija (IL-5, IL-13 mažėja) [21]. Su neutrofile astma (tokia dažnu atveju ir yra nealerginė vyresniųjų astma) susijęs didesnis Th17 kiekis [22, 23]. Kadangi IL-4, Th17 padaugėjimas siejamas su sunkia astma, o Th17 – ir su neutrofile astma, IL-2 ir IL-4 – su atsparumu gliukokortikoidams, tai iš dalies paaiškina, kodėl vyresniesiems astma būna sunkesnės eigos, prasčiau reaguoja į pagrindinį astmos gydymą. Tyrimai sunkios astmos srityje nėra baigtiniai. Labai svarbu gilinti astmos patogenezės žinias dėl ypač vyresniame amžiuje didėjančio atsparumo skiriamiems vaistams, išliekančios bronchų obstrukcijos. Tikėtina, kad amžiniai pokyčiai turi įtakos kvėpavimo takuose esančių receptorių jautrumui, per daug ligos metų lėtinio uždegimo fone kintančiai bronchų struktūrai.

Žmogui senstant, pokyčiai apima visą organizmą, įskaitant ir kvėpavimo takus. Nors senėjimas yra ne liga, senėjimo procesas sumažina organizmo funkcinis rezervas ir padidina jautrumą ligoms. Lopez-Otin su bendr. išskiria devynis pagrindinius organizmo bendro senėjimo požymius: ląstelinis senėjimas, intra ląstelių ryšių pokyčiai, mitochondrijų disfunkcija, sutrikęs maisto medžiagų pasisavinimas, kamieninių ląstelių išsekimas, proteostazės praradimas, epigenetiniai pokyčiai [24] (pav.). Visi išvardyti reiškiniai būdingi ir kvėpavimo sistemai. Senstančios kvėpavimo sistemos pokyčius galima skirti į tris dideles



1 pav. Bendrieji žmogaus organizmo senėjimo požymiai [42]

pagrindines grupes: anatominiai-struktūriniai, funkciniai-fiziologiniai ir imuniniai pokyčiai.

Anatominiai-struktūriniai pokyčiai bendroju požiūriu apima krūtinės ląstos elastingumo sumažėjimą, krūtinės ląstos ir krūtininės stuburo dalies deformacijas, dėl kurių gali didėti įprastam kvėpavimui reikalingos pastangos [25]. Plaučių parenchima pamažu praranda atramines struktūras, vystosi vadinamoji senilinė emfizema (senstant didėja funkcinė liekamoji talpa (angl. *Functional Residual Capacity*, FRC), liekamasis tūris (angl. *Residual Volume*, RV) [25]), uždegimo ląstelių veikiami proliferuoja bronchų lygieji raumenys, manoma, pasikeičia tarpląstelinio matriksio kiekybinė ir kokybinė sudėtis [26, 27]. Silpnėja kvėpuojamieji raumenys, galintys trikdyti efektyvų atsikosėjimą ir sekreto iš kvėpavimo takų pašalinimą (palankios sąlygos tarpti infekcijai). Pastarąjį blogina kvėpavimo takus dengiančio virpamojo epitelio funkcijos – mukociliarinio klirenso – sutrikimas. Amžiniai pokyčiai paliečia net ir kvėpavimo takuose esančius receptorių, o tai kliniškai pasireiškia silpnėsiu atsaku į tą patį gydymą, lyginant vyresnius su jaunais [25]. Atliktas didelis (n = 2064) perspektyvusis daugiacentris kliniškas tyrimas, į kurį įtraukti įvairių amžiaus grupių (nuo 18 metų, neapibrėžiant galutinės amžiaus ribos) tiriamie-

ji, kuriems jau diagnozuota astma. Vyresniesiems nustatytas mažesnis bronchus plečiančių vaistų efektyvumas (35–54 metų grupėje $\beta = -0,7$ (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) $-9,4-(-8,0)$; ≥ 55 metų amžiaus $\beta = -18,4$ (95 proc. PI $-31,9-(-4,9)$) [28]. Vyresniesiems dažniau teko astmą gydytis stacionare ($p < 0,001$), o esant sunkiems astmos paūmėjimams rečiau pasireiškė sunkiai astmai būdingi simptomai ($p = 0,001$) [28].

Funkcinio požiūriu, kaip minėta, plaučiai „bręsta“ iki 20–25 metų amžiaus [25], po to prasideda su senėjimu susijęs natūralus plaučių funkcijos silpnėjimas, dažnai apibūdinamas mažėjančiais forsuito iškvėpimo per pirmą sekundę (angl. *Force Expiratory Volume in 1 Second*, FEV₁) ir forsuitos gyvybinės talpos (angl. *Force Vital Capacity*, FVC) rodikliais. Didėja alveolių „negyvasis tarpas“, turintis įtakos arterinio kraujo deguonies kiekiui (tačiau neveikiantis anglies dvideginio pašalinimo). Vyresnio amžiaus žmonėms pastebimas sumažėjęs dusulio jutimo slenkstis, suprastėjęs ventiliacinis atsakas į hipoksiją ar hiperkapniją, dėl to jie labiau pažeidžiami sirgdami ligomis, kai organizmui reikia didesnių ventiliacinės funkcijos kompensacinių pajėgumų (pvz.: širdies nepakankamumu, pneumonija ir t. t.). Visa tai dažnu atveju lemia prastesnius ne tik astmos, bet ir kitų ligų gydymo rezultatus [25].

Vyresniems asmenims (ypač >60 m.) dažnesni atvejai, kai sunku nustatyti plaučių funkcijos blogėjimo etiologinį veiksnį dėl neretai tiek astmai, tiek lėtinei obstrukcinei plaučių ligai (LOPL) būdingų simptomų (astmos ir LOPL „overlap“ sindromas) [29]. Kodėl taip yra, klausimas lieka atviras. Viena iš galimų hipotezių – su senėjimu susiję astmos patogenezės ypatumai. Illi su bendr. atlikto didelio astma sergančių vaikų tyrimo [30] duomenimis, per pirmuosius gyvenimo metus patyrus ekspoziciją alergenų ar įvykus sensibilizacijai, nustatomas lėtinis bronchų hiperreaktyvumas ir sutrikusi plaučių funkcija mokyklinio amžiaus vaikams, t. y. vyresniems nei alergeno ekspozicijos ar sensibilizacijos metu. Šie rezultatai neprieštarautų hipotezei, kad senėjimas turi įtakos astmos patogenezei.

Imuniniai pokyčiai susiję su senstančia imunine sistema, kamieninių ląstelių išsekimu ir, tikėtina, su kintančiomis uždegimo ląstelių efektorinėmis savybėmis, dėl to sutrinka imuninis atsakas. Imuninę sistemą įprasta skirti į įgimtą ir įgytą. Nors pastarosios veikia nepriklausomai, vis dėlto yra šias sistemas jungiantis ryšys. Amžiniai pokyčiai susiję su pakitusiu ląstelinio/adaptacinio imuninio atsaku (labiausiai T ląstelių) dėl sutrikusios imuninio atsako reguliacijos [31]. Palyginti su minėtais ląstelinio imuniteto pakitimais, įgimto imuniteto savybės amžiniai pokyčiai paveikia mažiau. Sutrinka T ląstelių proliferacija, mažiau gaminama IL-2, prastėja atsakas į antigenus [32]. Neintensyvus uždegimas, kuris fiziologiškai pastebimas net ir sveikiems vyresnio amžiaus asmenims, prisideda prie progresuojančios vidaus organų, tarp jų ir plaučių, disfunkcijos [33, 34]. Uždegimas gali lemti proteolitinę ar antioksidantų sąlygotą plaučių matricos pažeidimą, mažėjančią alveolių kiekį ir dėl to sutrikdyti dujų apykaita per alveolių membranas. Dėl amžinės užkrūčio liaukos involucijos sumažėja naiviųjų T ląstelių gamyba, santykinai padidėja atminties T ląstelių proporcija, mažėja T ląstelių įvairovė, todėl daugiau problemų kyla organizmui kovojant su nauju užkratu ar antigenu. Be to, vyresnio amžiaus asmenims gali sutrikti naiviųjų T ląstelių aktyvavimas

[35]. Įgimto imuniteto amžiniai pokyčiai atsiranda dėl imuninių ląstelių, įskaitant neutrofilus, monocitus ir makrofagus, membranų pokyčių, su receptorių veikla susijusių signalinių kelių pakitimų ir persistuojančio uždegimo, palaikomo citokinų ir oksidacinio streso, senėjančiame organizme [36–38]. Nors šie pokyčiai ir neženklūs, tačiau turi įtakos bendram imuniteto „senėjimui“. Kalbant apie vietinį imuninį atsaką plaučiuose, atliktas tyrimas analizuojant bronchoalveolinio lavažo (BAL) skystį. Pastebėta, kad vyresniems asmenims randama didesnis neutrofilų kiekis, mažesnė makrofagų procentinė išraiška, lyginant su jaunesniais asmenimis, pastebėtas su amžiumi susijęs IgM, IgA koncentracijos, CD4⁺/CD8⁺ santykio padidėjimas BAL skystyje [25].

Pagal dualinę žmogus sampratą, žmogaus sveikata priklauso ne tik nuo fizinės kūno sveikatos, bet ir nuo psichinės. Astmos diagnozė nepriklausomai nuo amžiaus siejama ir su patiriamu psichologiniu diskomfortu, didesne nerimo ir depresijos rizika, kartu mažėjančia motyvacija kontroliuoti ligą, menkesniu gyvenimo kokybės vertinimu [15] (ne veltui ligos istorijoje astma vadinta psichosomatinė liga). Senstant ir taip besikeičiantys tipiški psichopatologiniai fenomenai, didėjanti depresijos rizika, lydintys kiti psichikos sutrikimai tik dar labiau apsunkina astma sergančio žmogaus gyvenimą, sunkina kai kurių gretutinių ligų, dažnai neatsiejamų nuo vyresnio amžiaus, eigą ir reikšmingai sutrikdo psichikos sveikatą.

Stebint plaučių ir kvėpavimo takų senėjimo požymius, jų panašumą su astmos patogenezė, akivaizdžius vyresnių suaugusiųjų astmos klinikinius ir gydymo efektyvumo skirtumus, manoma, kad senėjimas turi įtakos astmos eigai, gydymui ir baigtims. Tačiau tikslūs mechanizmai neaiškūs, kelia didelį mokslininkų susidomėjimą. Bene daugiausia dėmesio telkiama į amžinius imuninės sistemos pokyčius, remodeliacijos procesus ir jų įtaką astmos patogenezėi, ligos eigai ir gydymo efektyvumui.

Imuninio atsako amžiniai pokyčiai

Ar senėjantis imunitetas turi klinikinių pasekmių? Su senėjančiu imunitetu apskritai siejamas didesnis imlumas infekcijoms, didesnė supiktybėjimo rizika, dažnesnės autoimuninės „atakos“. Tačiau, kaip senėjantis imunitetas veikia lėtines kvėpavimo takų uždegimo ligas (pvz., astmą), nepaisant nuolatinių tyrinėjimų, klausimas išlieka atviras.

Suaugusio žmogaus organizme pirminiai limfoidiniai audiniai yra kaulų čiulpai ir užkrūčio liauka. Kaulų čiulpuose gaminamos uždegimą reguliuojančios bei fagocitinės ląstelės (dauguma jų yra įgimto, nespecifinio imuninio atsako ląstelės): eozinofilai (eozinofiliniai granulocitai), bazofilai (bazofiliniai granulocitai), polimorfonukleariniai leukocitai (neutrofilai, arba neutrofiliniai granulocitai), makrofagai, natūralieji žudikai ir B limfocitai bei antigeną pristatančios ląstelės (makrofagai, dendritinės ląstelės); jie toliau bręsdami įgyja savo specializuotas funkcijas. Senstant kaulų čiulpų mažėja, senka jų funkcija. Silpnėjančias įgimto imuniteto funkcijas rodo mažėjantis makrofagų, neutrofilų, dendritinių ląstelių aktyvumas [39]. Atliktas tyrimas, kuriame vertinta senstančių gyvūnų alveolių

makrofagų, galinčių išskirti reaktyvias deguonies formas ir azoto oksidą, funkcijos. Nustatyta gerokai sumažėjusi reakcija į lipopolisacharidų (bakterijų ir kraują išskiriamų endotaksinų) stimuliaciją, palyginti su sveikų suaugusiųjų kontroline grupe [40].

Imuninio atsako vystymuisi ir limfoidinio audinio gamybai labai svarbi užkrūčio liauka (dar vadinama čiobrialiauke). Joje subręsta kamieninės ląstelės, o viena jų grupė, priklausanti nuo liaukos, yra T limfocitai (esminė ląstelinio imuniteto dalis). Čiobrialiaukė gamina biologiškai aktyvią medžiagą timoziną, svarbią T limfocitų gamybai kaulų čiulpuose. Nesubrędę T limfocitai iš kaulų čiulpų migruoja į užkrūčio liauką, ten baigia vystytis ir kraujotakos bei limfinės sistema pasklinda po visą kūną. Liauka ypač didelė būna vaikystėje, lytiškai subrendus palaipsniui mažėja ir senstant involiucionuoja. Dėl to mažėja naiviųjų T limfocitų gamyba [41], padaugėja atminties T ląstelių, kartu sumažėja T ląstelių įvairovė [42, 43]. Senstant mažėja ir citokinų sekrecija, T ląstelių proliferacija [44, 45]. Šie T ląstelių pokyčiai prisideda prie įgyto imuniteto funkcijos susilpnėjimo.

Sergant astma, sutrinka apsauginė kvėpavimo takų epitelio funkcija, padidėja pralaidumas antigenams. Nespecifinio imuniteto grandies pažeidimas sudaro palankias sąlygas įkvėptiems alergenams, virusams ar cheminėms medžiagoms lengvai prasiskverbti į gilesnius kvėpavimo organų audinius ir sukelti imuninį atsaką. Dirgiklis (alergenai ar virusai), patekęs į kvėpavimo takus, skatina epitelio ląsteles gaminti ir išskirti užkrūčio stromos limfopoetiną (uždegimo atsako formavimuisi ir kvėpavimo takų remodeliacijai svarbų citokiną [46]). 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. 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, eozinofilinį kvėpavimo takų uždegimą, ir Th17 limfocitus, išskiriančius IL-17A, IL-17F, IL-6, IL-22. Pastebėta, kad Th17 dažnu atveju susijęs su neutrofiliniu uždegimu [22, 23]. Tyrimų metu naudojant specifinę bronchų provokaciją alergenu pastebėta, kad Th17 susijęs ir su alerginės kilmės astma (didesnė ląstelių koncentracija nustatoma išsivysčiusi vėlyvai uždegimo reakcijai į įkvėpiamą alergeną), ir su sisteminiu uždegimu [39].

Jaunų žmonių astmai būdingas eozinofilinis patogenezės komponentas ir Th2 imuninis atsakas, tuo tarpu atlikti tyrimai rodo, kad vyresniems astma sergantiems asmenims su vyraujančiu neutrofiliniu uždegimu, tikėtina, svarbų vaidmenį vaidina Th1 imuninis atsakas [47]. Senyviems pacientams nustatomas labai ryškus T ląstelių aktyvumas ir padidėjusi žmogaus leukocitų antigenų (HLA-) DR bei CD69 raiška [48]. Pastebėta, kad senstant sumažėja ir B ląstelių populiacija, naivieji B limfocitai virsta antigeną pristatančių B ląstelių kohorta [49]. Sumažėjusi antikūnų gamyba gali būti atsakinga už prailgėjusią antigenų

circuliaciją, kas būdinga vyresniems asmenimis [48].

T limfocitų populiacijos pokyčiai, sutrikęs B ląstelių sąlygoto antígeno pristatymas, pakitusios eozinofilų funkcijos kartu su mažėjusiomis fagocitozės galimybėmis yra neabejotini amžiniai imuninės sistemos pokyčiai [48].

Pastarųjų metų eksperimentinių tyrimų su gyvūnais rezultatai rodo Th17 ir jų išskiriamų citokinų reikšmę neutrofilinio kvėpavimo takų uždegimo vystymuisi sergant astma. Pastebėta, jog kvėpavimo takuose vyraujant neutrofilams dažnesnė sunki astmos eiga, ryškesnis plaučių funkcijos pažeidimas ir nepakankamas atsakas į gydymą gliukokortikoidais [50, 51]. Th17 ląstelių svarba nustatyta ir moksliniame alergine astma sergančių žmonių tyrime: padidėjusi IL-17 (daugiausia gaminamo Th17 ląstelių) koncentracija susijusi su sunkios eigos astma ar neutrofiliniu kvėpavimo takų uždegimu [52–54].

Siekiant įvertinti amžines imuneteto savybes, Th2, Th17 imuninį atsaką sergant alerginėmis kvėpavimo takų ligomis, atlikta tyrimų. Vienas jų – naudojant namų dulkių erkėmis sensibilizuotų pelių modelį [55]. Alerginių kvėpavimo takų ligų savybės, pvz.: gleivinės ląstelių hiperplazija, eozinofilų ir limfocitų infiltracija kvėpavimo takuose, Th2 citokinų raiška ir serumo IgG1 koncentracija buvo ryškesnės vyresnėms pelėms [55], o jaunesnėms pelėms nustatytas ryškesnis bronchų hiperreaktyvumas. Tačiau tik vyresnėms pelėms po sensibilizacijos namų dulkių erkių alergenu išsivystė kvėpavimo takų neutrofilinė infiltracija ir pasireiškė Th17 imuninis atsakas, o BAL skystyje buvo padidėjęs citokinų IL-17A bei KC, blužnyje T ląstelių gaminamo citokino Th17 kiekis. CD4⁺ T ląstelių suaktyvėjimas ir kaulų čiulpų dendritinių ląstelių sensibilizacija namų dulkių erkių alergenu lėmė stipresnį Th17 citokino atsaką ląstelėse, izoliuotose iš senų pelių. Remiantis šio tyrimo rezultatais teigiama, kad alerginių kvėpavimo takų ligų savybės, jų sunkumas priklauso nuo amžiaus; pastebėtas stipresnis Th17 imuninis atsakas senėjant [55]. Taigi, vyresniame amžiuje, jei yra atopinis komponentas,

astma linkusi pasireikšti sunkiu alerginės kilmės kvėpavimo takų uždegimu su mišriu Th2/Th17 imuniniu atsaku [55].

Literatūroje neretai aprašomi senėjimo nulemti imuninių ląstelių funkcijų pokyčiai, sąlygoti T ląstelių, neutrofilų, fagocituojančių makrofagų, dendritinių ląstelių. Tačiau nespecifinio ir specifinio imuninio atsako reakcijoje dalyvauja ir daugiau kraujo ląstelių. Kalbant apie alerginę astmą ir biologinius senėjimo pokyčius, bene daugiausia dėmesio telkiama į eozinofilus, manoma, pagrindinius astmos patogenezės veiksnius. Eozinofilai gausiai migruoja į astma sergančio asmens kvėpavimo takus, ypač paūmėjimų metu, o jų kiekis kvėpavimo takuose koreliuoja su ligos sunkumu [56, 57]. Tačiau informacijos apie eozinofilų amžinius pokyčius maža. S. M. Mathur su bendr. (2016 m.) atlikto tyrimo [8], kuriame vertintos su amžiumi susijusios eozinofilų funkcijos ir galima jų įtaka astmai, duomenimis, kvėpavimo takų eozinofilija įvairiose amžiaus grupėse yra panaši, tačiau pastebėta vyresnių asmenų periferinio kraujo eozinofilų efektorinių funkcijų pokyčių. Astmos alerginio uždegimo patofiziologijai svarbios eozinofilų „efektorinės“ funkcijos yra eozinofilų degranuliacija, superoksido jonų gamyba, adhezija ir chemotaksis. Tiriamieji pagal amžių suskirstyti į 2 grupes: 20–40 ir 55–80 metų. Vertintas eozinofilų aktyvumas pagal eozinofilų degranuliaciją, superoksido anijonų gamybą, adheziją ir chemotaksį [8]. Eozinofilų degranuliacija, sąlygota IL-5 stimuliacijos, buvo ženkliai mažesnė vyresnio amžiaus grupėje ($p = 0,025$). Eozinofilų superoksido anijonų gamyba reaguojant į forbolmiristato acetatą, nors ir buvo mažesnė vyresniesiems, tačiau statistiškai nereikšmingai ($p = 0,097$). Eozinofilų adhezija, chemotaksis, plaučių funkcija ir eozinofilai skrepliuose procentine dalimi abiejose grupėse buvo panašūs. Tyrimo trūkumas, kad išsikeltiems tikslams siekti naudoti periferinio kraujo eozinofilai.

Manoma, jog alerginės astmos patogenezėje eozinofilai vaidina pagrindinį vaidmenį ir, nepaisant sutrikusio imuninio atsako, išlieka glaudžiai

susiję su bronchų hiperreaktyvumu, struktūriniais pokyčiais bei astmos simptomais vyresniems žmonėms [58, 59]. Tai gali lemti svarbius klinikinius skirtumus vyresniems astma sergantiems pacientams dėl amžiaus sąlygotų uždegimo ląstelių funkcijų pokyčių, galinčių turėti įtakos ligos pasireiškimui ir (ar) atsakui į gydymą. Todėl vyresnio amžiaus asmenims sutrikusi reakcija į infekciją, sustiprėjęs kvėpavimo takų uždegimo komponentas (sustiprėjantis dėl senstant ir taip fiziologiškai kvėpavimo takuose vykstančio nuolatinio uždegimo) gali sąlygoti sunkesnę ligos formą ir eigą, užsitęsusią infekciją, lemti antrinius lėtinio uždegimo pokyčius ir remodeliacijos pasekmes.

Senėjimo įtaka kvėpavimo takų remodeliacijai

Astma sergančio asmens bronchų lygiųjų raumenų struktūriniai ir morfologiniai pokyčiai aprašyti dar 1922 metais, pastebėjus, jog atliekant postmirtinį tyrimą nuo astmos paūmėjimo (lyginant su kitomis mirties priežastimis) mirusiems asmenims randami ženkliai storesni bronchai, ypač bronchų lygiųjų raumenų sluoksnis [60]. Kaip paaiškėjo tolesniuose astmos patogenezės tyrimuose, tai buvo vienas iš svarbiausių struktūrinių bronchų pokyčių sergant astma [61–64]. Bronchų remodeliacijai be bronchų lygiųjų raumenų masės padidėjimo priskiriama ir didesnis bronchų epitelio pažeidžiamumas, taurinių ląstelių hiperplazija, suaktyvėjusi angiogenezė, kolageno sankaupos pogleivyje, pakitusi kitų tarpląstelinio matrikso baltymų kiekybinė ir kokybinė sudėtis [65]. Kvėpavimo takų remodeliaciją galima vadinti specifiniu atsaku į pažeidimą (astmos atveju į lėtinį kvėpavimo takų uždegimą), kas didina bronchų hiperreaktyvumą sergant astma. Vyresniesiems dėl kvėpavimo takuose nuolat vykstančių remodeliacijos procesų paprastai būna nevisiškai išnykstanti bronchų obstrukcija (nepaisant vartojamų bronchus plečiančių vaistų), sunkinanti ligos eigą. Manoma, kad sunkesnė astmos eiga, spartesnis plaučių funkcijos silpnėjimas susijęs su remodeliacijos procesais, kurie, atrodo, senstant keičiasi.

Remiantis iki šiol atliktų tyrimų duomenimis, bronchų sustorėjimą sergant astma daugiausia lemia bronchų lygiųjų raumenų hiperplazija bei hipertrofija ir tarpląstelinio matrikso baltymų kaupimasis [61–64, 66].

Pagrindinės alerginės astmos patogenezės uždegimo ląstelės eozinofilai turi reikšmingos įtakos bronchų lygiųjų raumenų remodeliacijai [68]. Manoma, jog galima tiesioginė ir netiesioginė eozinofilų bei bronchų lygiųjų raumenų ląstelių tarpusavio sąveika. Šioje ląstelių sąveikoje gali dalyvauti ir integrinai [48]. Kiekvienas integrinas prisijungia prie kitų ląstelių paviršinių receptorių arba ligandų, esančių tarpląsteliniam matrikse [69]. Sąveikos tarp eozinofilų ir bronchų lygiųjų raumenų ląstelių rezultatas nėra visiškai aiškus, tačiau aktyviai tyrinėjamas. Nustatyta, kad integrinai veikia bronchų lygiųjų raumenų ląstelių proliferacijos procesą ir kontraktilinių baltymų raišką po kontakto su alergenu gyvūnų alerginės astmos modelyje [70]. Be to, kai kurie bronchų lygiųjų raumenų integrinai gali suaktyvinti astma sergančių pacientų neaktyvų (latentinį) transformuojantį augimo faktorių beta (angl. *Transforming Growth Factor β*, TGF-β) – citokiną, svarbų kvėpavimo takų remodeliacijai. [71]. Nustatyta, kad integrinai turi įtakos ir eozinofilų telkimuisi plaučiuose bei nuolatiniam jų persistavimui tarpląsteliniam matrikse ūminės ir lėtinės alerginės astmos gyvūnų modeliuose [72, 73]. Eozinofilų gaminami citokinai keičia Th2 limfocitų atsaką, o tai skatina makrofagus gaminti TGF-β1, kuris stimuliuoja tarpląstelinio matrikso gamybą [74]. Masi ir bendr. (2002 m.) atliktame tyrime nustatytas proliferacinis eozinofilų lizatas, išskirtų iš sveikų asmenų, poveikis bronchų lygiųjų raumenų ląstelėms.

Bronchų lygieji raumenys atlieka svarbų vaidmenį sergant astma, nes būtent jie mechaniškai nulemia grįžtamą bronchų obstrukciją, kliniškai pasireiškiančią oro stoka [60]. Kvėpavimo takų struktūriniai pokyčiai (remodeliacija) gali lemti ir negrįžtamą bronchų obstrukciją, dėl to standartinis astmos gydymas tampa mažiau efektyvus ar visai neefektyvus.

Tarpląstelinio matrikso struktūrinių pokyčių svarbą rodo netgi atsirandanti atskira tarpląstelinio matrikso remodeliacijos sąvoka [75–77]. Tarpląstelinis matriksas glaudžiai susijęs su fibrozės procesais, nes būtent jame esantys fibroblastai po aktyvacijos virsta miofibroblastais (aktyvesne fibroblastų forma), kurių pagrindinis tikslas – „užgydyti“ pažeidimą, suformuoti randą (normalų audinį pakeisti dominuojančiu fibroziniu audiniu). Viso to rezultatas – molekuliniai, ląsteliniai veikiamo substrato pokyčiai, dėl kurių ir sutrinka atsakas į gydymą, o tai lemia sunkesnę ligos eigą, prastesnius gydymo rezultatus. Bene svarbiausi tarpląstelinio matrikso baltymai yra kolagenas ir elastinas. Elastinas yra pagrindinis baltymas, lemiantis plaučių audinio elastingumą [78–80]. Su amžiumi susijęs plaučių audinio standumas, elastinių savybių praradimas yra nulemtas laipsniško elastinių skaidulų nusėdimo bei proteolizinių fermentų, kaip antai elastazės ir metalopro-

teinazės, suaktyvėjimo; kliniškai minėti pokyčiai pasireiškia seniline emfizema [78]. Kadangi šis reiškinys sutampa su sveiko senstančio žmogaus organizme fiziologiškai persistuojančiu lėtiniu uždegimu, tikėtina, jog gali paskatinti su amžiumi susijusių ligų vystymąsi, o joms esant – progresavimą [78]. Ne išimtis – ir astma.

Tyrimo, vertinusio senėjimo įtaka peribronchinei fibrozei, taurinių ląstelių hiperplazijai, kvėpavimo takų lygiųjų raumenų hipertrofijai, metu išskirtinis dėmesys telktas į III tipo kolageno raišką ir hidroksiprolino kiekį plaučių audinyje. Alergenų sensibilizuotų vyresnių pelių grupėse pastebėta didesnė kolageno III raiška, hidroksiprolino kiekis, lyginant su jaunomis ($p < 0,05$). Įvykus pažeidimui, kaip atsakas į pažeisto audinio zoną pradeda migruoti fibroblastai. Kolageno genai suaktyvėja gaminti randinio tipo kolageną III ir V [81]. Tyrimuose su vyresnėmis pelėmis, 3H žymėto timidino ir 3H žymėto prolino įtraukimas buvo reikšmingai sumažėjęs, kas rodo su amžiumi susijusį audinių reparacijos sutrikimą. Šie rezultatai taip pat rodo sumažėjusią kolageno apyvartą [82]. Panašūs duomenys nustatyti ir tiriant žmogaus odos fibroblastus – pastebėta senstant mažėjanti IL-1 ar tumoro nekrozės faktoriaus alfa (angl. *Tumor necrosis factor alpha*, TNF-α) stimuliuota kolageno VII gamyba [83].

Daugelis fiziologinių pokyčių, kurie vyksta sergant astma ir kitomis lėtinėmis kvėpavimo sistemos ligomis, buvo pastebėti ir senėjančiuose plaučiuose, o tai rodo, kad amžius gali būti svarbus plaučių ligų patogenezės veiksnys [84, 85]. Su amžiniais žmogaus organizmo pokyčiais labai susijęs fibrozės procesas, kuris astmos atveju svarbus kvėpavimo takų remodeliacijai dėl nuolatinio uždegimo fone vykstančių natūralių organizmo „žaiždos“ gydymo procesų [85].

IŠVADOS

Astma yra heterogeninė liga, turinti daugybę fenotipų, besiskiriančių pirmųjų ligos simptomų pasireiškimo pradžia, uždegimo tipu, atsaku į gydymą. Didėjant sergamumui astma, daugėjant vėlyvos pradžios ligos atvejų ir su tuo susijusių sėkmingo gydymo problemų, per pastarąjį dešimtmetį suintensyvėjo domėjimasis senėjimu, jo įtaka lėtinėms ligoms. Atliktos apžvalgos [15] duomenimis, astma per retai diagnozuojama ir nepakankamai gydoma senyviems pacientams, dažnėja neigiamos ligos pasekmės. Todėl būtina geriau suprasti ligos eigą, senėjimo įtaką patogenezei, didinti bendruomenės informuotumą siekiant pagerinti „sveikatos ir savęs valdymą“ vyresniųjų populiacijoje, kurti efektyvesnes priemones pagyvenusių asmenų astmai diagnozuoti ir gydyti. Visa tai yra kelias individualizuoto gydymo link. Nors ir akivaizdu, kad amžius, kai susergama astma, atlieka svarbų vaidmenį prognozuojant ligos eigą, skirtino gydymo efektyvumą, tačiau, kokie konkretūs astmos patogenezės pokyčiai tai nulemia, dar tebėra tyrimų objektas.

AGING CAUSED ASTHMA PATHOGENESIS CHANGES

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ,
KĘSTUTIS MALAKAUSKAS

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: asthma, aging/senescence, airway, extracellular matrix, airway smooth muscle cells, eosinophil, fibroblast.

Summary. Aging is a natural part of human life that begins with birth and affect the entire body, including the respiratory tract. The age-related structural, physiological and immunological changes of the respiratory system may affect lung function and the clinical course of various respiratory diseases. Asthma is the one of the most common chronic respiratory diseases worldwide. The impact of aging on asthma is especially topical. The World Health Organization (WHO) reports that prevalence of asthma in the elderly increase rapidly; it is characterized by more severe disease course, increased resistance to treatment and worse outcomes. It is observed that there are similarities in structural lung changes between asthma (especially severe) pathogenesis and natural aging process in the lungs. In order to better understand the mechanisms of disease pathogenesis in the last decade it is growing interest in the main inflammatory cells interaction with structural airway cells. It is believed that staged airway remodeling processes blocking could slow down the progression of airway structural changes in asthma and lead to better treatment effect.

LITERATŪRA

- Haldar P et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes, *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178 (3): 218–224.
- Agache I et al. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy* 67 (7) (2012) 835–846.
- Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy?, *Thorax*, 1999, 54 (3): 268–272.
- Corren J et al. Lebrizumab treatment in adults with asthma, *N Engl J Med*, 2011, 365 (12): 1088–1098.
- Brightling CE, Green RH, Pavord ID. Biomarkers predicting response to corticosteroid therapy in asthma, *Treat Respir Med*, 2005, 4 (5): 309–316.
- de Nijs SB, Venekamp LN, Bel EH. Adult-onset asthma: is it really different? *Eur Respir Rev*, 2013; 22: 44–52.
- Goeman DP, Douglass JA. Understanding asthma in older Australians: a qualitative approach. *Med J Aust*, 2005; 183:526–7.
- Mathur SK, Schwantes EA, Jarjour NN, Busse MM. Age-Related Changes in Eosinophil Function in Human Subjects. *CHEST* 2008; 133:412–419.
- Park HW, Song WJ, Kim SH et al. Classification and implementation of asthma phenotypes in elderly patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2015, 114(1):18–22.
- Stupka E, deShazo R. Asthma in seniors: Part 1. Evidence for underdiagnosis, undertreatment, and increasing morbidity and mortality. *Am J Med*. 2009;122(1):6.
- Oraka E, Kim HJ, King ME et al. Asthma prevalence among US elderly by age groups: age still matters. *J Asthma*. 2012;49(6):593–9.
- Vital signs: asthma prevalence, disease characteristics, and self-management education: United States, 2001–2009. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(17):547.
- The European Severe Asthma Survey, 2005. <http://www.efanet.org/wp-content/documents/SASSurveyFactSheet.pdf> (accessed 6 March 2013).
- Lung Health in Europe—Facts and figures. Abbreviated version of the European Lung White Book, 2003. <http://www.european-lung-foundation.org/715-european-lung-foundation-elf-european-respiratory-society.htm> (accessed March 2013).
- Jones SC, Iverson D, Burns P et al. Asthma and ageing: an end user's perspective—the perception and problems with the management of asthma in the elderly, 2011;41(4):471–81.
- Rackemann FM. Intrinsic asthma. *J Allergy* 1940; 11: 147.
- ten Brinke A, van Dissel JT, Sterk PJ et al. Persistent airflow limitation in adult-onset nonatopic asthma is associated with serologic evidence of Chlamydia pneumoniae infection. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 449–454.
- Ulrik CS, Lange P. Decline of lung function in adults with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 629–634.
- Wilson JW, Li X, Pain MC. The lack of distensibility of asthmatic airways. *Am Rev Respir Dis*, 1993; 148: 806–809.
- Leung DYM, Martin RJ, Szefer SJ et al. The dysregulation of interleukin-4, interleukin-5 and interferon gamma gene expression in steroid resistant asthma. *J Exp Med*, 1995;181:33–40.
- Kang JY, Lee SY, Rhee CK et al. Effect of aging on airway remodeling and muscarinic receptors in a murine acute asthma model. *Clin Interv Aging*, 2013;8:1393–403.
- Zhang M, Nong GM, Jiang M, Zhan WJ. [Expression and role of Tc17 cells in mice with neutrophilic asthma]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2016 Feb;18(2):172–6.
- Chesné J, Braza F, Chadeuf G et al. Prime role of IL-17A in neutrophilia and airway smooth muscle contraction in a house dust mite-induced allergic asthma model. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jun;135(6):1643–1643.
- Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L et al. The Hallmarks of Aging. *Cell*, 2013, 153:1194–1217.
- Sharma G, Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clin Interv Aging*, 2006, 1(3): 253–260.
- Tzortzaki EG, Prokhou A, Siafakas NM. Asthma in the Elderly: Can We Distinguish It from COPD? Review Article. *Journal of Allergy Volume* 2011 (2011), Article ID 843543, <http://dx.doi.org/10.1155/2011/843543>.
- Meiners S, Eickelberg O, Königshoff M. Hallmarks of the ageing lung. *Eur Respir J*, 2015;45(3):807–27.
- Banerji A, Clark S, Afilalo M et al. Prospective multicenter study of acute asthma in younger versus older adults presenting to the emergency department. *Jr J Am Geriatr Soc*, 2006; 54(1):48–55.
- Wilson JW. Inflammation and remodelling in the ageing airway. *MJA* 2005; 183: S33–S34.
- Illi S, von Mutius E, Lau S et al. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. Multicentre Allergy Study (MAS) group *Lancet*, 2006.
- Grubeck-Loebenstein B, Wick G. The aging of the immune system. *Annu Rev Immunol* 2002;80:248–90.
- Douziech N, Seres I, Larbi A, Szikszay E, Roy PM, Arcand M, et al. Modulation of human lymphocyte proliferative response with aging. *Exp Gerontol* 2002;37:369–87.
- Mocchegiani E, Giacconi R, Cipriano R, et al. Are zinc-bound metallothionein isoforms (I + II and III) involved in impaired thymulin production and thymic involution during ageing? *Immunity Aging* 2004;1:5–12.
- Fulop T, Larbi A, Wikby A, Mocchegiani E, Hirokawa K, Pawelec G. Dysregulation of T-cell function in the elderly: scientific basis and clinical implications. *Drugs Aging* 2005;22:589–603.
- Larbi A, Dupuis G, Khalil A, Douziech N, Fortin C, Fulop Jr T. Differential role of lipid rafts in the functions of CD4+ and CD8+ human T-lymphocytes with aging. *Cell Signal* 2006;18:1017–30.
- Fulop T, Larbi A, Douziech N, Fortin C, Gue´rard KP, Lesur O, et al. Signal transduction and functional changes in neutrophils with aging. *Aging Cell* 2004;3:217–26.
- Panda A, Arjona A, Sapay E, Bai F, Fikrig E, Montgomery RR, et al. Human innate immunosenescence: causes and consequences for immunity in old age. *Trends Immunol* 2009;30:325–33.
- Plowden J, Renshaw-Hoelscher M, Engleman C, Katz J, Sambhara S. Innate immunity in aging: impact on macrophage function. *Aging Cell* 2004;3:161–7.
- Plackett TP, Boehmer ED, Faunce DE, Kovacs EJ. Aging and innate immune cells. *J Leukoc Biol.*, 2004; 76(2):291–9.
- Tasat DR, Mancuso R, O'Connor S, Molinari B. Age-dependent change in reactive oxygen species and nitric oxide generation by rat alveolar macrophages. *Aging Cell*, 2003; 2: 159–164.
- Aw D, Silva AB, Palmer DB. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. *Immunology*, 2007; 120(4):435–46.
- Linton PJ, Dorshkind K. Age-related changes in lymphocyte development and function. *Nat Immunol*. 2004 Feb; 5(2):133–9.
- Goronzy JJ, Weyand CM. T cell development and receptor diversity during aging. *Curr Opin Immunol*, 2005; 17(5):468–75;
- Haynes L, Eaton SM, Burns EM et al. CD4 T cell memory derived from young naive cells functions well into old age, but memory generated from aged naive cells functions poorly. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003; 100(25):15053–8;
- Linton PJ, Haynes L, Klinman NR, Swain S. Antigen-independent changes in naive CD4 T cells with aging. *L J Exp Med*, 1996; 184(5):1891–900;
- Wu J, Dong F, Wang RA et al. Central role of cellular senescence in TSLP-induced airway remodeling in asthma. *PLoS One*, 2013, 22;8(10):e77795;
- K. Sakuishi, S. Oki, M. Araki, S. A. Porcellii, S. Miyake, and T. Yamamura, “Invariant NKT cells biased for IL-5 production act as crucial regulators of inflammation,” *Journal of Immunology*, vol. 179, no. 6, pp. 3452–3462, 2007.
- Hynes RO. Integrins: Bidirectional, Allosteric Signaling Machines. *Cell*, 2002, 110:673–687;
- J. Gill, M. Malin, J. Sutherland, D. Gray, G. Hollander, and R. Boyd, “Thymic generation and regeneration,” *Immunological Reviews*, vol. 195, pp. 28–50, 2003
- Shaw DE, Berry MA, Hargadon B et al. Association between neutrophilic airway inflammation and airflow limitation in adults with asthma. *Chest*, 2007;132:1871–1875;
- McKinley L, Alcorn JF, Peterson A et al. TH17 Cells Mediate Steroid-Resistant Airway Inflammation and Airway Hyperresponsiveness in Mice. *J Im munol*, 2008;181:4089–97;
- Bajoriūnienė I. 17-o tipo T limfocitų pagalbininkų vaidmuo sergant alergine astma. *Daktaro disertacija*, 2014. Internetinė prieiga http://vddb.library.lt/fedora/get/LT-eLABA-0001:E.02~2014~D_20140904_150025-10728/DS.005.0.01.ETD
- Bajoriūniene I, Malakauskas K, Lavinskienė S et al. Peripheral blood Th17 cells and neutrophils in Dermatophagoides pteronyssinus-induced early- and late-phase asthmatic response. *Medicina (Kaunas)*. 2012;48 (9):442–51.
- Bajoriūniene I, Malakauskas K, Lavinskienė S et al. Response of peripheral blood Th17 cells to inhaled Dermatophagoides pteronyssinus in patients with allergic rhinitis and asthma. *Lung*. 2012;190(5):487–95;
- Brandenberger C, Li N, Jackson-Humbles DN, Rockwell CE. Enhanced allergic airway disease in old mice is associated with a Th17 response. *Clin Exp Allergy*, 2014;44(10):1282–92;
- Busse WW, Lemanske RF. Advances in immunology - Asthma. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(5):350–362;

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 85) redakcijoje.

Ūminis vaikų kvėpavimo nepakankamumas

Jurgita Pečiulytė, Vaidotas Gurskis

LSMU MA Vaikų ligų klinika

Reikšminiai žodžiai: kvėpavimo nepakankamumas, kvėpavimo nepakankamumo patofiziologija, vaikų kvėpavimo sistemos anatomija, vaikų kvėpavimo nepakankamumo gydymo taktika.

Santrauka. Ūminis kvėpavimo nepakankamumas yra dažniausia priežastis, dėl kurios vaikai patenka į gydymo įstaigą. Svarbu suprasti fiziologinius, anatominius ypatumus, patofiziologinius mechanizmus, kurie paaiškina dažnesnį vaikų mirštamumą nuo kvėpavimo nepakankamumo. Svarbu laiku atkreipti dėmesį į klinikinius simptomus, teisingai interpretuoti fizinę apžiūrą diagnozuojant ūminį kvėpavimo nepakankamumą. Tinkamas fizinis ištyrimas ir bendrosios būklės vertinimas padeda tiksliai nustatyti priežastį, sukėlusią ūminį kvėpavimo nepakankamumą ir padaryti reikiamus sprendimus pradedant gydymą.

Kvėpavimo nepakankamumas (KN) yra gyvybei pavojingas kvėpavimo funkcijos sutrikimas, kurio pradžia gali būti staigi arba ilgai besitęsianti, trukti nuo kelių valandų iki kelių dienų, greitai progresuojantis ir besitęsiantis nuo kelių dienų iki savaičių [1]. Svarbiausia kvėpavimo funkcija – užtikrinti dujų apykaitą, t. y. oksigenaciją (įsotinimą deguonimi) ir anglies dvideginio (CO_2) pašalinimą.

Literatūros duomenimis, dėl kvėpavimo sutrikimo į vaikų priėmimo skyrių atvyksta 10–20 proc. pacientų [2], o penktadaliui ligoninėse gydomų vaikų diagnozuojamas kvėpavimo nepakankamumas.

Šis skaičius vaikų intensyviosios terapijos skyriuose dar grėsmingesnis: čia dėl kvėpavimo nepakankamumo patenka kas antras ligonis [3]. Ūminės kvėpavimo takų infekcijos lemia apie 20 proc. visų vaikų iki 5 metų mirčių [5]. Negebėjimas atpažinti ligos simptomų yra vienas dažniausių didesnio vaikų mirštamumo veiksnių. Ši klaida dažniausiai padaroma per pirmąjį sergančio vaiko kontaktą su sveikatos priežiūros įstaigos darbuotojais. Neteisingas kvėpavimo nepakankamumo klinikos įvertinimas, negebėjimas iširti vaiką ir interpretuoti

fizinius požymius lemia blogas baigtis. Ankstyvas simptomų atpažinimas, laiku suteiktas gydymas gali nutraukti patofiziologinius procesus, dėl kurių išsivysto kardiopulmoninis nepakankamumas [6].

APIBRĖŽTIS

Kvėpavimo nepakankamumas – tai sindromas, kai kvėpavimo sistema nega užtikrinti dujų apykaitos: oksigenacijos (įsotinimo deguonimi) ir CO_2 pašalinimo, atitinkančius organizmo metabolinius poreikius.

Kvėpavimo funkcija realizuojama per kelias grandis:

1. O_2 apykaita tarp aplinkos ir plaučių alveolių;
2. O_2 difuzija per alveolinę-kapiliarinę membraną;
3. O_2 difuzija iš plaučių į organus (priklauso nuo širdies išstūmio tūrio ir hemoglobino koncentracijos);
4. CO_2 pašalinimas iš kraujotakos.

KN gali būti apibrėžtas pagal kraujo dujų nuokrypį, kai PaO_2 (parcialinis deguonies slėgis) yra mažesnis nei 60 mmHg kvėpuojant oru ar $PaCO_2$

1 lentelė. Dažniausios vaikų kvėpavimo nepakankamumo priežastys

Kvėpavimo takų ligos

- Viršutinių kvėpavimo takų obstrukcija (pvz.: krupas, svertimkūnis, epiglotitas, tonzilių hipertrofija)
- Apatinių kvėpavimo takų obstrukcija (pvz.: bronchiolitas, astminė būklė, bronchopulmoninė displazija)
- Plaučių ligos (pvz.: pneumonija, ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas, plaučių edema)

Ventiliacijos sutrikimas

- Nervų ir raumenų ligos, miopatijos, Guillain-Barre sindromas
- Krūtinės ląstos traumos ir įgimtos deformacijos, sunki įgimta skoliozė
- Skystis pleuros ertmėje, pneumotoraksas

Nepakankama ventiliacija dėl centrinės nervų sistemos patologijos

- *Status epilepticus*, infekcija centrinės nervų sistemos, intoksikacija, traumos, neišnešiotų kūdikių apnėja

Padidėjęs deguonies poreikis

- Hipovolemija, sepsinis šokas
- Širdies nepakankamumas
- Medžiagų apykaitos sutrikimai, apsinuodijimas

(parcialinis anglies dvideginio slėgis) didesnis nei 55 mmHg, arterinio kraujo O₂ saturacija (SaO₂) <92 (90) proc.

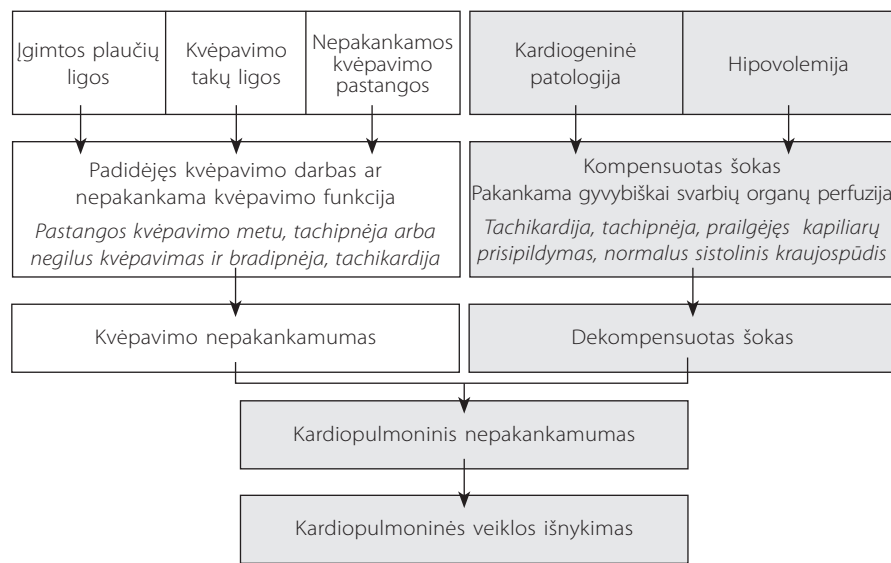
Kvėpavimo nepakankamumas gali vystytis dėl įgimtų plaučių ligų, kvėpavimo takų ligų ar nepakankamų kvėpavimo pastangų. Esant sunkiai būklei, gali būti sunku iš karto aiškiai atskirti kvėpavimo nepakankamumą nuo kraujotakos nepakankamumo, nes abi sistemos užtikrina oksigenaciją, o klinikiniai hipoksemijos požymiai, nesvarbu, kokia pradinė ją sukėlusio priežastis, nesiskiria (1 pav.).

Dažniausios vaikų kvėpavimo nepakankamumo priežastys nurodytos 1 lentelėje.

KODĖL VAIKAI SERGA SUNKIAU

Kūdikių ir suaugusiųjų kvėpavimo fiziologijos skirtumų žinojimas padeda suprasti, kodėl kūdikiai ir maži vaikai jautresni, greičiau ir sunkiau serga kvėpavimo ligomis, kodėl kvėpavimo nepakankamumas yra dažna problema naujagimių ir vaikų intensyvioios terapijos skyriuose (2 lentelė).

Metabolizmas. Pagrindinė kūdikių medžiagų apykaita normaliomis sąlygomis yra apie 2–3 kartus didesnė nei suaugusiųjų. Tai reiškia, kad kūdikiai turi mažesnį deguonies rezervą, ypač jei jo suvartojimas padidėja sergant.



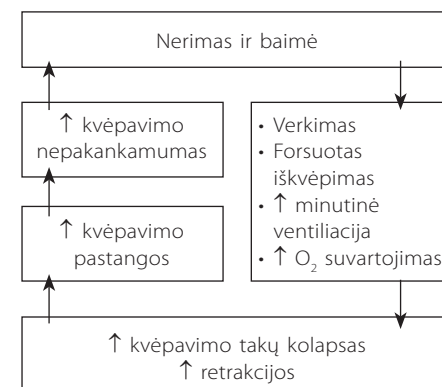
1 pav. Kardiopulmoninio nepakankamumo vystymosi schema

Kvėpavimo kontrolė. Kvėpavimo reguliaciją atlieka centrai, esantys pailgosiose smegenyse, jie galutinai susiformuoja per paskutiniąsias nėštumo savaites ir pirmąsias dienas po gimimo. Tai paaiškina didelį apnėjos paplitimą kūdikių, gimusių anksčiau laiko, grupėje. Kvėpavimas yra nereguliarus, o tam tikrų būklių atveju didėja hiperkapnijos ar hipoksijos rizika [7].

Apatiniai ir viršutiniai kvėpavimo takai. Vaiko kvėpavimo takams susiaurėjus 1 mm, skerspjūvis sumažėja 75 proc., pasipriešinimas oro srovei padidėja 16 kartų, tuo tarpu suaugu-

siųjų kvėpavimo takų praeinamumas sumažėja 44 proc., pasipriešinimas padidėja tik 3 kartus ramiai kvėpuojant. Esant apatinių kvėpavimo takų obstrukcijai, didėja forsuito iškvėpimo pastangos, tuo pačiu didėja vidinis krūtinės ląstos slėgis. Todėl iškvėpimo stridoras lemia tolesnį iškvėpimo oro srauto mažėjimą (pvz., didėjanti viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų obstrukcija, verkimo metu). Suprasti šį dinamišką kvėpavimo takų subliūškimo reiškinį yra itin svarbu gydant vaikus. Labai svarbu apsaugoti vaiką nuo streso, pašalinti dirgiklius, galinčius sukelti baimę (2 pav.).

Susidarius turbulencinėms srovėms, pvz., vaikui verkiant, kvėpavimo darbas padidėja 32 kartus. Vaikų gerklos yra aukščiau nei suaugusiųjų (atitinkamai ties kakliniu C3 ir C6 slanksteliais), siauriausia vieta – ties



2 pav. Nerimo ir baimės sukeltas kvėpavimo takų obstrukcijos ciklas vaikams

2 lentelė. Vaikų kvėpavimo fiziologijos ypatumai

Priežastys	Fiziologija ir anatomija
Greitesnis metabolizmas	Didėja O ₂ suvartojimas
Didesnė apnėjos rizika	Nesubrendęs kvėpavimo centras
Didesnis viršutinių kvėpavimo takų pasipriešinimas	Kvėpuoja pro nosį Didelis liežuvis Siauresni kvėpavimo takai Greičiau subliūkšta Mažesnis ryklės raumenų tonusas
Didesnis apatinių kvėpavimo takų pasipriešinimas	Kvėpavimo takai siauresni Kvėpavimo takai greičiau subliūkšta Smarkesnis kvėpavimo takų sienelių subliūškimas Mažiau elastinio audinio
Mažas plaučių tūris	Mažiau alveolių Nesusiformavusi kolateralinė ventiliacija
Tarpšonkauliniai raumenys nebrandūs	Šonkaulių padėtis horizontali Diafragma plokštesnė Diafragmos raumenys nebrandūs Tarpšonkauliniai raumenys nebrandūs
Nepakankama kvėpavimo raumenų ištvėmė	Didesnis kvėpavimo dažnis Mažesnis I tipo raumeninių skaidulų skaičius

žiedine kremzle, jos yra elastingesnės. Vaikų alveolių elastingės skaidulos nėra gerai išsivysčiusios, todėl gali lengviau subliūkšti [8].

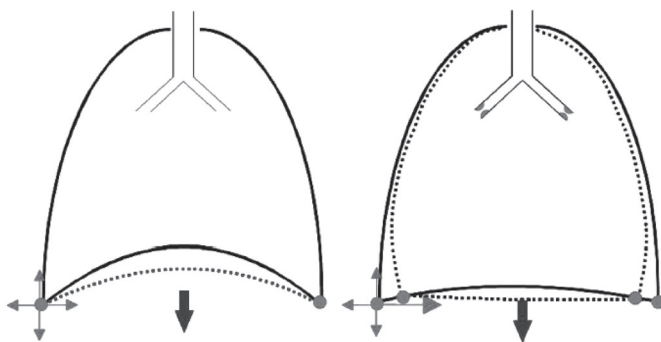
Krūtinės ląsta ir kvėpavimo raumenys. Mažų vaikų krūtinės ląstos siena yra elastingesnė, tarpšonkauliniai raumenys nebrandūs, šonkaulių padėtis horizontali, diafragma plokštesnė, paradoksinio kvėpavimo metu tarpšonkaulinių raumenų judesiai tampa nekoordinuoti. Kvėpuojamieji raumenys ne iki galo susiformavę ir subrendę. Krūtinės ląstos būklė „ekspiracinė“ (šonkauliai sudaro tiesų kampą su stuburu). Ribotos galimybės didinti kvėpavimo tūrį ir įveikti pasipriešinimą obstrukcijos metu greitai susilpnėja, nes pavargsta kvėpuojamieji raumenys. Be to, ir diafragmos padėtis yra „aukšta“. Tarpusienis labai paslankus, todėl jam pasislankus, suspaudžiamas plautis, perlinksta stambiosios kraujagyslės (3 pav.).

Plaučių parenchima. Vaikų acinusas „primityvus“, kolateralinė ventilacija menka, todėl didėja atelektazių rizika. Tarpalveolinis ir tarpškiltinis jungiamasis audinys yra purus, plaučiuose gausu kraujagyslių. Blogesnė dujų difuzija ir sunkesnis O_2 pasisavinimas, didesnis polinkis į plaučių edemą ir infekcijos išplitimą yra būdingi vaikams. Tai pat tachipnėjos metu sumažėja kvėpuojamasis tūris. Pleura plona, švelni, o pleuros elastinis tinklas formuojasi iki 7 m. amžiaus. Greta esantys audiniai yra purūs ir pažeidžiami, todėl, pleuros ertmėje kaupiantis skysčiui, lengvai nustumiami tarpusienio organai.

Vaikų kvėpavimo organų anatomiciniai ir fiziologiniai ypatumai turi didesnę reikšmę iki 8 m. amžiaus; išorinio kvėpavimo funkcinis efektyvumas pasiekia suaugusiųjų tik sulaukus vyresniojo mokyklinio amžiaus.

Klinikinio vertinimo nauda

Dažniausiai nėra konkrečių simptomų, atitinkančių konkrečių kvėpavimo takų ligą, bet teisingas klinikinių požymių interpretavimas leidžia nustatyti priežastis ir pažeidimą. Patofiziologija pagrįstas požiūris ir teisingas anamnezės interpretavimas bei klinikinių požymių supratimas naudingiausi vertinant kvėpavimo nepakankamumo



3 pav. Vaikų kvėpavimo fiziologija

Tarpšonkauliniai raumenys ir diafragma yra priešingi vidiniams tarpšonkauliniams raumenims (ekspiraciniams), kurie ramaus kvėpavimo metu juda labai lėtai (kairioji schema). Paradoksinio kvėpavimo metu pradeda veikti pagalbinių iškvėpimo raumenys, diafragma suplokštėja, plaučių tūris tampa mažesnis (dešinioji schema).

sunkumą [10]. Pirmoji užduotis, vertinant vaiką, kuriam yra kvėpavimo nepakankamumas, numatyti pagalbos apimtį, parinkti deguonies terapijos metodą (pvz., neinvaziniai deguonies terapijos metodai ar dirbtinė plaučių ventilacija). Esant sunkiam kvėpavimo nepakankamumui, šis sprendimas turi būti priimtas pirmosiomis minutėmis. Todėl žinoti klinikinius simptomus yra itin svarbu (pagalbinių raumenų dalyvavimas kvėpuojant, kvėpavimo, sąmonės lygmuo).

Pirmiausia reikia įvertinti, ar vaikas kvėpuoja spontaniškai, ar kvėpavimo takai atviri. Esant kvėpavimo takų nepraeinamumui, svarbiausia užtikrinti jų praeinamumą. Skubios intervencijos, kaip antai: siurbimas, apatinio žandikaulio pakėlimas ir, jei reikia, ventilacija, dažnai gali būti atliekamos iš karto [11]. Sėkminga ventilacija pro kaukę atliekama esant tinkamai galvos padėčiai, iškėlus apatinį žandikaulį, parinkus tinkamą veido kaukę. Esant visiškai svetimkūnio sukeltai kvėpavimo takų obstrukcijai, jis šalinimas Heimlich'o metodu, jei vaikas sąmoningas. Negalint pašalinti svetimkūnio iš kvėpavimo takų ir vaikui parodus sąmonę, turi būti atliekamas pradinis vaiko gaivinimas. Kvėpavimo takų atvėrimo metodai (galvos atlošimas, apatinio žandikaulio pakėlimas) yra paprasti ir efektyvūs, tačiau turėtų būti atliekami atsargiai pacientams, kuriems yra adenoidų ir tonzilių hipertrofija [12], nes dalinė obstrukcija gali virsti beveik visiška kvėpavimo takų obstrukcija. Tokiu atveju kvėpavimo takų praeinamumui palaikyti galima naudoti pagalbines priemones – orofaringinį ar nazofaringinį vamzdelį.

Jei vaikas kvėpuoja spontaniškai, reikia įvertinti kvėpavimo dažnį, kvėpavimo mechaniką, spontaninio kvėpavimo efektyvumą ir kvėpavimo nepakankamumo pasekmes kitų organų sistemoms. Tachipnėja dažniausiai yra pirmasis pasireiškiantis simptomas esant kvėpavimo sutrikimui (distresui). Tachipnėja su stridoru ar švokštumu paprastai pasireiškia vaikams, turintiems kvėpavimo takų patologiją, ir dažniausiai yra padidėjusio kvėpavimo darbo priežastis. Priešingai, tachipnėja be papildomų pastangų dažniausiai įvyksta ne dėl plaučių ligų, ją gali sąlygoti sunki metabolinė acidozė, šokas, diabetinė ketoacidozė, paveldimos medžiagų apykaitos ligos, širdies nepakankamumas ir intoksikacija. Esant kardiogeniniam šokui ar širdies nepakankamumui, padidėjęs kvėpavimo darbas atsiranda dėl plaučių edemos. Retas (bradipnėja) ar nereguliarus kvėpavimas paprastai yra grėsmingas ir vėlyvas klinikinis kvėpavimo nepakankamumo požymis. Svarbu žinoti, kad kvėpavimo dažnio sumažėjimas nuo greito iki „normalaus“ gali būti pasekmė blogėjančios būklės, kurią paprastai lydi blogėjanti sąmonė ir nuovargis.

Kitas svarbus klinikinis požymis – padidėjęs kvėpavimo darbas, esant kvėpavimo nepakankamumui. Padidėjusį kvėpavimo darbą rodo tarpšonkaulių išitraukimai, paradoksinis ar nesinchroninis kvėpavimo pobūdis, nosies sparnelių išsiplėtimas (virpėjimas), pagalbinių raumenų dalyvavimas kvėpuojant, kūdikių ir mažų vaikų galvos paradoksiniai judesiai. Galvos paradoksiniai judesiai atsiranda, nes kaklo

raumenys nėra pakankamai stiprūs, kad stabilizuotų kūdikio galvą, kai tuo metu laiptiniai kaklo ir galvos sukamieji raumenys dalyvauja kvėpuojant. Kiekvienas vaikas, patiriantis paradoksinis galvos judesius, kurie atsirado dėl ūminio kvėpavimo nepakankamumo, turėtų būti kruopščiai įvertintas ir atidžiai stebimas. Teisingas klinikinių požymių interpretavimas paprastai padeda kvėpavimo distreso požymius nesunkiai susieti su vyraujančia kvėpavimo patologija. Inspiracinis stridoras rodo viršutinių kvėpavimo takų obstrukciją. Iškvėpimo stridoras vystosi, kai viršutinių kvėpavimo takų obstrukcija didėja, ir yra grėsmingas sunkios obstrukcijos ženklas, ypač jei kartu aktyviai dalyvauja pagalbiniai raumenys. Vyraujantis sunkus iškvėpimo stridoras kartu su čiupiamu paradoksinis pulsu yra sunkios viršutinių kvėpavimo takų obstrukcijos požymis, reikalingas neatidėliotinos pagalbos [13].

Būtina atlikti plaučių auskultaciją, vertinti neinvazinės pulsoksimetrijos duomenis. Vaikams, kuriems yra ūminis kvėpavimo nepakankamumas, beveik visada nustatoma hipoksemija. Jei žmogaus akis pastebi cianozę, tai O_2 įsotinimas paprastai būna gerokai mažesnis nei 90 proc.

Galiausiai reikia įvertinti kvėpavimo nepakankamumo poveikį kitų organų sistemoms. Vaikų minutinis širdies tūris daugiausia priklauso nuo širdies susitraukimo dažnio. Bradikardija kartu su hipotenzija yra sunkios būklės požymis, rodantis kardiopulmoninės sistemos dekomensaciją. Sutrikusi sąmonė ar mažėjantis sąmonės lygmuo yra hipoksemijos ir (ar) hiperkapnijos rezultatas – tai išpėjamieji kardiopulmoninės sistemos dekomensacijos ženklai.

Laboratoriniai ir rentgeniniai tyrimai yra svarbios diagnostinės priemonės, nustatant ir vertinant ūminį kvėpavimo nepakankamumą. Kraujo dujų analizė turėtų būti laikoma tik viena dalele visos dėlionės, ji negali būti vienintelis veiksnys, nuo kurio priklausytų pagalbos apimtis. Kadangi liga progresuoja greitai, minutinė ventilacija

praktiškai gali išsilaikyti normali iki išsekimo momento, o hipoksemija ir hiperkapnija sparčiai progresuoti ir nulėmti visišką kardiopulmoninės sistemos dekomensaciją (4 pav.).

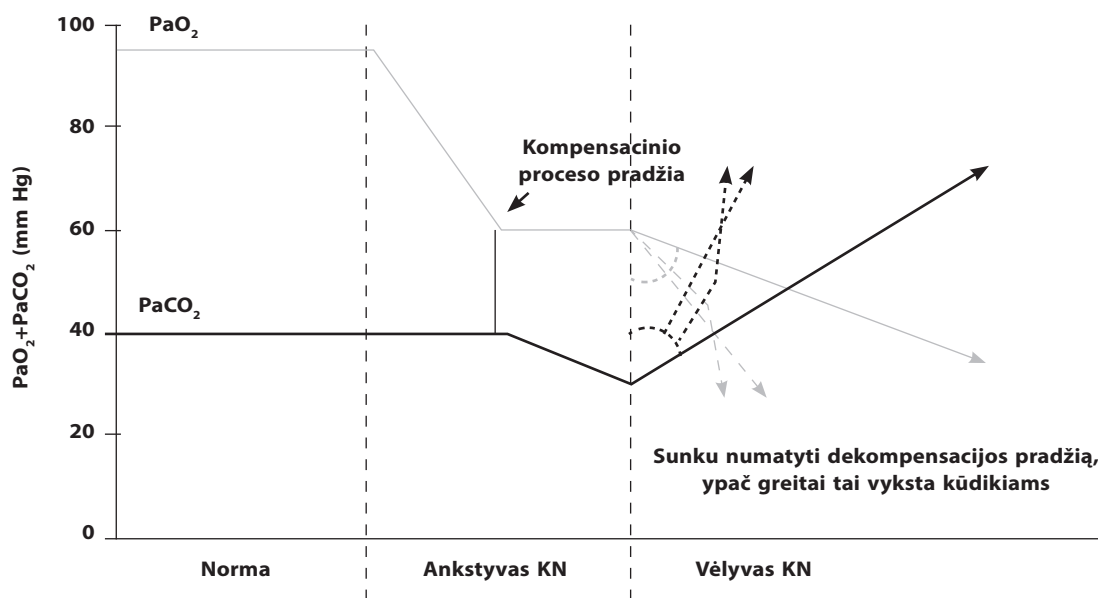
Didžiausias vaikų ir suaugusiųjų kvėpavimo bei kardiopulmoninio nepakankamumo skirtumas yra ne fiziologija, bet ligos progresavimo greitis. Sprendžiant dėl dirbtinio kvėpavimo poreikio, svarbiausi kriterijai yra klinikiniai požymiai, bendroji paciento būklė. Pagrindiniai simptomai: vaikas neramus, tachipnėja, tachikardija, paradoksiniai galvos judesiai, nuovargis, nosies sparnelių išsiplėtimas. Intubacija visada bus pavėluota, jei ji atliekama, kai yra bradipnėja, kvėpavimas negilus, sutrikusi sąmonė ir bradikardija.

GYDYMAS

Gydymas priklauso ne tik nuo konkrečios priežasties, bet ir nuo kvėpavimo nepakankamumo sunkumo. Svarbu laiku suteikti pagalbą, nes kvėpavimo nepakankamumas – pagrindinė vaikų kvėpavimo ir širdies sustojimo priežastis.

Kadangi vaikus tenka gaivinti rečiau nei suaugusiuosius, gydytojai rezidentai, šeimos gydytojai turi mažesnes galimybes mokytis ir mažiau patirties atpažinti bei gydyti vaikų ūminį kvėpavimo nepakankamumą. Todėl labai svarbu suprasti anatominius ir fiziologinius ypatumus, mokėti atlikti paprastus veiksmus (pvz.: smakro pakėlimas, padėties suteikimas) juos pritaikyti, esant reikalui, naudoti neinvazines kvėpavimo takų praeinamumą užtikrinančias priemones, tinkamai atlikti efektyvią ventilaciją pro kaukę.

Degūonies turėtų būti skiriama visiems vaikams, kuriems yra kvėpavimo nepakankamumas, kad SpO_2 būtų palaikomas didesnis nei 92–94 proc. Inhaliuojamųjų vaistų, pavyzdžiui, adrenalino ar salbutamolio, inhaliacijos gali būti naudingos, norint užkirsti kelią tolesniam būklės



4 pav. Kraujo dujų pokyčiai kvėpavimo nepakankamumo metu

blogėjimui kvėpavimo takų obstrukcijos atveju. Gydomo pradžioje būtina vaiką palikti su tėvais ar globėjais. Taip jam nesukeliama papildomo streso ir nedidindamas O₂ suvartojimas. Reikia vengti skausmingų ar stresinių procedūrų (venos punkcija, kraujo tyrimai), pagalvoti, ar būtina skubiai atlikti krūtinės rentgenogramą. Atlaisvinami kvėpavimo takai, pvz.: išsiurbiamas susikaupęs sekretas nosyje ar burnoje, pakeliamas apatinis žandikaulis. Skiriama 100 proc. O₂, nesukeliant vaikui streso. Neskiriama gerti skysčių, vaistų – prireikus ventiliacija ir trachėjos intubacija saugesnė, kai skrandis yra tuščias. Rekomenduojama neinvazinė SpO₂ stebėseną (pulsoksimetrija).

Būklei blogėjant, vaikas atskiriamas nuo tėvų ar globėjų. Pagalbos tikslas – efektyvi ventiliacija. Atlaisvinami kvėpavimo takai, pvz.: išsiurbiamas susikaupęs sekretas nosyje ar burnoje, pakeliamas apatinis žandikaulis, ir pradedama ventiliacija Ambu tipo maišu 100 proc. O₂. Punktuojama vena ir įkišamas periferinis venos kateteris. Rekomenduojama SpO₂, ŠSD ir AKS stebėseną.

Vaikų gydymo deguonimi ypatumai

Papildomo O₂ tiekimo būdų yra daugybė, kiekvieno jų efektyvumas priklauso nuo aparato galimybių tiekti O₂ pakankamo stiprumo srove:

- Nosies kateteriu galima tiekti 1–3 l/min. tėkmės O₂ srovę. Nosies kaniulės yra įprastas ir gerai toleruojamas deguonies tiekimo metodas.
- O₂ kaukė ar palapinė taip pat tinkami būdai.
- Nuolatinis teigiamas kvėpavimo takų slėgis (angl. *Continuous positive airway pressure*, CPAP) vaikas kvėpuoja spontaniškai. Sukuriamas teigiamas slėgis neleidžia alveolėms subliūkšti iškvėpimo pabaigoje. Rekomenduojama skiriamo dujų mišinio srovė turėtų būti 2–3 kartus didesnė už paciento minutinį kvėpuojamąjį tūrį. Jei CPAP skiriama neilgai, galima naudoti veido kaukę, tačiau ji turi gerai prilgti prie veido. Ilgam naudojimui rekomenduojama endotrachėjinė intubacija. Įprastai vaikai gerai toleruoja pradinę 5 cm H₂O CPAP terapiją, kurią palaipsniui galima didinti. Skiriant >10 cm H₂O CPAP, rekomenduojama stebėti minutinį širdies tūrį.
- Įprastinė dirbtinė (mechaninė) plaučių ventiliacija (angl. *mechanical ventilation*, MV). Pacientui užtikrinama nustatyto kvėpavimo dažnio, įpūtimo tūrio ir srovės greičio ventiliacija, nepriklausanti nuo paciento spontaninio kvėpavimo pastangų.
- Didelio dažnio dirbtinė plaučių ventiliacijai (angl. *High frequency oscillatory ventilation*, HFOV) naudojami specialūs aparatai, palaikantys ypač dažną (iki 900 k./min.) labai mažo tūrio kvėpavimą.
- Neinvazinė teigiamo slėgio ventiliacija (angl. *Non-invasive Positive Pressure Ventilation*, NPPV arba NIV) atliekama be intubacijos, t. y. be papildomo endotra-

chėjinio ar tracheostominio ortakio. Neinvazinę ventiliaciją galima taikyti kur kas lanksčiau, nei tai įmanoma pacientą intubavus. NIV suteikia daugiau lankstumo pradedant ir baigiant taikyti MV pacientui – geresnis toleravimas, lengvesnis atjunkymas. Leidžia pacientui beveik normaliai valgyti, gerti, bendrauti. Išsaugo kvėpavimo takų savisaugos, kalbos ir rijimo mechanizmus.

- Ekstrakorporinė membraninė oksigenacija (angl. *Extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) tinkama esant sunkiai kvėpavimo nepakankamumo formai. Ji naudojama tik tada, kai kiti metodai neefektyvūs. Moksliniai įrodymai, pagrindžiantys ECMO panaudojimą, yra gana priešaringi.

ACUTE RESPIRATORY FAILURE IN CHILDREN

JURGITA PEČIULYTĖ, VAIDOTAS GURSKIS

DEPARTMENT OF CHILDREN DISEASES LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: respiratory failure, respiratory failure pathophysiology, respiratory anatomy of children, child respiratory failure treatment.

Summary. Acute respiratory failure is the most common medical emergency in children. Physiologic peculiarities explain the increased vulnerability of infants and children to any pathology affecting the respiratory tract. The importance of patient's history and correct physical examination for early recognition of an impending catastrophic progression of respiratory failure. Under most circumstances, correct physical examination alone allows one to pinpoint the cause to a particular part of the respiratory system and to make the appropriate decisions for a proactive and life-saving management of the critically ill child.

LITERATŪRA

1. Violeta Žilienė, Anatolijus Juozas Kondrotas, Egidijus Kėvelaitis., Ūminio kvėpavimo nepakankamumo etiologija ir patogenezė, MEDICINA (2004) 40 tomas.
2. Rogers M.C., Nichols D.G., Textbook of Pediatric Intensive Care, 3rd edition, 1996, Williams&Wilkins, 97, 731–52.
3. 2. Fleisher G.R., Ludwig S. Textbook of Pediatric Emergency Medicine, 4th edition, 2000, Lippincott Williams&Wilkins, p. 553–64.
4. Kristina Stravinskaitė-Biekšienė, Kvėpavimo funkcijos nepakankamumas: šiuolaikinis požiūris., Pulmonologija, imunologija IR alergologija 2011/Nr.2 (9).
5. Mathers CD, Boerma T, Ma Fat D. Global and regional causes of death. Br Med Bull 2009;92:7–32.
6. Pearson GA, Ward-Platt M, Harnden A, Kelly D. Why children die: avoidable factors associated with child deaths. Arch Dis Child 2011;96:927–31.
7. Cohen G, Katz-Salamon M. Development of chemoreceptor responses in infants. Respir Physiol Neurobiol 2005;149:233–42.
8. Deoras KS, Wolfson MR, Searls RL, Hilfer SR, Shaffer TH. Developmental changes in tracheal structure. Pediatr Res 1991;30:170–5.
9. Boyden EA. Notes on the development of the lung in infancy and early childhood. Am J Anat 1967;121:749–61.
10. Jurg Hammer. Acute respiratory failure in children. Paediatric Respiratory Reviews 14 (2013) 64–69.
11. Hammer J, Reber A, Trachsel D, Frei FJ. Effect of jaw-thrust and continuous positive airway pressure on tidal breathing in deeply sedated infants. J Pediatr 2001;138:826–30.
12. Reber A, Bobbia SA, Hammer J, Frei FJ. Effect of airway opening manoeuvres on thoraco-abdominal asynchrony in anaesthetized children. Eur Respir J 2001; 17:1239–43.
13. Argent AC, Newth CJ, Klein M. The mechanics of breathing in children with acute severe croup. Intensive Care Med 2008;34:324–32.

Laisvos DNR reikšmė diagnozuojant plaučių vėžį

Danielius Serapinas, Arina Medvedeva, Justė Čepaitė, Giedrė Mickevičiūtė

LSMU MA Genetikos ir molekulinės medicinos klinika

Reikšminiai žodžiai: laisva DNR, plaučių vėžys, diagnostika.

Santrauka. Tradiciškai vėžio diagnozė nustatoma taikant histologinius ir radiologinius tyrimo metodus, tačiau tobulėjant molekuliniais tyrimo metodams, atrandama vis daugiau biožymenų, kurie padeda vėžį klasifikuoti į molekulinis tipus. Remiantis šiais molekuliniais tipais, galima skirti navikui specifinį gydymą ir sulaukti geresnių rezultatų. Daugumai biožymenų aptikti ir nustatyti reikalingos invazinės procedūros: chirurginė naviko ekscizija, biopsijos paėmimas ar plonos adatos aspiracija. Tuo tarpu aptikti ir ištirti laisvą DNR (angl. *cell free DNA*, cfDNA) tereikia minimaliai invazinės procedūros, vadinamosios skystos biopsijos. cfDNA – jautrus, specifiškas biožymuo, suteikiantis galimybę anksti nustatyti naviko diagnozę, stebėti naviko masę, liekamąją ligą bei atsparumą gydymui. cfDNA atspindi visą naviko genomą bei navikui būdingą heterogeniškumą, o tai leidžia skirti pacientui individualizuotą gydymą.

ĮVADAS

Plaučių vėžys skiriamas į du tipus: smulkiųjų ląstelių plaučių vėžį, kuris sudaro apie 15 proc. atvejų, ir stambiųjų ląstelių plaučių vėžį (SPV). SPV toliau klasifikuojamas remiantis naviko histomorfologinėmis savybėmis: suragėjusių ląstelių karcinoma, adenokarcinoma, stambiųjų ląstelių karcinoma, neuroendokrininiai augliai ir karcinomos su sarkomos elementais. Histomorfologinė diagnozė tradiciškai buvo naudojama norint parinkti gydymą, paremtą klinikiniais patologijos veiksniais, ir tinkamus vaistus individualiai kiekvienam pacientui [1–3]. Tačiau dėl naujų individualizuotos medicinos pasiekimų šis būdas buvo pakeistas.

Dabar SPV jau gali būti suskirstytas į atskiras molekulinis grupes su skirtingomis gydymo implikacijomis ir standartinę paciento, sergančio išplitusiu SPV, priežiūra. Empirinę terapiją, kuri remiasi paciento klinikiniais patologijos bruožais, keičia biožymenimis grindžiami gydymo algoritmai, sudaromi remiantis paciento auglio molekulinio pobūdžiu [3, 4]. Dauguma dabartinių individualizuotų vaistų, kurių taikinytis – konkretus genas, yra paremti vieno geno molekulinio testu, o tai padeda parinkti specifiskus vaistus kiekvienam pacientui individualiai [4].

MOLEKULINIAI BIOŽYMENYS

Biožymuo yra cheminis ar biologinis junginys, kuris gali būti panaudotas ligai diagnozuoti ar eigai stebėti. Vėžio atvejais biožymenys naudojami ankstyvai vėžio diagnozei,

ligos progresavimo ir atsako į gydymą stebėjimui. Biožymenys gali būti suskirstyti į dvi plačias grupes: nuspėjamieji ir prognoziniai. Nuspėjamieji veiksniai – patologiniai ar klinikiniai požymiai, kurie nulemia tikėtiną atsaką į tam tikrą gydymą, o prognoziniai veiksniai – patologiniai ar klinikiniai biožymenys, kurie nulemia paciento ligos baigtį ar išgyvenimo tikimybę. Biožymuo tuo pačiu gali būti ir nuspėjamasis, ir prognozinis. Kad biožymuo būtų naudingas, jis turi būti techniškai bei kliniškai įvertinamas ir turėti įtakos klinikinių sprendimų priėmimui [5].

Pirmasis vėžio biožymuo buvo aprašytas 1848 metais. Tyrimo metu 75 proc. pacientų, sergančių daugine mieloma, šlapime buvo identifikuotos imunoglobulino lengvosios grandinės [6]. Šis vėžio biožymuo naudojamas iki šiol, tačiau dabar, patobulėjus laboratoriniams metodams, galima tiksliau apskaičiuoti šio biožymens koncentraciją. XX a. iš vėžiu sergančių pacientų paimtų kūno skysčių buvo identifikuoti dar keli žymenys (baltymai, fermentai ir hormonai), tačiau onkologinės ligos stebėjimas iš tikrųjų prasidėjo septintajame dešimtmetyje identifikavus du biožymenis: alfa fetoproteiną ir karcinoembrioninį antigeną.

Atrastų vėžio biožymenų staiga padaugėjo ir jau dabar yra aprašyti keli tūkstančiai biožymenų, tačiau tik keli iš jų naudingi kliniškai. Nesėkmės pritaikant žymenį klinikoje praktikoje gali būti siejamos su techniniais sunkumais, kylančiais juos tiriant, tačiau dažniausiai jas lemia persipinančios sveikų ir vėžiu sergančių pacientų grupės, taigi sveikų ir vėžio pacientų tiriamosios grupės negali būti visiškai atskirtos. Daugumai biožymenų vėžinėse ir normaliose ląstelėse būdingas santykinis raiškios skirtumas, nustatoma

padidėjusi biožymens raiška vėžinėse ląstelėse. Tačiau net ir baltyminiams biožymenims, kaip antai CA15.2, CA19.2, CA125 ir PSA, kurie klinikinėje praktikoje naudojami atsakui į gydymą stebėti ir ankstyvai diagnozei nustatyti, stinga jautrumo ir specifškumo – jų rodmenys ne visada gerai sutampa su auglio stadija [7].

Norint įvertinti vėžio progresavimą, dažnai kartu atliekami skirtingų metodų tyrimai (biožymenų ar vaizdo atkūrimo tyrimai), tačiau daugėjant gydymo taktikų, reikia efektyvesnio auglio atsako į gydymą įvertinimo, kad gydymo taktikos būtų optimizuotos.

Biožymenys gali būti aptinkami įvairiuose kūno skysčiuose: kraujyje, šlapime, seilėse ar pačiuose auglio audiniuose. Vėžio diagnozė dažniausiai nustatoma remiantis morfologiniu vėžio audinio, gauto biopsijos, chirurginės ekscizijos ar plonos adatos aspiracijos būdu, įvertinimu. Šios procedūros yra santykinai invazinės, kai kuriais atvejais paimamo audinio kiekis gali būti per mažas arba auglys netinkamas biopsinei medžiagai paimti ar chirurgiškai pašalinti – tai gali užkirsti kelią nustatyti kliniškai naudingus biožymenis. Su kliniškai reikšmingų biožymenų paieškomis kartu ieškoma ir santykinai neinvazinių, pacientui skausmo nesukeliančių biožymenų, kurie suteiktų galimybę nuolat stebėti pacientą už santykinai žemą kainą.

Užbaigtas Žmogaus genomo projektas praplėtė biožymenų sritį, ir dabar į ją įeina DNR, RNR, ncRNR, miRNR ir epigenetika. Tarptautiniai bendradarbiaujantys projektai, tarp kurių yra ir Tarptautinis vėžio genomo konsorciūmas bei Vėžio mutacijų katalogas, nustatė pagrindines mutacijas daugumoje vėžio tipų. Kai kurie iš šių molekulinį biožymenų yra naudojami kasdienėje klinikinėje praktikoje. Šiuo metu atliekama BARF mutacijos analizė melanomai nustatyti, EGFR ir ALK tyrimas plaučių vėžiui bei RAS tyrimas gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiui nustatyti.

LAISVOJI DNR

cfDNR (angl. *cell-free DNA*) išskiriama iš normalių ir navikinių ląstelių

dėl užprogramuotos ląstelės mirties (apoptozės), ji sudaryta iš mažų nukleorūgščių fragmentų, kurie nėra susiję su ląstelėmis ar jų fragmentais. cfDNR yra visų žmonių kraujyje plazmoje. Kraujyje cfDNR fragmentai yra nuo 150 iki 200 bp ilgio [8], o ctDNR (angl. *circulating tumor DNA*) sudaro nuo 0,01 proc. iki 90 proc. cfDNR [9]. Navikai, turintys apie 50 mln. piktybinių ląstelių, išskiria pakankamą DNR kiekį, kad kraujyje būtų galima nustatyti cirkuliuojančią nuo ląstelių laisvą DNR [10]. Didėjant naviko dydžiui dėl padidėjusios ląstelinės kaitos apoptozinių ir žuvusių ląstelių daugėja. ctDNR gali būti specifškai tiriamas norint nustatyti ir stebėti naviko tipą ir pacientui specifines mutacijas, taip pat atliekant *de novo* sekvenavimą ieškoti platesnio diapazono mutacijų [11]. DNR somatinių mutacijų naudojimo pranašumas yra tas, kad šios mutacijos būdingos tik naviko ląstelių DNR ir neaptinkamos normaliose ląstelėse. Tai suteikia itin specifšką naviko biožymenį, kuris gali būti nustatomas ir stebimas tam tikrą laiką. Dabar ctDNR aptikti naudojamas masyvus paralelinis sekvenavimas (MPS), nes jam nereikia žinių apie tam tikrą mutaciją pirminiame navike [7].

Kadangi laisva nuo ląstelių cfDNR yra potencialus viso naviko genomo pakaitalas, ji buvo tiriamas kaip alternatyva biopsijai, vadovaujantis „skystos biopsijos“ terminu [12]. Gydant plaučių vėžį, vis dažniau taikomas molekulinis subtipavimas, tačiau sąlygos prieti prie naviko audinio, norint atlikti molekulinį tyrimą, kartais yra ribotos. cfDNR nustatymas – gero specifškumo, jautrumo ir sutapimo tyrimas, padedantis lengvai identifikuoti genominius pokyčius, kuriems yra sukurta tikslinių vaistų, tai rodo EGFR mutacijos aptikimas [13–15].

Tyrime, publikuotame *European Respiratory Journal*, TISSOT ir kt. [16] įvertino cfDNR. Tyrimo tikslas – išsiaiškinti, ar šis biožymuo gali būti naudojamas prognozuoti auglio atsaką į gydymą bei SPV sergančių pacientų, gydomų chemoterapija platinos pagrindu, išgyvenamumą. Tyrėjai praneša, kad cfDNR koncentracija kraujyje plazmoje, paimtoje prieš chemoterapiją iš 218 pacientų, sergančių SPV (lokaliai išplitusiu ar metastaziniu), turėjo nepriklausomą prognozinę vertę. Pacientų, kurių plazmoje nustatyta didesnė cfDNR koncentracija, išgyvenamumas be auglio progresavimo ($p = 0,034$) bei bendrasis išgyvenamumas ($p = 0,001$) buvo pastebimai mažesnis nei tų, kuriems nustatyta mažesnė cfDNR koncentracija. Tačiau bendrosios cfDNR koncentracijos pokyčiai gydymo metu nebuvo nuspėjami ir nepadėjo įvertinti chemoterapijos efektyvumo SPV sergantiems pacientams. Buvo įrodyta, kad didelis cfDNR kiekis yra neinvazinis blogos prognozės biožymuo sergant plaučių vėžiu [17–19], bet kiti tyrimai tokio ryšio nenustatė [20]. Tai aiškinama prastu cfDNR tyrimų standartizavimu: labiausiai skiriasi cfDNR gryninimas ir kiekybinis įvertinimas. Kitas trūkumas yra susijęs su cfDNR šaltiniu: jos koncentracija atspindi ne tik cfDNR pokyčius, bet ir medicininės būklės ar paciento savybes, kurios gali lemti cfDNR koncentracijos padidėjimą [21]. cfDNR koncentracijos prognozei vertei įtakos gali turėti ir naviko molekulinės savybės [22]. Taigi, pacientų savybės gali daryti įtaką pradinei cfDNR koncentracijai, o tai gali paveikti galutinę prognozę.

ctDNR, kaip naviko dinamikos žymens, matavimas akivaizdžiai pranaoksta tradicinius baltymų biožymenis ar netgi vaizdo atkūrimo tyrimus. Pirma, cfDNR gyvavimo laikas palyginti trumpas (apie 2 val.), tai leidžia vertinti naviko pokyčius valandų, o ne savaičių ar mėnesių, laikotarpiu [23]. Be to, ctDNR gali geriau atspindėti naviko heterogeniškumą negu mažas biopsinės medžiagos mėginys ir padėtų tirti įgyjamo atsparumo mechanizmus bei suteiktų galimybę tyrėjams stebėti atsparumo vystymąsi per tam tikrą laiką [24].

ctDNR, kaip naviko dinamikos žymens, matavimas akivaizdžiai pranaoksta tradicinius baltymų biožymenis ar netgi vaizdo atkūrimo tyrimus. Pirma, cfDNR gyvavimo laikas palyginti trumpas (apie 2 val.), tai leidžia vertinti naviko pokyčius valandų, o ne savaičių ar mėnesių, laikotarpiu [23]. Be to, ctDNR gali geriau atspindėti naviko heterogeniškumą negu mažas biopsinės medžiagos mėginys ir padėtų tirti įgyjamo atsparumo mechanizmus bei suteiktų galimybę tyrėjams stebėti atsparumo vystymąsi per tam tikrą laiką [24].

BIOŽYMENŲ PRITAIKYMAS

Pagrindinis cfDNR naudojimo tikslas – papildyti arba pakeisti audinio biopsiją. Tyrimas yra minimaliai invazinis ir gali būti lengvai kartojamas įvairiu laiku – taip būtų galima atidžiai stebėti paciento atsaką į gydymą ar atkrytį ir anksti diagnozuoti vėžį.

Mutantinės cfDNR geba atspindėti pokyčius navike gali būti pritaikoma įvairiose onkologijos srityse. Pirmasis ir turbūt lengviausiai įgyvendinamas būdas – naudoti cfDNR kaip naują biožymenį, panašų į jau naudojamus baltymų biožymenis naviko masei stebėti. Kiti pritaikymo būdai: minimalios liekamosios ligos nustatymas, ankstyvas atsparumo gydymui nustatymas, molekulinio heterogeniškumo įvertinimas ir ankstyvas ligos aptikimas.

cfDNR analizė yra galima alternatyva tradicinei audinio analizei, nepriklausoma nuo naviko tipo ir metastazavimo vietos. cfDNR gali būti naudojama ir tuo atveju, kai nepavyksta audinio biopsija arba ji negali būti atlikta dėl audinio neprieinamumo. cfDNR gali būti naudojama dauginiam mutacijų nustatymui parenkant individualizuotą gydymą, remiantis paciento naviko genetinė sandara [25].

Naviko dydžio stebėjimas

Stebėti naviko dydį gali būti problemiška. Po gydymo radiologiniai pokyčiai gali neatspindėti tikrojo liekamojo naviko dydžio, nes sudėtinga atskirti naviką nuo aplinkinių audinių. Pakartotinę biopsiją ir netgi plonos adatos aspiraciją liekamajam navikui histologiškai patvirtinti gali būti sunku atlikti ar ji gali būti nereprezentatyvi kiekvienam individualiam navikui dėl mėginio ėmimo variacijų. Dėl šios priežasties, esant galimybei, naviko masei po gydymo stebėti naudojami kraujo biožymenys. cfDNR pokyčiai gali įvykti anksčiau negu jie bus pastebėti vaizdo atkūrimo tyrimais [26, 27], nes cfDNR gyvavimo kraujyje pusinis laikas yra trumpas, nuo maždaug 15 minučių [25] iki keleto valandų [28]. Pokyčiai navike gali būti vertinami dienomis, o ne savaitėmis [28]. Be to, ctDNR yra specifiška individo navikui.

Minimalios liekamosios ligos stebėjimas

Po vėžio išoperavimo nėra priemonių nustatyti pacientus, kurie yra išgydyti ir kurie vis dar gali turėti liekamąją ligą. Šiuo metu išgydytų pacientų atranka grindžiama daugiausia klinikiniais ir pataloginiais kriterijais. Cirkuliuojančios navikų ląstelės buvo

naudojamos stebėti pacientus, sergančius specifinių potipių navikais, jų skaičius rodė koreliaciją su krūties, prostatos ir plaučių vėžio prognoze [29]. cfDNR yra galimas liekamosios ligos po operacijos žymuo ir turėtų būti matuojamas po operacijos, bet prieš pradėdant gydymą adjuvantais (iš viso 6–8 savaitės po operacijos) [30]. Kol kas cfDNR pokyčiai kaip atsakas į gydymą atitinka visų navikų tipų tyrimus. ctDNR kiekiai atitinka klinikinę eigą ir cfDNR didėja progresuojant ligai ir mažėja esant atsakui į gydymą.

Naviko heterogeniškumo ir molekulinio atsparumo stebėjimas

Tam tikro laipsnio heterogeniškumas būdingas visiems navikams. Navikai gali turėti ląstelių populiacijų įvairovę, rodančią klonų evoliuciją ir skirtingas mutacijų kombinacijas [31, 32]. Tai gerai žinoma anatomicinėje patologijoje: histopatologai dažniausiai pastebi navikų morfologines atmainas. Gerai žinoma ir morfologinių biožymenų variacija.

Tarptautiniuose projektuose sekvenuotas didelis skaičius pirminių navikų ir nustatytas molekulių heterogeniškumo laipsnis pirminiuose navikuose tiriant platų spektrą žmogaus navikų [33]. Naviko genomo atlasas (TCGA) išanalizavo 12 skirtingų navikų tipų ir identifikavo iš viso 127 pagrindinius genus, su vidutiniškai 2–6 pagrindinių genų mutacijomis atskirame navike [34].

cfDNR analizė gali suteikti visų paciento naviko ląstelių apžvalgą tuo pačiu metu. Masyvus paralelinis sekvenavimas (MPS) buvo taikomas kaip šios idėjos įrodymas tiriant pacientus, sergančius krūties karcinoma, norint pademonstruoti, jog plazmos cfDNR tikslinis MPS gali būti naudojamas *de novo* mutacijų identifikavimui ir somatinių genetinių pokyčių stebėjimui taikant tikslinės terapijos kursą [35]. Šis būdas padėtų išvengti sunkumų, kuriuos kelia intranavikinis genetinio heterogeniškumas [35]. Mutacijos įvairiuose navikinių ląstelių keliuose gali būti panaudotos planuojant sudėtinį gydymą – taip būtų užkirstas kelias išsivystyti navikinių ląstelių atsparumui ir pagerintas atsakas [36].

Atsparumą gydymui lemia atsi-randantys nauji molekuliniai pokyčiai naviko ląstelėse [37–39]. Dėl naviko heterogeniškumo susidaro atsparūs klonai [37–39], o stebėti atsparumo gydymui formavimąsi gali padėti cfDNR ar skystoji biopsija. Tai buvo pademonstruota leukemijos, plaučių, žarnyno navikų ir piktybinės melanomos atvejais [30, 39].

cfDNR SĄLYGOTAS PROVERŽIS PRENATALINĖJE GENETINĖJE DIAGNOSTIKOJE

Pirmieji cfDNR tyrimai biomedicinoje pradėti perinatologijos srityje vaisiaus kraujo grupei nustatyti, vėliau – vaisiaus chromosomų ligoms įvertinti. Nėščiosios kraujotakoje cirkuliuoja laisva vaisiaus DNR, kurios pėdsakus galima aptikti jau nuo 4 nėštumo savaitės. Nuo 9 savaitės vaisiaus DNR pasiekia koncentraciją, kuri būna pakankama tyrimui dėl vaisiaus chromosomų ligų (angl. *non invasive prenatal testing*, NIPT). Taikant unikalų kiekybinį VNP metodą išanalizuojamas vaisiaus ir motinos laisvos DNR rinkinys. VNP kiekvieno žmogaus yra skirtinga ir unikali. NIPT metodų efektyvumas nustatant chromosomų ligas yra 96–99 proc. Didžiausias efektyvumas pastebėtas nustatant Dauno sindromą (21 chromosomos trisomiją) (99 proc.), kiek mažesnis Edwardso (18 trisomija), Patau (13 trisomija) ir Turnerio (X monosomija) sindromus. Kai kurie šiuolaikiniai NIPT testai (*Natera Panorama*) įgalina nustatyti ne tik standartinius chromosomų skaičiaus pakitimus, bet ir smulkius chromosomų struktūros defektus, vadinamuosius mikrodelecinius sindromus (Angelmano, Prader-Willio, „katės kniaukimo“, 22q11.2 (Di Džordžo) bei 1p36 delecijos ir kt.). Šis neinvazinis testas rodo ir kūdikio lytį (100 proc. tikslumu).

Šiuolaikinis NIPT testas *Natera Panorama* šiandien prieinamas ir Lietuvos nėščiosioms (*In Medica* bei Motinos ir vaiko klinikose). Tyrimas sudaro galimybes, be standartinių chromosomų trisomijų bei mikrodelecinių sindromų, įvertinti ir retą vaisiaus ligą – triploidiją, kai būna visų chromosomų trigubas rinkinys. Pati

vaisius liga gali paveikti ir nėščiosios sveikatą – didinti eklampsijos riziką.

NIPT tyrimų tikslumas ženkliai pagerino prenatalinių tyrimų efektyvumą. Seniau plačiai taikytų biocheminių nėščiosios tyrimų (PRISCA) efektyvumas nustatant vaisiaus chromosomų ligas yra apie 80 proc., o klaidingai teigiami rezultatai sudaro 5–10 proc. Tai reiškia, kad iš 100 moterų 5–10-čiai tyrimai rodo didesnę riziką, nors iš tiesų vaikas yra sveikas. Kita vertus, tikslieji invaziniai tyrimai (amniocentezė arba choriono gaurelių biopsija) kelia komplikacijų riziką, kad ir labai nedidelę. Labai dažnai po rizikingo nėščiųjų biocheminio (PRISCA) tyrimo rezultatų, NIPT tyrimas padėtų išvengti invazinio tyrimo ir nereikalingo streso. Todėl pasaulio genetikos ekspertai rekomenduoja NIPT kaip pirmos eilės tyrimus nėščiosioms, kurios pageidauja tikslių ir saugių tyrimų.

Verta paminėti, kad kompanija „Natera“ greitai laiku pasiūlys ir komercinę cfDNR paslaugą onkologinėms ligoms tirti.

IMPACT OF CELL FREE DNA ON LUNG CANCER DIAGNOSTICS

DANIELIUS SERAPINAS, ARINA MEDVEDEVA, JUSTĖ ČEPAITĖ, GIEDRĖ MICKEVIČIŪTĖ
DEPARTMENT OF GENETICS AND MOLECULAR MEDICINE LITHUANIAN UNIVERSITY
OF HEALTH SCIENCES

Keywords: free DNA, lung cancer, diagnostics.

Summary. Traditionally, lung cancer is diagnosed using histological and imaging studies. However with a development of molecular research more biomarkers are found, which helps to classify tumours into molecular types. It enables to determine a treatment specific to each individual's tumour and achieve better outcome. However usually identification of biomarkers requires invasive procedures such as surgical excision, biopsy or a fine needle aspiration. While cell free DNA (cfDNA) detection and analysis requires minimally invasive procedure - "liquid biopsy". cfDNA can be used as a sensitive and specific biomarker for early detection of cancer, to monitor tumour burden and to detect a minimal residual disease and therapy resistance. cfDNA reflects the whole tumour genome and tumor heterogeneity, which allows to plan a personalized treatment.

LITERATŪRA

- AIHW. Cancer in Australia: An. Overview; AIHW: 2012. Internetinė nuoroda: <http://www.aihw.gov.au/publication-detail/?id=60129542359>.
- AIHW. Lung Cancer in Australia An. Overview; AIHW: 2011. Available online: <http://www.aihw.gov.au/publication-detail/?id=10737420419> (accessed on 19 June 2015).
- Li T, Kung HJ, Mack PC, Gandara DR. Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: Implications for current and future therapies. *J Clin Oncol* 2013; 31:1039–1049.
- Luo SY, Lam DCL. Oncogenic driver mutations in lung cancer. *Transl Respir Med* 2013; 1:1–8.
- Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998; 11:155–168.
- Jones HB. On a new substance occurring in the urine of a patient with mollities ossium. *Philos Trans R Soc* 1848; 138:55–62.
- Marzese DM, Hirose H, Hoon DS. Diagnostic and prognostic value of circulating tumor-related DNA in cancer patients. *Exp Rev Mol Diagn* 2013; 13:827–844.
- Fleischhacker M, Schmidt B. Circulating nucleic acids (CNAs) and cancer—A survey. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1775:181–232.
- Schwarzenbach H, Stoecklacher J, Pantel K, Goekkurt E. Detection and monitoring of cell-free DNA in blood of patients with colorectal cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1137: 190–196.
- Diaz LA Jr, Williams RT, Wu J, Kinde I, Hecht JR, Berlin J, Allen B, Bozic I, Reiter JG, Nowak MA, et al. The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancers. *Nature* 2012; 486:537–540.
- Rothe F, Laes JF, Lambrechts D, Smeets D, Vincent D, Maetens M, Fumagalli D, Michiels S, Drisis S, Moerman C, et al. Plasma circulating tumor DNA as an alternative to metastatic biopsies for mutational analysis in breast cancer. *Ann Oncol* 2014; 25:1959–1965.
- Heitzer E, Ulz P, Geigl JB. Circulating tumor DNA as a liquid biopsy for cancer. *Clin Chem* 2015; 61: 112–123.
- Luo J, Shen L, Zheng D. Diagnostic value of circulating free DNA for the detection of EGFR mutation status in NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2014; 4: 6269.
- Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, et al. Gefitinib treatment in EGFR mutated caucasian NSCLC: circulating-free tumor DNA as a surrogate for determination of EGFR status. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1345–1353.
- Mok T, Wu YL, Lee JS, et al. Detection and Dynamic Changes of EGFR Mutations from Circulating Tumor DNA as a Predictor of Survival Outcomes in NSCLC Patients Treated with First-line Intercalated Erlotinib and Chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 3196–3203.
- Tissot C, Toffart AC, Villar S, et al. Circulating free DNA concentration is an independent prognostic biomarker in lung cancer. *Eur Respir J* 2015; 46: 1773–1780.
- Siera R, Bremnes RM, Cabrera A, et al. Circulating DNA is a useful prognostic factor in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 286–290.
- Gautschi O, Bigosch C, Huegli B, et al. Circulating deoxyribonucleic Acid as prognostic marker in non-small-cell lung cancer patients undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4157–4164.
- Sozzi G, Roz L, Conte D, et al. Plasma DNA quantification in lung cancer computed tomography screening: five-year results of a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 69–74.
- Kumar S, Guleria R, Singh V, et al. Efficacy of circulating plasma DNA as a diagnostic tool for advanced non-small cell lung cancer and its predictive utility for survival and response to chemotherapy. *Lung Cancer* 2010; 70: 211–217.
- Ilie M, Hofman V, Long E, et al. Current challenges for detection of circulating tumor cells and cell-free circulating nucleic acids, and their characterization in non-small cell lung carcinoma patients. What is the best blood substrate for personalized medicine? *Ann Transl Med* 2014; 2: 107.
- Karachaliou N, Mayo-de Las Casas C, Queralt C, et al. Association of EGFR L858R Mutation in Circulating Free DNA With Survival in the EURTAC Trial *JAMA Oncol* 2015; 1: 149–157.
- Diaz LA, Bardelli A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA. *J Clin Oncol* 2014; 32: 579–586.
- Oxnard GR, Paweletz CP, Kuang Y, et al. Noninvasive detection of response and resistance in EGFR-mutant lung cancer using quantitative next-generation genotyping of cell-free plasma DNA. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 1698–1705.
- McLarty JL, Yeh C. Circulating cell-free DNA: The blood biopsy in cancer management. *MOJ Cell. Sci. Rep.* 2015; 2: 0021.
- Dawson SJ, Tsui DW, Murtaza M, Biggs H, Rueda OM, Chin SF, Dunning MJ, Gale D, Forshew T, Mahler-Araujo B, et al. Analysis of circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 1199–1209.
- Dawson SJ, Rosenfeld N, Caldas C. Circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 93–94.
- Diehl F, Schmidt K, Choti MA, Romans K, Goodman S, Li M, Thornton K, Agrawal N, Sokoll L, Szabo SA, et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat. Med.* 2008; 14: 985–990.
- Tseng JY, Yang CY, Liang SC, Liu RS, Jiang JK, Lin CH. Dynamic changes in numbers and properties of circulating tumor cells and their potential applications. *Cancers* 2014; 6: 2369–2386.
- Diaz LA Jr, Bardelli A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 579–586.
- Lianos GD, Mangano A, Cho WC, Dionigi G, Roukos DH. Circulating tumor DNA: New horizons for improving cancer treatment. *Future Oncol.* 2015; 11: 545–548.
- Wang Y, Waters J, Leung ML, Unruh A, Roh W, Shi X, Chen K, Scheet P, Vattathil S, Liang H, et al. Clonal evolution in breast cancer revealed by single nucleus genome sequencing. *Nature* 2014; 512: 155–160.
- Allison KH, Sledge GW. Heterogeneity and cancer. *Oncology* 2014; 28: 772–778.
- Kandath C, McLellan MD, Vandin F, Ye K, Niu B, Lu C, Xie M, Zhang Q, McMichael JF, Wyczalkowski MA, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature* 2013; 502: 333–339.
- De Mattos-Arruda L, Weigelt B, Cortes J, Won HH, Ng CK, Nuciforo P, Bidard FC, Aura C, Saura C, Peg V, et al. Capturing intra-tumor genetic heterogeneity by de novo mutation profiling of circulating cell-free tumor DNA: A proof-of-principle. *Ann. Oncol.* 2014; 25: 1729–1735.
- Bozic I, Reiter JG, Allen B, Antal T, Chatterjee K, Shah P, Moon YS, Yaqubie A, Kelly N, Le DT, et al. Evolutionary dynamics of cancer in response to targeted combination therapy. *Elife* 2013; 2: e00747.
- Arnedos M, Soria JC, Andre F, Tursz T. Personalized treatments of cancer patients: A reality in daily practice, a costly dream or a shared vision of the future from the oncology community? *Cancer Treat. Rev.* 2014; 40: 1192–1198.
- Arnedos M, Vielh P, Soria JC, Andre F. The genetic complexity of common cancers and the promise of personalized medicine: Is there any hope? *J. Pathol.* 2014; 232: 274–282.
- Blair BG, Bardelli A, Park BH. Somatic alterations as the basis for resistance to targeted therapies. *J. Pathol.* 2014; 232: 244–254.

Vaikų bendruomenėje įgytos pneumonijos diagnostika ir gydymas

Valdonė Misevičienė

LSMU MA Vaikų ligų klinika

Reikšminiai žodžiai: vaikai, bendruomenėje įgyta pneumonija, diagnostika, gydymas.

Santrauka. Straipsnyje pateikiamos naujausios vaikų bendruomenėje įgytos pneumonijos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos, paruoštos pagal 2015 metų SAM projektą „Asmens sveikatos priežiūros kokybės gerinimas reglamentuojant rizikingiausius pacientų saugai diagnostikos ir gydymo protokolus“ Nr. VP1-4.3-VRM-02-V-05-015.

Vaikų bendruomenėje įgyta pneumonija (VBĮP) klasikinio atveju įvardinama, kaip bendruomenėje įgyta apatinių kvėpavimo takų infekcija, kuri kliniškai pasireiškia plaučių parenchimos uždegimu, karščiavimu, kvėpavimo funkcijos sutrikimu bei auskultaciniais ir (ar) rentgenologiniais plaučių pokyčiais.

VBĮP dažniausiai klasifikuojama pagal ligos eigą ir radiologinį proceso išplitimą.

Pagal ligos eigos sunkumo laipsnį VBĮP priimta skirstyti į nesunkią (lengva/vidutinio sunkumo) ir sunkią, o pagal radiologinius požymius – į alveolinę, arba skiltinę/segmentinę ir ne alveolinę, arba bronchopneumoniją (židininę).

ETIOLOGIJA

- VBĮP susergama natūralioms gyvenimo sąlygoms, kai ligą sukelia įprasti aplinkoje cirkuliuojantys mikroorganizmai.
- Nustatyti VIVP etiologiją dažnai būna sudėtinga, todėl dėl įvairių priežasčių apie 20–60 proc. atvejų pneumonijos sukėlėjas nenustatomas.
- *Streptococcus pneumoniae* (*pneumococcus*), nepaisant vakcinacijos, lieka svarbiausiu bakteriniu patogenu, sukeliančiu VBĮP bet kokio amžiaus vaikams. Lietuvoje vyrauja invaziniai 23, 19, 6, 18 pneumokoko serotipai.
- Jaunesniems nei penkerių metų vaikams virusai vieni arba kartu su bakterine infekcija sukelia apie 30–67 proc. visų vaikų pneumonijos atvejų.

- Atipiniai sukėlėjai (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomyphyla pneumoniae*) mokyklinio amžiaus vaikams randami apie 40 proc. sergančių VBĮP. Atipinės infekcijos ikimokyklinio amžiaus vaikams nėra retas reiškinys – gali būti nustatomos penktadaliui šio amžiaus vaikų.
- VBĮP sukėlėjai labai priklauso nuo vaiko amžiaus (1 lentelė).

1 lentelė. Dažniausi VBĮP sukėlėjai

Vaiko amžius	VBĮP sukėlėjai tikimybės mažėjimo tvarka
Iki 1 mėn.	Dažniau: B grupės streptokokas, gramneigiamos žarnyno lazdelės, <i>S. aureus</i> Rečiau: <i>Listeria monocytogenes</i> , CMV, <i>Chlamydia trachomatis</i>
1–3 mėn.	Dažniau: <i>Streptococcus pneumoniae</i> , respiraciniai virusai Rečiau: <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Bordetella pertussis</i> , gramneigiamos žarnyno lazdelės, <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>H. Influenzae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydomyphyla pneumoniae</i>
3 mėn.–5 metai	Dažniau: <i>Streptococcus pneumoniae</i> , respiraciniai virusai, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> Rečiau: <i>Chlamydomyphyla pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Bordetella pertussis</i>
Daugiau kaip 5 metų	Dažniau: <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydomyphyla pneumoniae</i> Rečiau: <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , respiraciniai virusai, <i>H. influenzae</i>

RIZIKOS VEIKSNIAI

- Neišnešioti (gimę 24–28 gestacijos savaitių) ir iki 5 metų amžiaus vaikai.
- Lydinčiosios įvairios lėtinės ligos (kvėpavimo organų, endokrininės, virškinimo, metabolinės, širdies ir kraujagyslių, nervų-raumenų, įgimtos anomalijos ir kt.).
- Pirminis ir antrinis imunodeficitas.
- Rūkymas.
- Mitybos nepakankamumas.
- Daugiavaikių šeimų vaikai.
- Nepalankūs socialiniai ir ekonominiai veiksniai.

KLINIKA

Dažniausi vaikų pneumonijos klinikiniai simptomai:

- Ūmi pradžia, dažnai po ūminės viršutinių kvėpavimo takų infekcijos.
- Karščiavimas.
- Padidėjęs kvėpavimo dažnis – tachipnėja.
- Kosulys.
- Kiti kvėpavimo funkcijos sutrikimo požymiai (2 lentelė).
- Krūtinės ląstos, pilvo, galvos skausmas.
- Intoksikacija ir kiti bendrieji negalavimo simptomai.
- Įvairūs auskultaciniai plaučių pokyčiai neretai atsiranda vėliau, 2–3 sirgimo parą: smulkūs drėgni ir (ar) sausi karalai, pakitusio alsavimo ir perkusinio bei auskultacinio garso asimetriškumas.
- Iki 50 proc. atipinės ir virusinės etiologijos VBĮP lydi bronchų obstrukcijos sindromas.
- Vaiko būklė gali būti nuo lengvos iki gyvybei pavojingos (3 lentelė).
- Atipinės infekcijos sukeltai pneumonijai dažniau būdinga palaipsnė ir lengvesnė ligos eiga.

VBĮP gali komplikuotis ne tik įvairiais plaučių, bet ir kitų organų pažeidimais, taip pat sisteminiu uždegimo atsaku į infekciją. Dažniausios komplikacijos – parapneumoninis pleuritas ar empiema bei plaučio abscesas ir nekrotizuojanti pneumonija.

DIAGNOSTIKA

- Vaikams bakterinės etiologijos pneumonija tikėtina, kai yra karščiavimas virš 38,5° C ir kvėpavimo funkcijos sutrikimo požymiai bei tachipnėja, išliekanti nukritus temperatūrai (pav.).
- PSO rekomendacijose tachipnėja nurodoma kaip svarbus pneumonijos požymis, kai radiologinė diagnostika yra negalima.
- Dauguma svarbių VBĮP klinikinių požymių (kosulys, auskultaciniai ir radiologiniai plaučių pokyčiai) gali atsirasti vėliau arba visai neatsirasti, todėl jų vertė ankstyvai ligos diagnostikai nedidelė.
- Vyresniems vaikams kvėpavimo funkcijos sutrikimo požymiai yra diagnostiskai svarbesni už ankstyvus plaučių auskultacijos ar perkusijos duomenis.
- Jei karščiuojantis ikimokyklinio amžiaus vaikas dūsta, švokščia, pirminė bakterinė pneumonija mažai tikėtina.

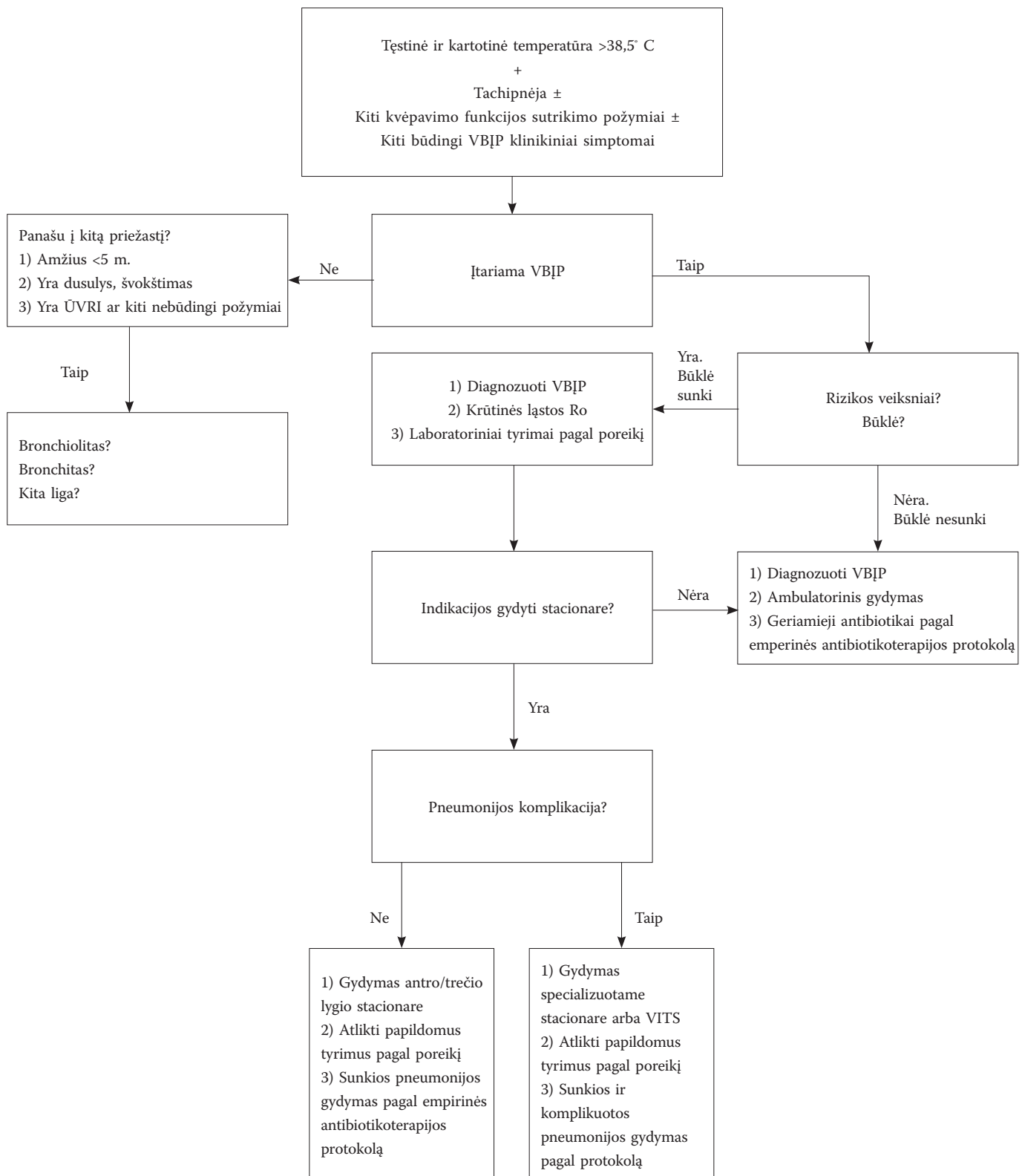
2 lentelė. Vaikų kvėpavimo sutrikimų vertinimas

Tachipnėja (kvėpavimo dažnis, k./min.)	iki 2 mėn. >60
Kiti kvėpavimo funkcijos sutrikimo požymiai	Pasunkėjęs alsavimas Nosies sparnelių ir kitų pagalbinių raumenų darbas Dusulys, mažiems vaikams – švokštimas Nesinchroninis kvėpavimo pobūdis Dejavimas, stenėjimas Pakitusi sąmonės būklė Pakitusi odos ir gleivinių spalva
Ūminio kvėpavimo nepakankamumo kriterijai	SpO ₂ <92 proc. ir (ar) PaO ₂ <60 mmHg, PaCO ₂ >50 mmHg ir pH <7,3

3 lentelė. Plaučių uždegimu sergančio vaiko klinikinės būklės sunkumo įvertinimas

Vaiko amžius	Nesunki	Sunki
Kūdikis ir mažas vaikas (<5 m.)	Temperatūra <38,5° C KD <50 k./min. Lengvas kvėpavimo funkcijos sutrikimas (SpO ₂ >92 proc.) Valgo ir geria gerai	Temperatūra >38,5° C KD >70 k./min. Vidutinis ar sunkus kvėpavimo funkcijos sutrikimas (SpO ₂ <92 proc. ir (ar) kraujo dujų pokyčiai) Nenuolatinė apnėja Atsisako valgyti Dehidracija KPL >2 sek.
Vyresnis vaikas (≥5 m.)	Temperatūra <38,5° C KD <50 k./min. Lengvas kvėpavimo funkcijos sutrikimas (SpO ₂ >92 proc.) Valgo ir geria gerai	Temperatūra ≥ 38,5° C KD >50 k./min. Sunkus kvėpavimo funkcijos sutrikimas (SpO ₂ <92 proc. ir (ar) kraujo dujų pokyčiai) Intoksikacija Dehidracija KPL >2 sek.

- Tyrimai turi būti atliekami tiksliai, jau įtariant VBĮP ir surinkus anamnezės duomenis, įvertinus kliniskus požymius ir paciento būklę.
- Kiekvienam vaikui, sergančiam plaučių uždegimu, reikėtų atlikti pulsoksimetriją, o stacionare – ir kraujo dujų tyrimą, jei SpO₂ <92 proc.
- BKT ir CRB dažniausiai nepadedą atskirti virusinės, bakterinės ar mišrios etiologijos plaučių uždegimo.
- Prokalcitonino koncentracijos tyrimas – nėra rutininis tyrimas, tačiau gali būti atliekamas, įtarus pneumoniją ir sepsį.
- Ligos sukėlėjas nustatomas iš kraujo, skreplių ar bronchų nuoplovų pasėlių, taip pat ištyrus nosiaryklės sekretą ir (ar) nuoplovas iš nosiaryklės polimerazės grandinės reakcijos metodu (PGR) virusų bei bakterijų DNR / RNR nustatymui.
- Jei atliekama pleuros punkcija – tiriamas pleuros skystis.
- Jei įtariama mikoplazmos sukelta pneumonija, dažniausiai atliekami serologiniai kraujo tyrimai, kurie reikšmingi tik vėlyvai diagnostikai, kai tiriami poriniai serumai, todėl nėra plačiai rekomenduojami.
- Patikimų tyrimo metodų, patvirtinančių *C. pneumonia* sukeltą infekciją, šiuo metu nėra.



Pav. Vaikų bendruomenėje įgytos pneumonijos diagnostikos algoritmas

- Pirmos eilės radiologinis tyrimo metodas yra rentgenografija.
- Vaikams, kuriems kliniškai diagnozuojama nesunkios eigos VBĮP, krūtinės ląstos rentgenogramos atlikti nereikia.
- Radiologinei VBĮP diagnostikai būdinga klinikinių simptomų bei radiologinių pakitimų disociacija: pakitimai gali atsirasti ir (ar) išnykti vėliau nei klinikiniai simptomai.
- Priekinėje krūtinės ląstos rentgenogramoje būdinga plaučių parenchimos infiltracija, kuri gali apimti vieną ar kelias plaučio skiltis (skiltinė pneumonija), vieną ar kelis skilties segmentus (segmentinė pneumonija) ar pasireikšti peribronchine infiltracija ir smulkiais infiltracijos židiniams (bronchopneumonija).
- Pneumonijos atveju plaučių rentgenologiniai pakitimai nėra specifiški sukėlėjui.
- Kontrolinė krūtinės ląstos rentgenograma neatliekama, jei vaikas visiškai pasveiko, tačiau, kai pneumonija komplikuota atelektaze, audinio destrukcija, pleuritu ar yra besitęsiantys ligos simptomai, rekomenduojama tyrimą kartoti.
- Ultragarsinis tyrimas – dažniausiai atliekamas norint įvertinti skysčio kiekį ir pobūdį pleuros ertmėje bei nustatyti pleuros punkcijos vietą.
- Kompiuterinė krūtinės ląstos tomografija atliekama tik sunkios ir komplikotos pneumonijos atveju diferenciacijos tikslu.
- Bronchoskopinis tyrimas – dažniausiai atliekamas diferencinės diagnostikos, kartais gydymo tikslu, siekiant patikslinti pneumonijos priežastį, įvertinti kvėpavimo takų būklę, pašalinti gleivių kamščius, svetimkūnius, paimti pasėlių ir kt. Procedūra turi būti atliekama patyrusio specialisto, sukėlus bendrąją nejautrą, VITS III lygio stacionare.
- Tuberkulino mėginys atliekamas, jei įtariama TB infekcija diferenciacijos tikslu.

DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

- Vaikams iki 2 metų VBĮP dažniausiai reikia atskirti nuo bronchiolito, vyresniems – nuo aspiracinės pneumonijos, neinfekcinių priežasčių, galinčių imituoti pneumoniją, tuberkuliozės.
- Jei pneumonija kartoja, būtinas išsamus pulmonologinis ištyrimas dėl lėtinių plaučių ligų, įgimtų sklaidos defektų, imunodeficito ir kt.

GYDYMAS

- Gydymas turi būti individualus, kompleksinis ir etapinis pagal poreikį – ambulatorinis, stacionarinis, intensyvios terapijos skyrius, reabilitacinis.
- Dauguma vaikų, sergančių pneumonija, gali būti saugiai ir efektyviai gydomi namuose geriamaisiais antibiotikais.

Pagrindinės gydymo rekomendacijos:

- Režimas – apribotas fizinis aktyvumas.
- Dieta fiziologiškai normali, skiriant gerti papildomai skysčių.
- Oksigenoterapija, esant poreikiui.

- Skysčių terapija, esant poreikiui.
- Temperatūros, skausmo valdymas, kitas simptominis gydymas.
- Etiologinis gydymas:
 - ✓ Empirinis antibakterinis gydymas pagal įtariamą sukėlėją. Vėliau galima korekcija pagal patikslintą patogeną ir jo jautrumą antibiotikams.
 - ✓ Antivirusinis gydymas – įtariant gripą ar kitą virusinę infekciją, kurią galima gydyti etiologiškai.
- Plaučių drenažinės funkcijos gerinimas (vibracinis masažas, kt.) taikomas tik nekarščiuojančiam vaikui, tačiau rutiniškai nerekomenduojamas.
- Minimalus manipuliacijų skaičius mažina sergančio vaiko metabolinius ir O₂ poreikius.
- Invaziniai gydymo metodai taikomi komplikuoatų VBĮP atvejais, kai reikalinga pleuros ar absceso punkcija, drenažas, toroskopija ir (ar) patologinio proceso sanacija chirurginiu ir (ar) kitu invaziniu būdu.

Gydymo stacionare indikacijos:

- Įtariama bakterinė pneumonija kūdikiui (iki 12 mėn.).
- SpO₂ ≤ 92 proc., cianozė.
- Kvėpavimo dažnis >70 k./min. (kūdikiams ir vaikams iki 2 m.).
- Kvėpavimo dažnis >50 k./min. (vyresniems vaikams).
- Pasunkėjęs alsavimas (stenėjimas, dejavimas, švokštimas, kt.).
- Apnėjos epizodai.
- Atsisakymas valgyti, dehidratacijos, blogos perfuzijos požymiai.
- Įtariant skystį pleuros ertmėje.
- Įtariant aspiracinę ar stafilokokinę pneumoniją.
- Jei nėra teigiamo efekto po 48 val. nuo antibakterinio gydymo pradžios.
- Esant nepalankioms buitinėms ir socialinėms sąlygoms.

Indikacijos vaikams gydyti intensyviosios terapijos skyriuje (VITS):

- SpO₂ <92 proc., tiekiant drėkintą deguonį pro kaukę, kai FiO₂ >0,5 (tiekiant O₂ kauke be rezervuaro >8 l/min. srove).
- Šoko požymiai, tachikardija, šaltas lipnus prakaitas, sąmonės sutrikimas.
- Pasikartojantys apnėjos epizodai arba nereguliarus kvėpavimas.
- Didėjantis KD ir ŠSD, esant klinikiniams kvėpavimo funkcijos sutrikimo požymiams be hiperkapnijos ar su hiperkapnija (PaCO₂ >50 mmHg).

Indikacijos taikyti reabilitaciją:

- Po ambulatoriškai ar stacionare taikyto aktyvaus ir pirmo etapo reabilitacinio gydymo, pacientas gali būti siunčiamas sveikatą grąžinančio gydymo arba antro bei trečio etapo medicininės reabilitacijos į pulmonologinio profilio reabilitacijos įstaigą.

Pagrindinės antibakterinio gydymo rekomendacijos:

- Vaikai, kuriems plaučių uždegimas diagnozuojamas kliniškai, turi būti gydomi antibiotikais pagal empirinės terapijos rekomendacijas (4 lentelė), nes nėra nė vieno

4 lentelė. VBĮP empirinio antimikrobinio gydymo rekomendacijos

Gydymas	Ligos eiga	Nesunki pneumonija	Sunki
Pirmos eilės antibiotikas		Amoksicilinas geriamasis Makrolidas (dažniausiai klaritromicinas) geriamasis – tik esant aiškiems atipinės infekcijos požymiams	Benzilpenicilinas į veną
Nėra atsako į pirmos eilės antibiotiką per pirmas 48 val. ARBA įtariama mišri infekcija, atsparumas siauro spektro penicilinams, nuo pat pradžių ligos eiga sunki ir komplikuota		Amoksicilinas su klavulano rūgštimi geriamasis ARBA Ampicilinas su sulbaktamu geriamasis ARBA II kartos cefalosporinas (cefuroksimas) geriamasis	Benzilpenicilinas į veną + makrolidas geriamasis ar į veną ARBA Amoksicilinas su klavulano rūgštimi į veną ± makrolidas geriamasis ar į veną ARBA Ampicilinas su sulbaktamu į veną ± makrolidas geriamasis ar į veną ARBA III kartos cefalosporinas (cefotaksimas, ceftriaksonas) į veną ± makrolidas geriamasis ar į veną
Alergija penicilinams		Makrolidas (dažniausiai klaritromicinas) geriamasis, jei nustatyta pirmo tipo alerginė reakcija penicilinams ARBA II kartos cefalosporinas geriamasis, jei nustatyta ne I tipo alerginė reakcija penicilinams	Jei nustatyta ne I tipo alerginė reakcija penicilinams, II, III kartos cefalosporinas į veną ± makrolidas geriamasis ar į veną Jei nustatyta I tipo alerginė reakcija penicilinams, vankomicinas į veną ± makrolidas geriamasis ar į veną ARBA Chinolonai į veną

klinikinio požymio, padedančio patikimai atskirti virusinę ar kitokią pneumonijos etiologiją. Nustačius sukėlėją, gydymas koreguojamas pagal mikrobiologinio pasėlio rezultatus.

- Antibiotikai į veną turėtų būti skiriami, jei vaikas negeria ar nepasisavina geriamųjų antibiotikų arba jam iš karto nustatoma sunki, komplikuota ligos eiga, vaikas gydomas stacionare. Akivaizdžiai pagerėjus būklei, bet ne anksčiau kaip po 48–72 val. kritus temperatūrai, toliau galima skirti geriamuosius antibiotikus.
- Jei 48–72 val. efekto į paskirtą gydymą nėra, ar po kelių dienų pertraukos vaikas kartotinai sukarščiuoja, būtina iš naujo įvertinti būklę, galimas komplikacijas ir koreguoti gydymą.
- Amoksicilinas yra pirmos eilės antibiotikas įvairaus amžiaus vaikų, sergančių pneumonija, ambulatoriniam gydymui.
- Lietuvoje benzilpenicilinas į veną yra pirmos eilės vaistas įvairaus amžiaus vaikų pneumonijos gydymui stacionare.
- Makrolidai monoterapija skiriami tik nuo atipinės infekcijos arba esant alergijai penicilinui bei kitiems beta laktaminams antibiotikams.
- Jei įtariama mišri infekcija, arba yra nepakankamas efektas į beta laktaminius antibiotikus, galimi pastarųjų ir makrolidų deriniai bet kurio amžiaus vaikams.
- Jei pneumonija yra susijusi su gripo virusu, tikėtina antrinė *S. pneumoniae* ar *S. aureus* sukelta infekcija, todėl empiriniam gydymui antibiotikais rekomenduojamas amoksicilinas su klavulano rūgštimi arba ampicilinas su sulbaktumu.
- Naujagimiai gydomi tik ligoninėje, empiriškai rekomenduotina skirti benzilpeniciliną į veną + gentamiciną į veną.
- Nesunki VBĮP gydoma bent 3 dienas po temperatūros sumažėjimo, bet ne mažiau kaip 5 d., atipinė pneumonija – iki 2–3 sav., sunki VBĮP – ne mažiau kaip 2–3 sav.

CHILDREN WITH COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA DIAGNOSIS AND TREATMENT

VALDONĖ MISEVIČIENĖ

DEPARTMENT OF CHILDREN DISEASES LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: children, community acquired pneumonia, diagnosis, treatment.

Summary. Recommendations for diagnosis and treatment of community acquired pneumonia (CAP) in children are presented in the article. The article is prepared on the basis of the protocol "Diagnosis and management of CAP in children" ordered by The Ministry of Health of The Republic of Lithuania in 2015.

LITERATŪRA

1. A. Valiulis, V. Misevičienė, E. Vaitkaitienė, V. Radžiūnienė. Vaikų visuomenėje įgytos pneumonijos diagnostika ir gydymas. SAM diagnostikos ir gydymo protokolai: "Asmens sveikatos priežiūros kokybės gerinimas reglamentuojant rizikingiausius pacientų saugai diagnostikos ir gydymo protokolus" Nr. VP1-4.3-VRM-02-V-05-015, Vilnius, 2015. Prieiga per internetą: <https://sam.lrv.lt/diagnostikos-gydymo-metodikos-ir-rekomendacijos/diagnostikos-ir-gydymo-protokolai>
2. Harris M, Clark J, Coope N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, Thomson A, British Thoracic Society Standards of Care Committee: British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011; 66 Suppl 2: ii1-23.
3. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 53: e25-76.
4. Esposito S, Patria M, Tagliabue C, et al. CAP in children. *European Respiratory Monograph* 2014; 63: 130-39.
5. Principi N, Esposito S. Management of severe community-acquired pneumonia of children in developing and developed countries. *Thorax* 2011; 66: 815-22.
6. Bowen SJ, Thomson AH. British Thoracic Society paediatric pneumonia audit: a review of 3 years of data. *Thorax* 2013; 68: 682-83.
7. Esposito S, Cohen R, Domingo JD, et al. Antibiotic therapy for pediatric community-acquired pneumonia: do we know when, what and for how long to treat? *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: e7885.
8. World Health Organization. Pneumonia. Fact sheet No. 331.2011. Prieiga per internetą: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en
9. Mulholland S, Gavranich JB, Gillies MB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Cochrane Database Sys Rev* 2012; 9: CD004875.

Pacientų, sergančių pirminiu imunodeficitu, priežiūra

Laura Tamašauskienė, Brigita Šitkauskienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: pirminis imunodeficitas (PID), priežiūra, gydymas, skiepijimas.

Santrauka. Pirminis imunodeficitas (PID) yra įgimtas imuninės sistemos komponento (-ų) pokytis, lemiantis imuninio atsako nepakankamumą (išskyrus tik imunoglobulino A stoką). PID priskiriamas retoms ligoms. Pagrindinis jo požymis – dažnos, sunkios, užsitęsios infekcijos. Infekcijų pobūdis, ligos eiga, prognozė priklauso nuo to, kuri imuninės sistemos grandis yra pažeista. Labai svarbu laiku diagnozuoti PID ir kuo greičiau pradėti gydymą. Kadangi ši liga yra reta, tiek pacientams, tiek įvairių specialybių gydytojams stinga informacijos, kada įtarti PID, ar pacientui, sergančiam šia liga, rekomenduoti skiepus, ar reikia specialių fizinio aktyvumo, kelionių, darbo apribojimų. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti PID klasifikaciją, įspėjamuosius požymius, diagnostiką, gydymą ir paciento, sergančio PID, kasdienio gyvenimo ypatumus bei skiepijimo rekomendacijas.

Pirminis imunodeficitas (PID) yra imuninės sistemos komponento (-ų) pokytis, įprastai sukeltas genetinio defekto [1]. Tai grupė ligų, kai imuninės sistemos atsakas yra nepakankamas ir dėl to dažnai sergama infekcinėmis, neretai ir autoimuninėmis bei onkologinėmis ligomis. Medicinos literatūros duomenimis, suskaičiuojama daugiau nei 300 skirtingų PID formų. Visos jos, išskyrus selektyvią imunoglobulino (Ig) A stoką, yra priskiriamos retų ligų grupei. Europoje reta liga laikoma tokia, kuria serga mažiau nei vienas iš 2 tūkst. žmonių [2]. Pasaulyje PID serga 6 mln. žmonių, Europoje – daugiau nei 638 tūkst. [3]. Nuo 2004 m. Europos imunodeficitų organizacija (ESID) įkūrė registrą, kuris kaupia duomenimis apie įvairių Europos šalių pacientus, sergančius PID [4]. Šio registro duomenimis, 2004–2011 m. 41-oje Europos valstybėje registruoti 13708 šios ligos atvejai [5].

Pagrindinis PID požymis – dažnos, sunkios, užsitęsios infekcijos. Ligos eiga, sunkumas, komplikacijos, prognozė ir paciento gyvenimo kokybė priklauso nuo PID tipo. Tyrimai rodo, kad ši liga blogina paciento gyvenimo kokybę ir psichologinę būklę [6, 7]. Diagnozuojant PID, pacientas gali patirti daug neigiamų emocijų:

baimę, nusivylimą, kalnę, gėdą. Sutrinka santykiai su artimaisiais, draugais, bendradarbiais. Tiek pacientui, tiek šeimos ir kitų specialybių gydytojams kyla klausimų, kaip elgtis pasireiškus infekcijai, ar galima sportuoti, keliauti, dirbti. Itin dažnai diskutuojama dėl skiepų: ar verta ir saugu skiepyti PID sergantį pacientą. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti PID klasifikaciją, įspėjamuosius požymius, diagnostiką, gydymą ir paciento, sergančio PID, kasdienio gyvenimo ypatumus bei skiepijimo rekomendacijas.

PID KLASIFIKACIJA, DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

PID klasifikuojamas į grupes, pagal tai, kuri imuninė grandis yra pažeista. Klasifikacija pateikta 1 lentelėje. Dažniausias PID yra B limfocitų ir antikūnų stoka. Remiantis ESID, išanalizavus 13708 PID sergančių pacientų, iš 41 šalies duomenis, nustatyta, kad patys dažniausi yra įprastinis kintamasis imunodeficitas (CVID) (21,0 proc.) ir selektyvi IgA stoka (10,4 proc.) [5]. Gana dažnai nustatoma ir C1 esteražės inhibitoriaus stoka (3,5 proc.).

Pacientai, sergantys PID, dažnai serga įvairiomis infekcinėmis ligomis:

virusinėmis, bakterinėmis, grybelinėmis. Šios ligos dažnai būna sunkios eigos, užsitęsios, gydymui prireikia ilgo kurso antibiotikų, vaistų nuo virusų ar grybelių. Dažnai tai vieninteliai PID požymiai, todėl gydytojui labai svarbu būti budriam: laiku įtarti PID ir siųsti pacientą pas specialistą ištirti dėl šios ligos. Nuolat kartojantis infekcinėmis ligoms, sulėtėja vaiko raida, augimas, organizme formuojasi negrįžtami organų pokyčiai, gyvybei pavojingos komplikacijos. Ligoniai, sergantys PID, labiau nei kiti asmenys yra linkę sirgti onkologinėmis ir autoimuninėmis ligomis. Remiantis ESID, PID nustatomas praėjus vidutiniškai 2,6 m. nuo ligos simptomų pradžios [5]. Išskiriama 10 požymių, iš kurių esant bent dviem, reikėtų pagalvoti apie PID ir pacientą siųsti alergologo ir klinikinio imunologo konsultacijos (2 lentelė) [8].

Pagal infekcijų pobūdį galima įtarti, kuri imuninės sistemos grandis yra pažeista. Komplemento komponentų stoka būdingos autoimuninės ligos (esant C1, C2, C4 stokai), bakterinės infekcijos (esant C2, C3, faktoriaus B, faktoriaus H, faktoriaus I, properdino stokai), meningokokinis sepsis (esant faktoriaus D stokai), *Neisseria* infekcijos (esant

1 lentelė. PID klasifikacija [1, 9–15]

PID grupė	Dažniausi, PID tipai	Klinikiniai požymiai
B limfocitų ir antikūnų stoka	<ul style="list-style-type: none"> • Brutono liga • Selektivi IgA stoka • Įprastinis kintamasis imunodeficitas • IgG poklasių stoka • Imunodeficitas su hiper IgM 	Bakterinės infekcijos
T limfocitų stoka ir (ar) funkcijos sutrikimas	<ul style="list-style-type: none"> • Di George sindromas • Lėtinė odos ir gleivinių kandidamikoze 	Virusinės, grybelinės, oportunistinės infekcijos
MišriB ir T limfocitų stoka	<ul style="list-style-type: none"> • Sunkus mišrus imunodeficitas • Wiskot-Aldrich sindromas 	Virusinės, grybelinės, oportunistinės, bakterinės infekcijos
Komplemento komponentų stoka	<ul style="list-style-type: none"> • C1 esterazės inhibitoriaus stoka • C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 stoka • Faktorių H, I, D, B, properdino stoka 	Angioedema, autoimuninės ligos, gramneigiamų mikroorganizmų infekcijos (ypač <i>Neisseria</i>)
Fagocituojančių ląstelių stoka	<ul style="list-style-type: none"> • Hiper IgE sindromas • Nepakankama leukocitų adhezija 	Stafilokokinės ir gramneigiamų mikroorganizmų sukeltos infekcijos

2 lentelė. Įspėjamieji PID požymiai [8]

1. Keturi ar daugiau ausų infekcijos atvejų per vienerius metus
2. Du ar daugiau sunkios sinusų infekcijos atvejų per vienerius metus
3. Du ar daugiau mėnesių gydymo antibiotikais be reikšmingo poveikio
4. Du ar daugiau reikšmingo plaučių uždegimo atvejų per vienerius metus
5. Kūdikui sunkiai auga svoris, sutrikęs normalus vystymasis
6. Pasikartojantys gilūs odos ar kitų organų pūliniai
7. Nuolatinė burnos pienligė ar odos grybelinės infekcijos
8. Antibiotikų į veną poreikis infekcijai gydyti
9. Du ar daugiau giliai organizme esančios infekcijos, įskaitant kraujo užkrėtimą, atvejai
10. Šeimoje yra ar buvo sergančių pirminiu imunodeficitu

C5–8, properdino, stokai) [1, 9–12]. Jei pacientui kartojasi bakterinės, ypač gramteigiamų mikroorganizmų, infekcijos, galima įtarti B limfocitų ir antikūnų stoką, nes B limfocitai gamina antikūnus, kurie dalyvauja imuninėse reakcijose prieš bakterijas, ir padeda fagocituojančioms ląstelėms atpažinti ir sunaikinti šiuos mikroorganizmus [1, 13]. T limfocitų nepakankamumui būdingos virusinės, grybelinės ir oportunistinės infekcijos. T limfocitai naikina mikroorganizmus (dažniausiai virusus), kurie dauginasi žmogaus organizmo ląstelėse. B ir T limfocitų stokai būdingos įvairių mikroorganizmų sukeltos infekcijos. Jei kartojasi stafilokokinės ir gramteigiamų mikroorganizmų infekcijos, reikėtų įtarti fagocitų nepakankamumą [1, 13].

Išimtis – įgimta C1 esterazės inhibitoriaus stoka. Skiriami trys šios ligos fenotipai: I tipas – angioedema dėl sumažėjusio C1 esterazės inhibitoriaus kiekio, II tipas – angioedema dėl sutrikusios C1 esterazės inhibitoriaus funkcijos, tačiau jo kiekis išlieka normalus ar net padidėjęs, III tipas – nežinomos kilmės paveldima angioedema [14, 15]. Šiai ligai būdingi pasikartojantys angioedemos epizodai įvairiose kūno vietose (dažnai kvėpavimo takuose ir virškinimo trakte), trunkantys 2–5 dienas. Daugeliui pacientų pasireiškia pilvo skausmas dėl laikinos žarnyno obstrukcijos, kurią sukelia gleivinės edema.

Įtarus PID, atliekami laboratoriniai

tyrimai, nustatantys imuninės sistemos defektą. Pradiniai tyrimai – visas kraujo vaizdas ir baltymų frakcijų įvertinimas. Jei sumažėjęs limfocitų skaičius, galima įtarti ląstelinio imuniteto sutrikimą, neutrofilų – neutrofilų kiekybinį defektą [1]. Gama globulino frakcijos sumažėjimas leidžia įtarti sutrikimą humoralinio imuniteto grandyje [1]. Antikūnų kiekis įvertinamas atliekant IgM, IgA, IgG bei IgG poklasių tyrimus [1, 13, 16]. Limfocitų fenotipavimas tėkmės citometrijos metodu padeda nustatyti T ir B limfocitų stoką [1, 13, 16]. Komplemento komponentų nepakankamumui nustatyti pirmiausia rekomenduojama atlikti serumo hemolitinio komplemento aktyvumo (CH50 aktyvumas) tyrimą ir (ar) alternatyvaus komplemento aktyvinimo kelio vertinimą (AH50 aktyvumas). Tyrimo parinkimas priklauso nuo to, kurio komponento defektas įtariamas pagal klinikinius požymius [16–18]. Jei šie rodikliai yra sumažėję, tada rekomenduojama atlikti atskirų komplemento komponentų kiekio ir funkcijos tyrimus. Dažniausiai tiriama C3, C4 ir C1 esterazės inhibitorių kiekis. Fagocitų nepakankamumo diagnostikai svarus nitromėlynojo tetrazolo (NBT) redukcijos mėginys (vertinamas granuliocitų metabolinis aktyvumas fagocitozės metu) ir IgE ištyrimas [1, 13, 16].

PID gydymas priklauso nuo jo tipo. Jei stokojama B limfocitų ir antikūnų, veiksmingas pakaitinis gydymas imunoglobulinais [1, 19–22]. Imunoglobuli-

linai gali būti skiriami į veną (IVIG) kartą per mėnesį arba po oda kartą (SCIG) per savaitę. Gydymo imunoglobulinais tikslas – koreguoti Ig kiekį ir sumažinti sergamumą infekcijomis. Pakaitinis gydymas imunoglobulinais retai sukelia nepageidaujamas reiškinius [20–22]. Kai kurie pacientai gali jausti trumpalaikį galvos skausmą ir svaigimą, su injekcijos vieta susijusius nemalonius pojūčius, labai retais atvejais gali kilti alerginės reakcijos. Pradėjus taikyti SCIG, pastebėta, kad pagerėjo pacientų gyvenimo kokybė [20–23]. Pacientai pirmenybę teikia SCIG, nes gali susileisti vaistus namuose patogių laikų, nereikia važiuoti į gydymo įstaigą, patiria mažiau nepageidaujamų reiškinių, susijusių su injekcijos vieta, geriau toleruoja gydymą [21, 23]. Be to, leidžiant imunoglobulinus po oda, IgG koncentracija kraujyje būna tolygesnė ir didesnė, todėl geriau kontroliuojamos infekcijos [20–22].

Kaulų čiulpų transplantacija atliekama sergant sunkiu mišriu imunodeficitu bei su T limfocitais susijusiu imunodeficitu [1, 24]. Pacientai, sergantys PID, dažnai serga infekcijomis, todėl joms gydyti skiriama antibiotikų, antivirusinių vaistų, vaistų nuo grybelio [1, 19]. Šviežiai šaldytos plazmos arba atskirų komplemento komponentų (pvz., C1 esterazės inhibitorius) skiriama esant komplemento komponentų stokai [1, 14, 15].

GYVENIMO KOKYBĖ IR EMOCINĖ BŪKLĖ SERGANT PID

Pacientai, sergantys PID, dėl nuolatinių infekcijų dažnai būna nedarbingi, yra priversti neatvykti į darbą ar mokymo įstaigą, atsisakyti laisvalaikio pramogų, kelionių, fizinio aktyvumo dažniau nei sveiki asmenys. Sužinojus PID diagnozę, neretai patiriama daug neigiamų emocijų: baimė, susijusi su ligos komplikacijomis, nuolatinio gydymosi būtinybe, galimais kasdienio gyvenimo pokyčiais, santykiais su šeima, draugais, artimaisiais. Dažnai tai lemia per mažai informacijos apie ligą.

Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) atliktas tyrimas, kuriame vertinta pacientų, sergančių PID, kitomis lėtinėmis ligomis, ir sveikų asmenų gyvenimo kokybė, susijusi su sveikatos būkle [6]. Pacientų, sergančių PID, gyvenimo kokybė buvo reikšmingai prastesnė, lyginant su sveikais tiriamaisiais ir pacientais, sergančiais kitomis lėtinėmis ligomis. Ištyrus suaugusiųjų, sergančių CVID, gyvenimo kokybę vienoje Meksikos ligoninių, nustatyta, kad šie pacientai mažiausiai balų skiria vertindami savo bendrąją sveikatos būklę, energingumą ir fizinį aktyvumą [25]. Tiek vaikai, tiek suaugusieji, sergantys PID, dažniau nei sveiki asmenys nurodo, kad turi riboti fizinį, socialinį aktyvumą, praleisti pamokas [6]. Pacientų, sergančių PID, psichologinė būklė taip pat yra blogesnė. Tai itin aktualu vaikystėje ir paauglystėje. Vaikų, sergančių PID, socialinio gyvenimo kokybė ir emocinė būklė blogesnė nei sveikų vaikų, jiems dažniau pasireiškia depresijos ir nerimo simptomų [6, 7, 26]. Nustatyta, kad vaikų, kuriems yra antikūnų stoka, gyvenimo kokybė yra blogesnė nei cukriniu diabetu sergančių vaikų [26].

Norint gerinti pacientų gyvenimo kokybę, būtina laiku diagnozuoti ligą ir skirti tinkamą gydymą, kuris būtų ne tik efektyvus, bet ir patogus pacientui, siekti kuo mažesnio infekcijų dažnumo, informuoti pacientą ir jo artimuosius apie ligą, jos komplikacijas, eiga, infekcijų profilaktiką, atsakyti į klausimus apie kasdienį gyvenimą [27]. Reikia prisiminti, kad pacientas, sergantis PID, dažniausiai gali gyventi įprastą gyvenimą: dirbti, mokytis, keliauti, sportuoti. Tačiau reikia laikytis tam tikrų apsaugos taisyklių. Pavyzdžiui, prieš vykstant į keliones, reikėtų išsiaiškinti, ar pasirinkta šalis nėra didelės infekcijų rizikos zonoje, pasitarti su gydytoju dėl skiepų, kelionėje saugotis žarnyno infekcijų, kurios sergant PID būna sunkios eigos, užsitęsusių (negerti vandens iš čiaupo, nevalgyti termiškai neapdoroto maisto, jūros gėrybių). Prieš pradėdant sportuoti taip pat reikėtų pasitarti su gydytoju. Labai svarbu laikytis asmens higienos taisyklių (rankų higiena, dantų ir burnos priežiūra, žaizdų priežiūra), poilsio ir darbo režimo, visavertiškai maitintis, nerūkyti ir nebūti prirūkytoje aplinkoje [27]. Pastebėjus depresijos, nerimo požymių, svarstyti apie psichologo ar psichiatro konsultaciją. Įvairiose šalyse populiari kurti pacientų organizacijas, rengti susitikimus, kurių metu pacientai, sergantys ta pačia liga, pasidalija savo asmenine patirtimi [27].

PACIENTO, SERGANČIO PID, SKIEPIJIMAS

Daugelis pacientų, sergančių PID, yra gydomi pakaitine imunoglobulinų terapija, kuri padeda apsaugoti nuo infekcijų palaikant normalų antikūnų kiekį. Pacientams, kurie gauna gydymą imunoglobulinais, skiepai

nėra būtini (išimtis – gripo virusas, kuris mutuoja kasmet, todėl imunoglobulinų pakaitinė terapija gali nesuteikti apsaugos); tačiau daugėja įrodymų, kad skiepai turi teigiamą poveikį ne tik konkrečios infekcinės ligos profilaktikai, bet ir bendrai imuninės sistemos funkcijai [27, 28]. Vakcinacija gali būti naudinga pacientams, sergantiems PID, todėl turėtų būti atliekama. Reikia žinoti, kad kai kuriais atvejais, kai pacientai serga sunkiu PID (ypač T limfocitų), neturi būti skiriamos gyvosios susilpnintos vakcinos, nes jos pačios gali sukelti infekciją (3 lentelė) [27, 28]. Vakcinos yra mažiau veiksmingos tiems pacientams, kurie gauna pakaitinį gydymą imunoglobulinu.

Svarbu ne tik paties paciento, bet ir jo šeimos narių apsauga nuo infekcijų, todėl pacientai, sergančio PID, šeimos nariai turėtų skiepytis [28]. Paciento, sergančio sunkiu imunodeficitu (pvz., sunkiu mišriu imunodeficitu), artimiesiems rekomenduojama neskirti gyvųjų susilpnintų vakcinų (išskyrus tymų, epideminio parotito, raudonukės bei tuberkuliozės) [28]. Pacientai, sergantys PID, ir jų artimieji turėtų gauti neaktyvią leidžiamąją poliomieliito vakciną, o ne geriamąją [28]. Pacientai, sergantys PID, turėtų vengti kontakto su asmenimis, paskiepytais geriamąja poliomieliito vakcina, pirmąsias 24 val. po skiepo ir 4–6 sav.

3 lentelė. Gyvosios susilpnintos vakcinos

- Rotaviruso
- Geriamoji poliomieliito
- Tymų, epideminio parotito (kiaulytės), raudonukės
- Tuberkuliozės
- Vėjaraupių
- Intranazalinė (skiriama pro nosį) gripo
- Geltonosios karštinės

4 lentelė. Skiepų sergant PID rekomendacijos [27, 28]

PID grupė	Nerekomenduojamos vakcinos	Bendrosios rekomendacijos
T limfocitų stoka ir (ar) funkcijos sutrikimas (pvz., sunkus mišrus PID)	<ul style="list-style-type: none"> • Visos gyvosios vakcinos • Tuberkuliozės • Geriamoji poliomieliito • Rotaviruso (esant sunkiam mišriam PID ir naujagimiams, kurių šeimoje yra sergančių šia liga) 	Naudoti leidžiamąją neaktyvią poliomieliito vakciną, o ne geriamąją poliomieliito vakciną.
B limfocitų, antikūnų nepakankamumas (pvz., įprastinis kintamasis PID)	<ul style="list-style-type: none"> • Geltonosios karštinės • Geriamoji poliomieliito 	Visos „vaikiškos“ vakcinos gali būti skiriamos pagal įprastines rekomendacijas (B tipo <i>Haemophilus influenza</i> , kokliušo, stabligės, difterijos, leidžiamoji neaktyvi poliomieliito, meningokokinė, tymų, epideminio parotito, raudonukės). Naudoti leidžiamąją neaktyvią poliomieliito vakciną, o ne geriamąją. Konjuguota pneumokokinė vakcina skiriama iki 2 m., nuo 2 m. – polisacharidinė vakcina. Neaktyvi gripo viruso vakcina skiriama kasmet nuo 6 mėn. amžiaus. Tuberkuliozės vakcina – pagal skiepų kalendorių.
Komplemento komponentų stoka	–	Dauguma specialistų rekomenduoja papildomą vakcinaciją B tipo <i>Haemophilus influenza</i> , pneumokoko, meningokoko vakcinomis.
Fagocitozės sutrikimas	<ul style="list-style-type: none"> • Tuberkuliozės • Gyvoji <i>Salmonella typhi</i> vakcina 	Visos kitos vakcinos, įskaitant geriamąsias gyvasias, gali būti skiriamos.

PID – pirminis imunodeficitas.

vengti artimo fizinio kontakto su asmenimis, paskiepytais geria-
mąja poliomielioto vakcina [28]. Šių priemonių taikyti nereikia,
jei pacientai gauna pakaitinį gydymą imunoglobulinu ir yra pa-
laikomas pakankamas IgG kiekis kraujyje.
Skiepų rekomendacijos pacientams, sergantiems įvairių grupių
PID, pateiktos 4 lentelėje [27, 28].

APIBENDRINIMAS

Pirminis imunodeficitas (PID) yra įgimtas imuninės sistemos
komponento (-ų) pokytis, pasireiškiantis imuninio atsako ne-
pakankamumu. PID klasifikuojamas į grupes, pagal tai, kuri
imuninė grandis yra pažeista. Dažniausias PID yra B limfocitų
ir antikūnų stoka. Pacientai, sergantys PID, dažnai serga įvai-
riomis infekcinėmis ligomis. Šios ligos dažnai būna sunkios
eigos, užsitęsios, gydymui pririekia ilgo kurso antibiotikų,
vaistų nuo virusų ar grybelių. Ligoniai, sergantys PID, labiau
nei kiti asmenys yra linkę sirgti onkologinėmis ir autoimuninė-
mis ligomis. Išimtis – įgimta C1 esterazės inhibitoriaus stoka,
kuri pasireiškia angioedema. Išskiriama 10 požymių, iš kurių
esant bent dviem, reikėtų pagalvoti apie PID ir pacientą siūsti
alergologo ir klinikinio imunologo konsultacijos. Pagal infekcijų
pobūdį galima įtarti, kuri imuninės sistemos grandis yra pažeista.
Esant antikūnų stokai, kartojasi bakterinės infekcijos, ląsteliniam
imunodeficitui – virusinės, grybelinės, pirmuonių sukeltos in-
fekcijos. PID diagnozuojamas atlikus kraujo tyrimus: limfocitų
fenotipavimą, imuno globulinų kiekio, komplemento sistemos
komponentų kiekio ir funkcijos tyrimus, įvertinus fagocitų ak-
tyvumą. PID gydymas priklauso nuo jo tipo. Esant B limfocitų
ir antikūnų stokai, veiksmingas pakaitinis gydymas imunoglobu-
linais (IVIG arba SCIG). Pagrindinis gydymo tikslas – infekcijų
kontrolė. Kaulų čiulpų transplantacija atliekama sergant sunkiu
mišriu imunodeficitu bei su T limfocitais susijusiu imunodefici-
tu, o šviežiai šaldytos plazmos arba komplemento komponentų
(pvz., C1 estrazės inhibitorius) skiriama esant komplemento
komponentų stokai.

Moksliniai tyrimai rodo, kad tiek vaikų, tiek suaugusiųjų, ser-
gančių PID, gyvenimo kokybė ir psichologinė būklė yra blogesnė
nei sveikų asmenų bei tų, kurie serga kitomis lėtinėmis ligomis.
Gyvenimo kokybei gerinti reikia laiku skirti ne tik efektyvų, bet
ir pacientui priimtina gydymo būdą, suteikti informacijos apie
ligą ir patarti, kaip elgtis kasdieniame gyvenime, kad būtų užti-
krinta kuo geresnė gyvenimo kokybė ir maksimaliai sumažinta
infekcijų rizika.

PATIENTS WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCY MAINTENANCE

Laura Tamašauskienė, Brigita Šitkauskienė
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY
AND IMMUNOLOGY LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: primary immunodeficiency (PID), management, treatment, vaccination.

Summary: Primary immunodeficiency (PID) is defect of one or more components of immune system. This disease belongs to rare diseases. The main sign of PID is frequent, severe and long-lasting infections. Type of infection and course as well as prognosis of disease depends on the components of immune system which are affected. It is necessary to diagnose and treat PID as soon as possible. Patients and doctors need more information about warning signs of PID and management of patients with this disease (vaccines, travel, work, physical activities, etc.). The aim of this article is to review classification, warning signs, diagnosis and treatment of PID and management of these patients.

LITERATŪRA

- Šitkauskienė B. Imunodeficitai. Kaunas: KMU, 2006.
- Orphanet. About rare diseases. Available from URL: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=EN [last accessed 2016-03-15].
- Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL, Abel L. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol.* 2013;33(1):1-7.
- European Society for Immunodeficiencies. Available from URL: <http://esid.org/> [last accessed 2016-03-15].
- Gathmann B, Binder N, Ehl S, Kindle G; ESID Registry Working Party. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. *Clin Exp Immunol.* 2012;167(3):479-91.
- Jiang F, Torgerson TR, Ayars AG. Health-related quality of life in patients with primary immunodeficiency disease. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2015;11:27.
- Kuburovic NB, Pasic S, Susic G, Stevanovic D, Kuburovic V, Zdravkovic S, Janicijevic Petrovic M, Pekmezovic T. Health-related quality of life, anxiety, and depressive symptoms in children with primary immunodeficiencies. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:323-30.
- Jeffrey Modell Foundation. Educational materials. 10 warnings signs. <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs> [last accessed 2016-03-15].
- Liszewski MK et al. Inherited disorders of the complement system. UpToDate. This topic last updated: Jul 17, 2015.
- Pettigrew HD, et al. Clinical significance of complement deficiencies. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173:108-23.
- Brodzki N. Immune responses following meningococcal serogroups A, C, Y and W polysaccharide vaccination in C2-deficient persons: evidence for increased levels of serum bactericidal antibodies. *Vaccine.* 2015;33(15):1839-45.
- Spickett G. Oxford handbook of clinical immunology and allergology. Oxford university press 2013.
- UpToDate. Bonilla FA. Primary humoral immunodeficiencies: An overview. Available from URL: http://www.uptodate.com.ezproxy.dbases.lsmuni.lt:2048/contents/primary-humoral-immunodeficiencies-an-overview?source=search_result&search=primary+immunodeficiency&selectedTitle=2~148 [last accessed 2016-03-15].
- Craig T, et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J.* 2012;5(12):182-99.
- Cicardi M, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* 2014;69(5):602-16.
- UpToDate. Bonilla FA, Stiehm ER. Laboratory evaluation of the immune system. Available from URL: http://www.uptodate.com.ezproxy.dbases.lsmuni.lt:2048/contents/laboratory-evaluation-of-the-immune-system?source=search_result&search=T+cell+primary+immunodeficiency&selectedTitle=8~150 [last accessed 2016-03-15].
- Costabile M. Measuring the 50% haemolytic complement (CH50) activity of serum. *J Vis Exp.* 2010 Mar 29;(37). pii: 1923. doi: 10.3791/1923.
- Kirschfink M. Modern complement analysis. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003;10(6):982-9.
- UpToDate. Bonilla FA. Medical management of immunodeficiency. Available from URL: http://www.uptodate.com.ezproxy.dbases.lsmuni.lt:2048/contents/medical-management-of-immunodeficiency?source=search_result&search=primary+immune+deficiency+treatment&selectedTitle=2~148 [last accessed 2016-03-15].
- Lingman-Framme J, Fasth A. Subcutaneous immunoglobulin for primary and secondary immunodeficiencies: an evidence-based re-view. *Drugs.* 2013;73(12):1307-19.
- Shapiro RS. Why I, use subcutaneous immunoglobulin (SCIG). *J Clin Immunol.* 2013;33 Suppl 2:S95-8.
- Torgerson TR. Overview of routes of IgG administration. *J Clin Immunol.* 2013;33 Suppl 2:S87-9.
- Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta analysis. *J Clin Immunol.* 2012;32(6):1180-92.
- Slatter MA, Cant AJ. Hematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiency diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1238:122-31.
- López-Pérez P, Miranda-Navales G, Segura-Méndez NH, Del Rivero-Hernández L, Cambray-Gutiérrez C, Chávez-García A. Study of quality of life in adults with common variable immunodeficiency by using the Questionnaire SF-36. *Rev Alerg Mex.* 2014;61(2):52-8.
- Titman P, Allwood Z, Gilmour C, Malcolmson C, Duran-Persson C, Cale C, Davies G, Gaspar H, Jones A. Quality of life in children with primary antibody deficiency. *J Clin Immunol.* 2014;34(7):844-52.
- Chapel H, Prevot J, Gaspar HB, Español T, Bonilla FA, Solis L, Drabwell J; Editorial Board for Working Party on Principles of Care at IPOPI. Primary immune deficiencies - principles of care. *Front Immunol.* 2014;5:627.
- Shearer WT, Fleischer TA, For the Medical Advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:961-6.

Taikinių terapija – efektyviausias plaučių vėžio gydymo būdas



Marius Žemaitis

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Plaučių vėžys – viena labiausiai paplitusių ir didžiausią mirtingumą sąlygojančių onkologinių ligų. Pasaulyje naujų plaučių vėžio atvejų skaičius artėja prie 2 mln. Vėžio registro duomenimis, kasmet Lietuvoje plaučių vėžiu susergera apie pusantro tūkstančio žmonių, iš jų penkerius metus išgyvena tik 9,2 proc. moterų ir 8 proc. vyrų [1, 2]. Nepaisant šiuolaikinių diagnostikos metodų, plaučių vėžys nustatomas toli pažengęs, ir vienintelis gydymo būdas tėra sisteminis gydymas vaistais. Nors citotoksinė (nepageidaujama, neretai gyvybei grėsminga, poveikį sukelianti) chemoterapija pailgina plaučių vėžiu sergančių ligonių gyvenimo trukmę ir pagerina gyvenimo kokybę, daugelis mokslininkų ir tyrėjų pripažįsta, kad chemoterapija yra pasiekusi savo galimybių ribas: didžiausias atsako į gydymą dažnumas – 25–35 proc., o išgyvenamumo mediana – 8–10 mėnesių [3].

ĮVADAS

Pastaraisiais metais onkologinių ligų, iš jų ir plaučių vėžio, gydymo metodai, pritaikant molekulinės biologijos ir genetikos mokslo laimėjimus, sparčiai tobulėja. Vis svarbesnis vaidmuo kasdienėje klinikinėje praktikoje tenka taikinių terapijai bei individualizuotam gydymui: esant epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) geno mutacijai ar anaplatinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės (ALK) geno translokacijai skiriama tirozino kinazės inhibitorių bei slopinama angiogenezė. Plaučių vėžio imunoterapija imunokontrolės taškų inhibitoriais, siekiant aktyvinti organizmo imunines ląsteles kovoti su vėžinėmis, – naujas gydymo būdas, ženkliai prailginantis plaučių vėžiu sergančiųjų gyvenimo trukmę lyginant su įprastine chemoterapija. Šiai dienai jau registruoti pirmieji imunoterapijos vaistai plaučių vėžiui gydyti.

Lietuvoje nuo 2011 metų EGFR tirozino kinazės inhibitorių gefitinibą, o vėliau ir erlotinibą įtraukus į Plaučių vėžio ambulatorinio gydymo, kurio išlaidos kompensuojamos iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto,

tvarkos aprašą, sukaupia pakankamai klinikinės patirties gydant plaučių vėžį EGFR tirozino kinazės inhibitoriais.

EGFR yra žmogaus epidermio augimo veiksnio receptorių (angl. *human epidermal growth factor receptor*, HER/ErbB) šeimos receptorinė tirozino kinazė. Jos padidėjęs aktyvumas nustatomas esant įvairiems navikams, taip pat nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui (NSLPV). Padidėjęs EGFR aktyvumas dėl EGFR geno didesnės raiškos, amplifikacijos, aktyvinančių mutacijų ar ligandų didesnės raiškos yra susijęs su kancerogenezės procesais. Kai kurie NSLPV navikai turi aktyvinančias EGFR geno mutacijas, kurios sukelia EGFR baltymų struktūros pokyčius, didinančius EGFR aktyvumą. EGFR tirozino kinazę galima slopinti tirozino kinazės inhibitoriais.

GEFITINIBAS – PIRMASIS TAIKINIŲ TERAPIJOS VAISTAS PLAUČIŲ VĖŽIUI GYDYTI

Gefitinibas (Iressa) yra geriamasis selektyvus EGFR tirozino kinazės inhibitorius, blokuojantis autofosforilinimo



Naujas gydymo būdas, ženkliai
prailginantis plaučių vėžiu
sergančiųjų gyvenimo trukmę,
lyginant su įprastine chemoterapija

mechanizmą bei ląstelės signalo perdavimą ir veiksmingai gydantis navikus, kurie turi EGFR tirozino kinazės domeną aktyvinančių mutacijų. Gefitinibas – pirmasis taikinių terapijos vaistas, patvirtintas ES NSLPV gydyti.

II fazės klinikiniai tyrimais buvo nustatyta, kad bendroje NSLPV ligonių populiacijoje, kai liga progresavo po pirmos arba antros eilės chemoterapijos, 42–54 proc. atvejų gydymas gefitinibu ligą sustabdė, o simptomų kontrolę palaikė 35–43 proc. atvejų [4, 5]. Tačiau III fazės klinikinių tyrimų rezultatai bendroje NSLPV ligonių populiacijoje netikėtai buvo neigiami: tirozino kinazės inhibitoriai, derinami su chemoterapija, nepailgino ligonių gyvenimo trukmės [6, 7].

Kodėl gauti tokie prieštaringi rezultatai, tuo metu nebuvo žinoma. Prieš minėtus klinikinius tyrimus tam tikrai daliai ligonių (sergantiems bronchoalveoliniu plaučių vėžiu, nerūkantiems ir moterims) tirozino kinazės inhibitoriai kliniškai buvo veiksmingesni nei kitiems ligoniams. Šie faktai leido priėti prie išvados, kad egzistuoja molekuliniai jautrumo tirozino kinazės inhibitoriams mechanizmai. Tai patvirtinta 2004 metais, kai nepriklausomai vienas nuo kito T. J. Lynch ir bendr. ir J. G. Paez ir bendr. nustatė, kad aktyvinančios geno EGFR mutacijos siejasi su NSLPV ligonių atsaku į gefitinibą. T. J. Lynch tyrime iš devynių ligonių, turėjusių geno EGFR mutacijų, aštuoniems, o J. G. Paez visiems penkiems tirtiesiems nustatytas atsakas į gydymą gefitinibu. Tačiau atitinkamai nė vienas iš septynių ir keturių šių tyrimų dalyvių, kuriems geno EGFR mutacijų nerasta, klinikinio efekto nebuvo [8, 9].

Išsiaiškinta, kad navikiniame audinyje aktyvinančių EGFR geno mutacijų nustatoma 10–50 proc. (10–15 proc. europiečių, apie 30–50 proc. azijiečių) pacientų, sergančių NSLPV.

Nuo tada duomenų apie EGFR tirozino kinazės inhibitorių veiksmingumą gydant NSLPV ligonius, kurių navikiniame plaučių audinyje nustatytos EGFR geno mutacijos, gauta atlikus keletą III fazės klinikinių tyrimų.

**GEFITINIBO VEIKSMINGUMAS ESANT
AKTYVINANČIOMS EGFR GENO MUTACIJOMS**

Į IPASS (angl. *Iressa Pan-Asia Study*), pirmąjį III fazės klinikinį atsitiktinių imčių tyrimą, atrinkta 1217 pacientų remiantis klinikiniais atrankos kriterijais, leidžiančiais numatyti EGFR tirozino kinazės veiksmingumą (azijiečiai, nerūkantys ar anksčiau rūkę minimaliai, sergantys plaučių

adenokarcinoma). Jie atsitiktinai paskirti į gefitinibo ar chemoterapijos (karboplatina ir paklitakseliu) grupę. Gydant gefitinibu, vienu metų išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo reikšmingai didesnis (24,9 proc.), lyginant su ligoniais, kurie buvo gydyti chemoterapija (6,7 proc.). Ištyrus navikinį audinį, aktyvinančios EGFR geno mutacijos buvo nustatytos 59,7 proc. tiriamųjų. Grupėje ligonių, kuriems, radus aktyvinančią EGFR geno mutaciją, buvo skirtas gydymas gefitinibu, nustatytas reikšmingai didesnis atsako į gydymą dažnumas (71,2 proc.) ir ilgesnis laikotarpis be ligos progresavimo (9,5 mėn.), lyginant su pacientais, kurie gydyti chemoterapija (atitinkamai 47,3 proc. ir 6,3 mėn.). Nesant aktyvinančių EGFR geno mutacijų, chemoterapija buvo veiksmingesnė už gefitinibą. Bendrojo išgyvenamumo rezultatai viršijo lūkesčius: ligonių gyvenimo trukmė pailgėjo net iki trijų kartų, lyginant su istoriniais duomenimis (22 mėn., palyginti su 8–10 mėn. standartinės chemoterapijos). Gefitinibas reikšmingiau pagerino ligonių gyvenimo kokybę bei sąlygojo mažiau nepageidaujamų reiškinių [10].

IPASS klinikinio tyrimo rezultatai iš esmės pakeitė plaučių vėžio gydymo standartus – įrodyta, kad, esant aktyvinančioms EGFR geno mutacijoms, gydymas EGFR tirozino kinazės inhibitoriais yra reikšmingai efektyvesnis nei standartinė chemoterapija, ir pacientų atranka gydymui turi būti grįsta ne klinikiniais, o molekuliniais genetiniais kriterijais. Remiantis šiuo klinikiniu tyrimu, nuo 2009 metų gefitinibas buvo rekomenduotas ir patvirtintas kaip pirmos eilės vaistas nustačius aktyvinančią EGFR geno mutaciją sergant NSLPV.

Vėlesni III fazės klinikiniai tyrimai buvo atlikti su ligoniais, kuriems nustatytos aktyvinančios EGFR geno mutacijos. Bendras atsako į gydymą dažnumas (62,1–84,6 proc.), išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana (8,0–10,8 mėn.) bei gyvenimo kokybės pagerėjimas buvo reikšmingai didesni gefitinibo grupėje, palyginti su chemoterapija (atitinkamai 30,7–37,5 proc. ir 5,4–6,6 mėn.). Bendro išgyvenamumo mediana siekė net iki 38,8 mėnesių. Gydymas gefitinibu šiuose III fazės klinikiniuose tyrimuose buvo gerai toleruojamas, o nepageidaujamas poveikis reikšmingai retesnis nei standartinės chemoterapijos grupėje. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai buvo išbėrimas – iki 66 proc. (tačiau tik 3 proc. ≥ 3 laipsnio) bei viduriavimas – iki 47 proc. (tačiau tik 4 proc. ≥ 3 laipsnio) [11–13].

Kadangi dauguma klinikinių tyrimų buvo vykdomi azijiečių populiacijoje, 2013 metais pristatytas IV fazės klinikinis tyrimas, skirtas gefitinibo veiksmingumui ir saugumui esant aktyvinančiai EGFR geno mutacijai įvertinti baltųjų rasės populiacijoje. Į tyrimą įtraukti vyresni nei 18 metų IIIA–IV stadijos NSLPV sergantys ligoniai, 0–2 balų funkcinės būklės pagal ECOG, kuriems nustatyta aktyvinanti EGFR geno mutacija. Kaip pirmos eilės vaistą tiriamiesiems skirtas geriamasis gefitinibas – po 250 mg 1 kartą per dieną. Pagrindinė vertinamoji baigtis – atsakas į gydymą. Antrinės baigtys: ligos kontrolės dažnumas, išgyvenamumas be ligos progresavimo, bendras išgyvenamumas, saugumas. Iš 1 060 atrankoje dalyvavusių tiriamųjų

aktyvinančios EGFR mutacijos nustatytos 108-iems, 106 pacientai įtraukti į tyrimą. Tiriamųjų charakteristikos: vidutinis amžius – 65 metai, 70,8 proc. moterų, 92,5 proc. IV stadijos, geros funkcinės būklės (tik 6,6 proc. 2 balai pagal ECOG), 94,4 nerūkantys ar metę rūkyti, delecija 19 egzone – 65,1 proc., mutacija 21 egzone – 31,1 proc. Rezultatai: bendras atsako dažnumas – 69,8 proc., ligos kontrolės dažnumas – 90,6 proc., išgyvenamumas be ligos progresavimo (mediana – 9,7 mėn., 12 mėn. – 38,5 proc.), bendras išgyvenamumas (mediana – 19,2 mėn., 12 mėn. – 70,4 proc.). Dažniausiai pasitaikę nepageidaujami reiškiniai: išbėrimas – 44,9 proc. (0 proc. ≥ III laipsnio), viduriavimas – 30,8 proc. (3,7 proc. ≥ III laipsnio) [14].

GYDYMAS EGFR TIROZINO KINAZĖS INHIBITORIAIS LIETUVOJE

2012 metais paskelbti rezultatai pirmojo ir vienintelio Lietuvoje atlikto tyrimo, skirto įvertinti EGFR geno mutacijų dažnumą ir gydymo EGFR tirozino kinazės inhibitoriais efektyvumą sergant NSLPV. EGFR mutacijos buvo nustatytos 9,71 proc. tiriamųjų (10 iš 103), dažniau moterims ir nerūkantiems asmenims. Esant aktyvinančioms EGFR geno mutacijoms, reikšmingai didesnis atsako dažnumas (85,7 proc.) bei ilgesnis laikotarpis be ligos progresavimo (mediana nepasiekta) buvo grupėje pacientų, gydytų EGFR tirozino kinazės inhibitoriais, palyginti su gydytais chemoterapija (atitinkamai 32,9 proc. ir 5,6 mėn.) [15]. 2013–2014 metais paskelbti rezultatai tyrimų, kuriuose pirmą kartą apžvelgtas EGFR geno mutacijų dažnumas Europos šalių klinikinėje praktikoje, įtraukiant į analizę ir Lietuvos mokslininkų duomenis. Šių tyrimų duomenimis, EGFR mutacijų dažnumas Europoje svyruoja nuo 4,5 iki 37 proc., vidutiniškai – 13,8 proc. [16, 17].

Atnaujintais 2014 metų Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikų duomenimis, EGFR geno mutacijų dažnumas tiriant nesmulkiųjų ir ne plokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančius ligonius yra 15,8 proc. Gydant šiuos pacientus EGFR tirozino kinazės inhibitoriais, jų išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo reikšmingai ilgesnė nei gydytų standartine chemoterapija (13,6 mėn. ir 5,6 mėn.), o kai kurių pacientų siekė net 21,2 mėnesius (nepublikuoti duomenys).

Įvertinus EGFR tirozino kinazės efektyvumą, rekomenduojama dėl EGFR geno mutacijų ištirti ligonius, sergančius lokaliai išplitusiu (kai negalimas lokalus radikalus gydymas) ar metastaziniu NSLPV, kai numatomas gydymas EGFR tirozino kinazės inhibitoriais. Pacientų atranka molekuliniais tyrimams priklauso nuo plaučių vėžio histologinio tipo ir atliktos procedūros. Radikaliai rezekavus plaučių naviką operacijos metu rekomenduojama tirti adenokarcinoma ar adenokarcinomos komponentą turinčiu naviku (pvz., adenoskvamozine karcinoma) sergančius ligonius, o plokščiųjų ląstelių karcinoma, smulkiųjų ląstelių karcinoma ar didelių ląstelių karcinoma sergančius ligonius tirti nerekomenduojama.

Smulkiųjų biopsijų metu rekomenduojama tirti adenokarcinoma ar adenokarcinomos komponentą turinčiu naviku sergančius ligonius. Jei smulkiųjų biopsijų metu nustatoma plokščiųjų ląstelių karcinoma, didelių ląstelių karcinoma, nesmulkiųjų ląstelių karcinoma ar smulkiųjų ląstelių karcinoma, rekomenduojama tirti ligonius dėl EGFR mutacijų tais atvejais, kai papildomais imunohistocheminiais tyrimais nustatoma adenokarcinomos komponentui būdingų imunohistocheminių požymių ar lieka nesmulkiųjų ląstelių karcinomos nepatikslintos kitaip diagnozė. Kai nepakanka tiriamosios medžiagos papildomiems imunohistocheminiams tyrimams ir nėra galimybės pakartoti biopsijos, dėl EGFR geno mutacijų konsiliumo sprendimu galima tirti ligonius, sergančius plokščiųjų ląstelių karcinoma, didelių ląstelių karcinoma, nesmulkiųjų ląstelių plaučių karcinoma, neklasifikuojama kitaip, ar smulkiųjų ląstelių karcinoma, jei negalima paneigti adenokarcinomos komponento ir yra klinikinių predikcinių tirozino kinazės inhibitorių veiksmingumo veiksmių (jaunas amžius, nerūkę ar buvę lengvi rūkoriai, per metus surūkydavę mažiau nei 15 cigarečių pakelių) [18].

ATSPARUMO IŠSIVYSTYMAS GYDANT PIRMOS KARTOS EGFR TIROZINO KINAZĖS INHIBITORIAIS

Nepaisant ženklaus klinikinio efektyvumo, daugumai plaučių vėžiu sergančiųjų, gydomų pirmos kartos EGFR tirozino kinazės inhibitoriais, liga pradeda progresuoti po 1–2 metų. Atlikę pakartotines biopsijas mokslininkai nustatė keletą molekulinį pažaidų, atsakingų už atsparumo išsivystymą (MET amplifikaciją, HER2 amplifikaciją, transformaciją į smulkiųjų ląstelių plaučių vėžį, mezenchiminę epitelinę transformaciją ir kt.), iš kurių dažniausias (nustatomas per 60 proc. atvejų) yra naujos mutacijos T790M EGFR gene atsiradimas [19]. Atsiradus šiai naujai mutacijai pakinta EGFR tirozino kinazės domenai ir pirmos kartos EGFR tirozino kinazės inhibitoriai nebegali efektyviai jungtis ir slopinti šio receptoriaus veiklos [20].

Vienas iš būdų, bandant įveikti šį atsparumo mechanizmą, buvo antros kartos EGFR tirozino kinazių (afatinibo, dakomitinibo), pasižyminčių negrįžtamu platesnio spektro ErbB šeimos receptorių slopinimu, įvedimas į klinikinę praktiką. Ir nors antros kartos EGFR tirozino kinazės inhibitoriai buvo veiksmingi eksperimentiniuose ikiklinikuose tyrimuose bei gydant pirmos eilės plaučių vėžį, jų efektyvumas gydant atsparų plaučių vėžį su nustatyta EGFR T790M mutacija buvo saikingas (atsako dažnis mažiau nei 10 proc., išgyvenamumas be ligos progresavimo – mažiau nei 4 mėnesiai) [21]. Pagrindinė to priežastis ta, kad plaučių vėžiu sergančiųjų kliniškai toleruojama antros kartos EGFR tirozino kinazės inhibitorių dozė (kurią apibūdina nemutuoto EGFR slopinimas) buvo nepakankama atsparumo mutacijai T790M EGFR gene nuslopinti.

OSIMERTINIBAS – TREČIOS KARTOS EGFR TIROZINO KINAZĖS INHIBITORIUS

Osimertinibui (*Tagrisso*, AZD9291) būdingas selektyvus negrįžtamas poveikis tiek aktyvinančioms, tiek atsparioms EGFR geno mutacijoms (tarp jų T790M), bet jis praktiškai neblokuoja nemutavusių, vadinamojo laukinio tipo, EGFR geno receptorių, todėl nesukelia nepageidaujamo poveikio, būdingo pirmos ir antros kartos EGFR tirozino kinazės inhibitoriams (bėrimų, viduriavimo ir kt.).

Osimertinibas esant reikšmingam klinikiniam efektui buvo pagreintai registruotas JAV ir Europos atsakingų įstaigų lokaliai progresavusio ir metastazavusio EGFR mutacijai T790M teigiamo NSLPV gydymui remiantis I ir II fazės klinikinių tyrimų rezultatais. Į šiuos klinikinius tyrimus įtraukti pacientai, kuriems plaučių vėžys progresavo gydant tirozino kinazės inhibitoriais ir kuriems nustatyta atspari EGFR T790M mutacija navikiniame audinyje. Šių klinikinių tyrimų duomenimis, stebėtas atsako dažnis 61–71 proc., ligos kontrolės dažnis 90–95 proc., atsako trukmė 7,8–12,4 mėn., išgyvenamumas be ligos progreso – 8,6–13,5 mėn. Gydymas osimertinibu (*Tagrisso*) kliniškai gerai toleruojamas, nes III–IV laipsnio nepageidaujamų poveikių pasitaikė tik nuo 0 iki 1,2 proc. tiriamųjų [22, 23]. Atsparią EGFR mutaciją T790M galima nustatyti tiek navikiniame plaučių audinyje, tiek ligonių kraujo plazmoje. Pastarasis metodas ypač naudingas, nes plaučių vėžiui progresuojant ne visais atvejais yra įmanomos pakartotinės biopsijos.

APIBENDRINIMAS

Taikinių terapija – tai kokybiškai naujas plaučių vėžio gydymo standartas, pailginantis plaučių vėžiu sergančių ligonių gyvenimo trukmę ir pagerinantis gyvenimo kokybę. Gefitinibas, pirmos kartos EGFR tirozino kinazės inhibitorius, yra efektyvus ir saugus pirmos eilės vaistas NSLPV gydyti ligoniams, kuriems nustatytos aktyvinančios EGFR geno mutacijos. Osimertinibas – kitas veiksmingas ir ypač gerai toleruojamas gydymo būdas gydant atsparų EGFR tirozino kinazės inhibitoriams plaučių vėžį.

967.770,011/04/16/LT Publikaciją remia UAB „AstraZeneca Lietuva“.

LITERATŪRA

1. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30.
2. Lietuvos Vėžio Registras. Pasiiekta www.is.lt/cancer_reg
3. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-98.
4. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomised trial. *JAMA*. 2003; 290(16): 2149-58.
5. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:2237-2246.
6. Herbst RS, Giaccone G, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced nonsmall-cell lung cancer: a phase III trial – INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004; 22:777-784.
7. Herbst RS, Giaccone G, Shiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced nonsmall-cell lung cancer: a phase III trial – INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004; 22:785-794.
8. Lynch TJ, Bell DW, Sordell R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2129-2139.
9. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004; 304: 1497-1500.
10. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarci-

11. Han JY, Park K, Kim SW, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent Iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 1122-1128.
12. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11: 121-128.
13. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010; 362: 2380-2388.
14. Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, et al. Efficacy, safety and tolerability results from a Phase IV, open-label, single-arm, study of first-line gefitinib in Caucasian patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. *European Multidisciplinary Conference in Thoracic Oncology (EMCTO)* 2013.
15. Vaguliene N, Žemaitis M, Šarausakas V, et al. The role of mutation status of the epidermal growth factor receptor gene in advanced non-small cell lung cancer. *Medicina (Kaunas)* 2012; 48(4):175-81.
16. Szumera-Ciekievicz A, Olszewski WT, Tysarowski A, et al. EGFR mutation testing on cytological and histological samples in non-small cell lung cancer: a Polish, single institution study and systematic review of European incidence. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6(12):2800-2812.
17. Hantson I, Dooms Ch, Verbeken E, et al. Performance of standard procedures in detection of EGFR mutations in daily practice in advanced NSCLC patients selected according to the ESMO guideline: a large Caucasian cohort study. *Translational Respiratory Medicine* 2014, 2:9.
18. Žemaitis M. (redaktorius). Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Kaunas 2013; 67 psl.
19. Yu HE, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of Tumor Specimens at the Time of Acquired Resistance to EGFR-TKI Therapy in 155 Patients with EGFR-Mutant Lung Cancers. *Clin Cancer Res* 2013, 19 (8): 2240-2247.
20. Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 2070-2075.
21. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 528-538.
22. Jänne PA, Ahn M, Kim D, et al. A phase I study of AZD9291 in patients with EGFR-TKiresistant advanced NSCLC – updated progression-free survival and duration of response data. Presented at: European Lung Cancer Conference; April 15-18, 2015; Geneva, Switzerland. Abstract LBA3.
23. Janne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 1689-1699.

Pirfenidono veiksmingumas ir saugumas gydant idiopatinę plaučių fibrozę

Laima Blažytė, Kęstutis Malakauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: idiopatinė plaučių fibrozė, pirfenidonas, veiksmingumas, saugumas.

Santrauka. Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF) – tai specifinė lėtinė neaiškios kilmės ir progresuojančios fibrozinės idiopatinės intersticinės pneumonijos forma. IPF pasireiškia progresuojančiu dusuliu, prastėjančia plaučių funkcija ir siejama su bloga prognoze. Pirfenidonas yra geriamasis antifibrozinis vaistas, padedantis stabdyti plaučių funkcijos prastėjimą ir taip lėtinantis idiopatinės plaučių fibrozės progresavimą. Išsamios studijos ir tyrimai įrodė, kad ilgalaikis gydymas pirfenidonu yra saugus, veiksmingas ir puikiai toleruojamas pacientų, sergančių IPF.

Idiopatinė plaučių fibrozė – tai neaiškios kilmės specifinė lėtinė progresuojančios fibrozinės idiopatinės intersticinės pneumonijos forma. Ši liga pasireiškia suaugusiesiems ir pažeidžia tik plaučius. Idiopatinė plaučių fibrozė pasireiškia progresuojančiu dusuliu, prastėjančia plaučių funkcija ir siejama su bloga prognoze. Sergant idiopatine plaučių fibroze, nustatomi įprastinės intersticinės pneumonijos radiologiniai ir (ar) histologiniai požymiai [1].

Remiantis Europos idiopatinės plaučių fibrozės registru, vyrų sergamumas yra 20,2 iš 100 tūkst. gyventojų, moterų – 13,2 iš 100 tūkst. Idiopatinė plaučių fibrozė sudaro 20–30 proc. visų idiopatinės intersticinės pneumonijos atvejų. Labai retai idiopatinė plaučių fibrozė pasireiškia jaunesniems nei 50 metų asmenims, dažniau vyrams nei moterims, būdingesnė rūkantiems nei nerūkantiems asmenims [2, 3].

DIAGNOSTIKA

Idiopatinė plaučių fibrozė turi būti įtariama vyresnio amžiaus pacientams, kurie skundžiasi neaiškios kilmės dusuliu ir neproduktyviu kosuliu. Aus-

kultuojant girdima pneumosklerozinė kreptacija. Dar būdingi būgno lazdelių formos pirštai.

Idiopatinės plaučių fibrozės diagnostika:

- kitų priežasčių, galinčių sukelti intersticinės plaučių ligas, paneigimas (pvz.: namų ir darbo aplinkos veiksniai, sisteminės jungiamojo audinio ligos ir vaistų toksinis pažeidimas);
- atlikus didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos tyrimą ir radus požymių, būdingų įprastinei intersticinei pneumonijai, patvirtinama idiopatinės plaučių fibrozės diagnozė ir nereikia chirurginės plaučių audinio biopsijos [4];
- jei atlikus didelės skiriamosios gebos kompiuterinę tomografiją, įprastinės pneumonijos vaizdas yra abejotinas, atliekama atvira plaučių audinio biopsija. Šiuo būdu idiopatinė plaučių fibrozė diagnozuojama tiksliausiai [5].

IDIOPATINĖS PLAUČIŲ FIBROZĖS GYDYMAS PIRFENIDONU

Idiopatinės plaučių fibrozės prognozė bloga, pagrindiniai gydymo

tiksiai – sulėtinti jos progresavimą ir stabilizuoti patį procesą. Šiuo metu klinikinėje praktikoje vartojami du antifibroziniai vaistai: pirfenidonas ir nintedanibas. Vis dėlto dar stinga ilgalaikių ir tęstinių klinikinių tyrimų, kuriais būtų įvertintas vaistų ilgalaikis veiksmingumas ir saugumas [6].

Pirfenidonas yra geriamasis antifibrozinis vaistas, kuris reguliuoja svarbias profibrozines ir prouždegimo citokinų kaskadas *in vitro*, mažindamas fibroblastų proliferaciją ir kolageno sintezę [7]. Tai piridono junginys, imunosupresantas, slopinantis transformuojančio augimo veiksnio beta (TGF β), skatinančio ląstelių proliferaciją ir tarpląstelinės medžiagos baltymų gamybą, sintezę. Šiais metais *British Medical Journal Open respiratory research* leidinyje publikuotas išsamus pirfenidono saugumo tyrimas pacientams, sergantiems idiopatine plaučių fibroze [8]. Klinikinis pirfenidono efektyvumas ir saugumas buvo įvertintas 3 fazės atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamuose dvigubai akluose tyrimuose [9–11]. Tai penkių klinikinių tyrimų integruota analizė. Dvi studijos iš penkių buvo atviros, kai

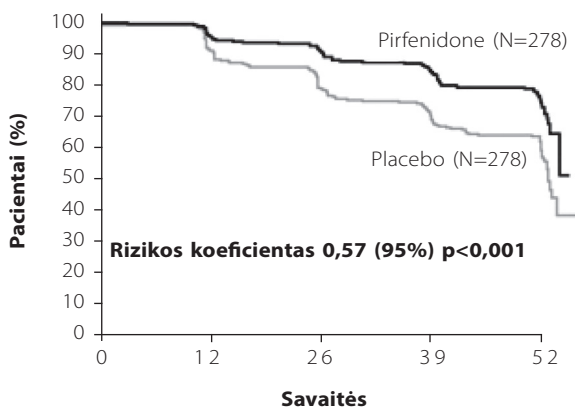
ir tyrėjas, ir tyrimo dalyviai žinojo, kokį gydymą gauna, ir kontrolinė grupė nebuvo įtraukta. Kitos trijose studijose buvo gydymo pirfenidonu su placebo grupės. Pirfenidono klinikinis saugumas ir nauda buvo grindžiami tiriant gyvybinę plaučių talpą (FVC), atliekant 6 minučių ėjimo mėginį bei stebint išgyvenamumo rodiklius.

Šioje integruotoje analizėje išnagrinėti 1 299 asmenų duomenys. Bendrą tyrimo populiaciją sudarė visi pacientai, kurie 3 fazės tyrimuose buvo atsitiktine tvarka parinkti gydyti pirfenidonu (CAPACITY (studijos 004 ir 006), ASCEND (studija 016)), ir visi pacientai, gavę bent vieną pirfenidono dozę gretutiniuose tyrimuose (studija 002 ir studija 012 (RECAP)). CAPACITY 004 tyrime pacientai atsitiktinai buvo suskirstyti į trys grupes pagal skiriamo vaisto dozę: gaunantieji pirfenidono 2403 mg dozę per dieną, pirfenidono 1197 mg per dieną ir placebo pogrupis. CAPACITY 006 ir ASCEND 016 tyrimuose, pacientai buvo suskirstyti į gaunančius pirfenidono 2403 mg dozę bei placebo pogrupį. Kitos dvi studijos buvo atviros, gydyta tik pirfenidonu (studijoje 002 pirfenidono dozė buvo 40 mg/kg per dieną ir RECAP 012 – 2403 mg). Tiriamasis vaistas buvo vartojamas geriamąja forma valgio metu, padalytas į tris lygias dozes. Įsotinamoji dozė visuose trijuose tyrimuose pasiekt per dviejų savaičių dozės titravimo periodą. 004 ir 006 studijose pacientai buvo gydomi mažiausiai 72 savaites, o 0016 studijoje – 52 savaites. Visiems atrinktiesiems buvo atliktas detalus klinikinis ištyrimas bei laboratoriniai tyrimai.

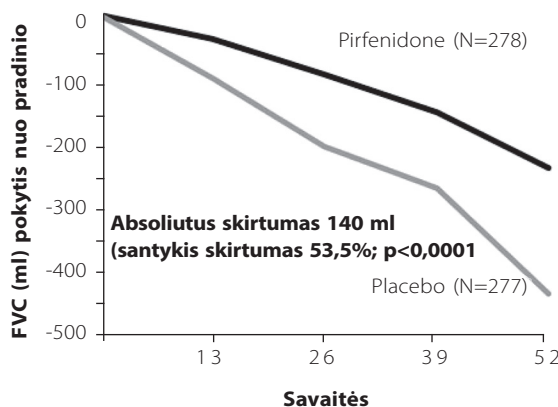
Iš 1 299 asmenų, įtrauktų į pirfenidono tyrimus, 710 pacientų gavo gydymą pirfenidonu 3 fazėje, 506 buvo placebo grupėje bei 83 asmenys dalyvavo atvirajame tyrime. Vidutinis pirfenidono vartojimo laikas – 1,7 metų

(nuo vienos savaitės iki 9,9 metų), o vidutinė kasdienė dozė – 2053,8 (±484,9) mg. 545 pacientai (42 proc.) vartojo pirfenidoną daugiau nei dvejus metus, o 325 (25 proc.) pacientai pirfenidono gavo daugiau nei ketverius metus. Dauguma pacientų (964 (74,2 proc.)), vartojo vidutinę 1800–2600 mg dozę. Beveik visiems pacientams 3 fazės tyrimuose atsirado šalutinių reakcijų. Net 495 (38,1 proc.) nebetęsė tyrimo dėl nepageidaujamo vaisto poveikio, lyginant su 91 (14,6 proc.) ir 60 (9,6 proc.) pacientų pirfenidono su placebo grupių tyrimuose.

Dažniausios šalutinės nepageidaujamos vaisto reakcijos buvo susijusios su virškinimo trakto simptomais (pykinimas (37,6 proc.), viduriavimas (28,1 proc.), dispepsija (18,4 proc.), vėmimas (15,9 proc.)) bei odos pažeidimas (išbėrimas (25 proc.)). Simptomai, susiję su kvėpavimo sistema, įskaitant kosulį bei dispneją, buvo būdingesni integruotoje grupėje nei jungtinėje placebo su pirfenidonu. Sunkios šalutinės reakcijos pasireiškė 639 (49,2 proc.) pacientams. Dažniausios iš jų buvo IPF paūmėjimas (17,5 proc.), pneumonija (7,9 proc.), kvėpavimo nepakankamumas (3,2 proc.), prieširdžių virpėjimas (2,8 proc.) ir bronchitas (2,7 proc.). Šių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimas (išskyrus prieširdžių virpėjimą), dažnesnis buvo placebo grupėje. Tiriant alanintransaminazę (ALT) ir asparagintransaminazę (AST), ilgalaikis pirfenidono vartojimas neturėjo įtakos kepenų funkcijos pablogėjimui. Kepenų fermentų kiekis viršutinę normos ribą viršijo 2,7 proc. pacientų. Tačiau jokios klinikinės išraiškos tai neturėjo, o pokyčiai buvo laikini koregavus vaisto dozę. Aminotransferazių ir (ar) plazmos bilirubino koncentracijos padidėjimas, kuris pasireiškė per 6–12 pirfenidono vartojimo mėnesių, siejamas su kitomis priežastimis. Su kepenų funkcijos sutriki-



1 pav. Pirfenidono poveikis išgyvenamumui be progresavimo



2 pav. Pirfenidono poveikis forsotai gyvybinei plaučių talpai (FVC), lyginant su placebo

King ET, Bradford ZW, Castro Bernardini S, Fagan EA et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370:2083-2092.

mu susijusios sunkios nepageidaujamos reakcijos 3 fazės tyrime pasireiškė 1 proc. pacientų.

Tyrimo metu užregistruotos 233 (17,9 proc.) pacientų mirtis, tačiau tai siejama su jų gretutinėmis ligomis.

Šios išsamios studijos rezultatai rodo, kad ilgalaikis sergančių idiopatine plaučių fibroze gydymas pirfenidonu (iki 9,9 metų) yra saugus ir puikiai toleruojamas.

Pirfenidono efektyvumas plaučių funkcijai buvo aprašytas dviejuose A. Azuma, T. Nukiwa tyrimuose, paskelbtuose *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* leidinyje 2014 m. [11, 12]. Šiose japonų mokslininkų studijose lyginati idiopatine plaučių fibroze sergantys pacientai, kurių plaučių funkcija yra vidutinio sunkumo. Į tyrimą iš viso buvo įtraukti 555 pacientai: 278 jų gavo gydymą pirfenidonu (2403 mg dozę per dieną 52 savaites), 277 – placebo. Vidutinė forsuota gyvybinė plaučių (FVC) talpa pirfenidono grupėje buvo $67,8 \pm 11,2$ proc., o placebo grupėje – $68,6 \pm 10,9$ proc.

Tyrimas atskleidė, kad pirfenidono grupėje, lyginant su placebo grupe, 43 proc. santykinai sumažėjo mirties rizika ar ligos progresavimas (prognozinė reikšmė pirfenidono grupėje – 0,57, $p < 0,001$).

Akivaizdus pirfenidono efektyvumas nustatytas atlikus 6 min. ėjimo mėginį (pailgėjo nueinamas atstumas), spirogramą (teigiamas FVC pokytis) bei su placebo lyginant paūmėjimų dažnumą (1 ir 2 pav.).

APIBENDRINIMAS

Vartojant pirfenidoną, pailgėja paciento nueinamas atstumas per 6 min., sulėtėja plaučių funkcijos blogėjimas, sumažėja idiopatinės plaučių fibrozės paūmėjimų dažnumas. Dažniausios nepageidaujamos pirfenidono reakcijos susijusios su virškinimo trakto simptomais ir odos pažeidimu, bet jos yra gerai toleruojamos. Taigi pirfenidonas – veiksmingas ir saugus vaistas, lėtinantis idiopatinės plaučių fibrozės progresavimą ir retinantis ligos paūmėjimus.

SAFETY AND EFFECTIVENESS OF PIRFENIDONE IN THE TREATMENT OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

LAIMA BLAŽYTĖ, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis; pirfenidone; safety; effectiveness.

Summary. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic condition of unknown etiology with an unfavourable outcome from progressively deteriorating respiratory function leading ultimately to death from respiratory failure. Pirfenidone is an oral antifibrotic agent that has been shown to reduce the decline in lung function in patients with IPF. The comprehensive studies have proved that long-term treatment with pirfenidone is safe and generally well tolerated for patients with IPF.

LITERATŪRA

1. American Thoracic Society; European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment: international consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646–664.
2. European Idiopathic Pulmonary Fibrosis registry. Epidemiology and natural course of IPF. [Internet] 2008; Available form: URL http://www.pulmonary-fibrosis.net/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=2&Itemid=4
3. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 150:967–972, 1994
4. Quadrelli S, Molinari L, Ciallella L, Spina JC, Sobrino E, Chertcoff J. Radiological versus histopathological diagnosis of usual interstitial pneumonia in the clinical practice: does it have any survival difference? *Respiration* 2010;79:32–37.
5. Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G, Lynch JP III, Colby TV, Travis WD, Gross BH, Kazerooni EA, Toews GB, Long Q, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:904–910
6. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Cuello C, Azuma A, Behr J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; Vol 192, Iss 2, pp e3–e19.
7. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, et al.; Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35:821–829.
8. Lancaster L, Albera C, Bradword WZ, et al.; Safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: integradet analysis of cumulative data from 5 clinical trials. *BMJ Open Resp Res* 2016; 3: e000105.
9. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377:1760–8. doi:10.1016/S0140-6736(11)60405-4
10. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083–92. doi:10.1056/NEJMoa1402582
11. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35:821–9. doi:10.1183/09031936.00005209
12. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, Taguchi Y, Nagai S, Itoh H, Ohi M, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1040–1047.

Hullo kosulio hiperjautrumo klausimynas lėtinio kosulio diagnostikoje

Laima Blažytė¹, Kristina Biekšienė¹, Raimundas Sakalauskas¹, Alyn H Morice²

¹ LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika, ² Hullo universitetas, Didžioji Britanija

Reikšminiai žodžiai: lėtinis kosulys, kosulio hiperjautrumo sindromas, klausimynas.

Santrauka. Kosulys – vienas dažniausių simptomų, dėl kurio kreipiamasi į gydytojus. Daugeliu atveju kosulį sukelia kelios grupės priežasčių. Klinikinėje praktikoje pasiūlytas terminas „kosulio hiperjautrumo sindromas“, kuris apibrėžia nepaaiškinamo kosulio priežastis ir apima akivaizdžiai skirtingas lėtinio kosulio besiskundžiančių pacientų grupes. Kadangi kosulio hiperjautrumo sindromą objektyviai įvertinti kol kas nėra priemonių, buvo sumanytas Hullo kosulio hiperjautrumo sindromo klausimynas.

Kosulys – tai dažniausia priežastis ir simptomas, dėl kurio pacientai kreipiasi į medicinos specialistus. Gydytojo kasdienėje praktikoje dažniausiai susiduriama su ūminiu kosuliu, kuris yra peršalimo pasekmė. Tačiau lėtinis kosulys iki šiol apgaubtas paslapčių šydu. Jis apibrėžiamas kaip kosulys, trunkantis ilgiau nei 8 savaites. Kosulys labai įvairiai paveikia žmonių sveikatą. Ūminio kosulio atveju sveikata sutrinka laikinai. Lėtinio kosulio poveikis sveikatos būklei gali būti nuo labai menko, kai pacientai net nesikreipia pagalbos ir nekreipia dėmesio į patiriamą simptomą, iki nepakeliamo kosulio, kuris ženkliai pablogina gyvenimo kokybę. Dažniausiai nukenčia fizinės, psichologinės ir socialinės sveikatos sritys. Pacientai, kuriems yra lėtinis kosulys, dažniausiai skundžiasi krūtinės raumenų skausmais, miego sutrikimais ir užkimimu, šlapimo nelaikymu. Gali pasireikšti ir retesni simptomai: trumpas sąmonės netekimas, sunkus streso valdymas bei vėmimas. Nedidelė dalis pacientų jaučia priešingus simptomus, susijusius su noru ir pojūčiu kosėti ar kosulį susilaikyti. Sveikatos būklės psichologiniai aspektai – tai nerimas dėl sunkių nepagydomų ligų, pavyzdžiui, vėžio ir tuberkuliozės. Kosulio įtaka socialinei gerovei, priklauso nuo individualių aplinkybių. Kosulys gali būti sunkesnių santykių, viešų vietų vengimo, trukdžių darbe, o sunkesniais atvejais – ir priverstinėmis pertraukomis darbe, pasekmė. Priežastys, dėl kurių pacientai, besiskundžiantys lėtinio kosuliu, kreipiasi į gydytojus labai įvairios,

tačiau dažniausios – jaudulys dėl sunkios ligos, aplinkinių drovėjimasis, varžymasis.

Lėtinio kosulio priežasčių yra daug. Dažniausios yra trys: gastroezofaginio reflukso liga, astma ir nutekėjimo iš viršutinių kvėpavimo takų sindromas. Tačiau yra atvejų, kai net ir nuodugnai ištyrus pacientą, labai sunku lėtinį kosulį „įrėminti“ į tam tikros ligos rėmus. Anksčiau kosulys, kai nepavykdavo nustatyti jo priežasties, buvo vadinamas idiopatinis. Tačiau pastaruoju metu vyrauja koncepcija, kad kosulys kyla dėl kvėpavimo takų aferentinių sensorinių nervų hiperjautrumo. Manoma, kad šį neuronų hiperjautrumą sąlygoja įvairūs vidiniai ir išoriniai provokuojantys veiksniai. Tad pradėtas vartoti naujas, klinikinėje praktikoje dar nesutiktas terminas „kosulio hiperjautrumo sindromas“. Kosulio hiperjautrumo sindromas (KHS) – tai klinikinis sindromas, apimantis varginantį kosulį, kurį sukelia silpni terminiai, mechaniniai ar cheminiai dirgikliai. Šis sindromas – palyginti nauja paradigma, kuri yra nepaaiškinamo kosulio priežastis ir apima akivaizdžiai skirtingas lėtinio kosulio besiskundžiančių pacientų grupes. KHS atveju pasireiškiantys simptomai apima nuolatinį kutenimo ar dirginimo jausmą gerklėje ar krūtinėje, balso užkimimą, disfoniją ar gerklų obstrukciją. Šiuos simptomus kartu su kosuliu gali provokuoti aplinkos dirgikliai, kaip antai tabako dūmai, kvapai. Hiperjautrumo patofiziologija nėra aiški, tačiau manoma, kad tai susiję su TRP (angl. *transient receptor potential*) nociceptorių disreguliacija.

Nors daugelis klausimų apie šį sindromą dar lieka neatsakyti, jį atpažinti yra itin svarbu, norint ištirti lėtiniu kosuliu besiskundžiančius pacientus. Deja, kol kas nėra objektyvių priemonių nustatyti KHS. Todėl prof. A. H. Morice su bendraautoriais sukūrė Hullo kosulio hiperjautrumo klausimyną, kuris buvo sumanytas kaip priemonė, padėsianti paaiškinti bei atskleisti pagrindinius šio sindromo sukeltus simptomus ir požymius. 2015 metais šis klausimynas buvo išverstas į lietuvių kalbą ir validuotas (lentelė). Klausimyne pateikti klinikiniai klausimai vertinami balais, kuriuos susumavus sprendžiama, ar pacientui galėtų būti KHS. Viršutinė normos riba – 13 iš 70

Lentelė. Hullo kosulio hiperjautrumo klausimynas

Kaip toliau išvardytos problemos per PASTARĄJĮ mėnesį paveikė jus?
0 – tokios problemos neturėjote, 5 – sunki, dažna problema

Užkimimas ar problemos su balsu	0	1	2	3	4	5
Atsikrenkštimas	0	1	2	3	4	5
Jausmas, kad kažkas laša iš jūsų nosies į gerklę (užnosinio lašo simptomas)	0	1	2	3	4	5
Žiaugčiojimas ar vėmimas kosulio metu	0	1	2	3	4	5
Kosulys atsigulus ar pasilenkus	0	1	2	3	4	5
Spaudimas krūtinės ląstoje ar švokštimas kosėjant	0	1	2	3	4	5
Rėmuo, nevirškinimo jausmas, padidėjęs skrandžio sulčių rūgštingumas (ar jūs vartojate rūgštingumą mažinančius vaistus? Jei taip, žymėkite 5)	0	1	2	3	4	5
Gerklės kutenimas ar kąsnio pojūtis gerklėje	0	1	2	3	4	5
Kosulys valgio metu (valgant ar tik pavalgius)	0	1	2	3	4	5
Kosulys, valgant tam tikrus maisto produktus	0	1	2	3	4	5
Kosulys ryte tik atsikėlus iš lovos	0	1	2	3	4	5
Užeinantis kosulys kalbant ar dainuojant (pavyzdžiui, kalbant telefonu)	0	1	2	3	4	5
Kosulys daugiau būdravimo metu nei užmigęs	0	1	2	3	4	5
Keistas skonis burnoje	0	1	2	3	4	5

HULL COUGH HYPERSENSITIVITY QUESTIONNAIRE IN THE DIAGNOSIS OF CHRONIC COUGH

LAIMA BLAŽYTĖ¹, KRISTINA BIEKŠIENĖ¹, RAIMUNDAS SAKALAUSKAS¹, ALYN H MORICE²
¹ DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES, ² UNIVERSITY OF HULL, UNITED KINGDOM

Keywords: chronic cough, cough hypersensitivity syndrome, questionnaire.

Summary. Cough is the most common symptom for which individuals seek medical advice. In most cases, cough is raised by various groups of causes. In clinical practice, the new term „Cough hypersensitivity syndrome“ (CHS) was proposed, which defines unaccountable cough reasons and different groups of patients with chronic cough. Whereas no objective methods to recognize cough hypersensitivity syndrome. Hull cough hypersensitivity syndrome questionnaire was created to help diagnose CHS.

LITERATŪRA

- Office of Population Censuses and Surveys. Morbidity Statistics from General Practice: 4th National Study 1991–1992. Series MB5 no. 3. London, Her Majesty's Stationery Office, 1995
- Schappert SM. Ambulatory care visits of physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1995. *Vital Health Stat* 13 1997;129:1–38.
- French CT, Irwin RS, Fletcher KE, Adams TM. Evaluation of cough-specific quality of life questionnaire. *Chest* 2002; 121:1123–1131.
- Birring SS, Prudon B, Carr AJ, Singh SJ, Morgan MDL, Pavord ID. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax* 2003; 58: 339–343.
- French CL, Irwin RS, Curley FJ, Krikorian CJ. Impact of chronic cough on quality of life. *Arch Intern Med* 1998;158:1657–1661.
- Morice A. H., Fontana G. A., Belvisi M. G., Birring S. S., Chung K. F., Dicpinigaitis P. V., et al ERS guidelines on the assessment of cough. June 2007 European Respiratory Journal.
- Morice AH. The cough hypersensitivity syndrome: a novel paradigm for understanding cough. *Lung*, 2010; 188: S87-S90.
- Morice AH, Millqvist E, Belvisi MG, Bieksiene K, Birring SS, Chung KF et al. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *Eur Respir J*. 2014; 44(5): 1132-48.
- Groneberg DA, Niimi A, Dinh QT. Increased expression of transient receptor potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004; 170: 1276-1280.
- Abdullah H, Heaney LG, Cosby SL. Rhinovirus upregulates transient receptor potential channels in a human neuronal cell line: implications for respiratory virus-induced cough reflex sensitivity. *Thorax*, 2014 69: 46-54.

„Pulmonologija, alergologija ir klinikinė imunologija – 2016“

2016 m. gegužės 05 d.

Mokslinės tezės

BRONCHŲ OBSTRUKCIJOS, IŠPROVOKUOTOS METACHOLINU IR SPECIFINIŲ ALERGENŲ, SUVOKIMAS SERGANT ALERGINE ASTMA

Laima Blažytė¹, Brigita Vaidachovičiūtė², Deimantė Hoppenot¹, Laura Tamašauskienė¹, Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė¹, Kęstutis Malakauskas¹
¹ LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika, ² LSMU MA Medicinos fakultetas

Sergantieji astma, vystantis bronchų obstrukcijai, jaučia įvairaus intensyvumo dusulį. Bronchų obstrukcijos išsivystymo mechanizmai sergant astma yra įvairūs: gali vyrauti bronchų lygiųjų raumenų susitraukimas, pogleivio paburkimas, kvėpavimo takų obturacija sekretu.

TIKSLAS – nustatyti bronchų obstrukcijos, išprovokuotos įkvėpiamu metacholinu ir specifiniu alergenu, suvokimą sergant alergine astma.

METODAI. Tiriamųjų grupę sudarė pacientai, kuriems diagnozuota alerginė astma bei nustatytas įsijautrinimas namų dulkių erkėms (*D. pteronyssinus*). Tiriamiesiems atliktas bronchų provokacinis mėginys su metacholinu bei bronchų provokacinis mėginys su namų dulkių erkių alergenu. Dusulio intensyvumas tiriamiesiems vertintas naudojant modifikuotą Borgo skalę nuo 0 iki 10 prieš provokacinius mėginius ir jų metu. Dusulio suvokimas bronchų obstrukcijos metu vertintas nustačius dusulio suvokimo intensyvumą FEV₁ sumažėjus 20 proc. (PS₂₀) taikant tiesinės interpoliacijos metodą. Apskaičiuojant tiesinės regresijos koeficientą SLOPE α buvo vertintas dusulio suvokimo kitimas priklausomai nuo FEV₁ pokyčių. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant statistinę programą SPSS 23.0. Analizei buvo naudoti Pearsono koreliacijos koeficientas ir Stjudento kriterijus. Rezultatai pateikti kaip vidurkis ± standartinis nuokrypis (SD). Duomenų skirtumas statistiškai reikšmingas, kai reikšmingumo lygmuo p < 0,05.

REZULTATAI. Ištirta 14 pacientų, kurių amžiaus vidurkis – 30,5 ± 9,2 metai. Vidutinis tiriamųjų FEV₁ – 101,7 ± 10,6 proc. Pradinis dusulio suvokimas pagal Borgo skalę balais buvo vienodas ir statistiškai reikšmingai nesiskyrė prieš atliekant bronchų provokacinius mėginius su metacholinu (0,2 ± 0,6 balų) ir su namų dulkių erkių alergenu (0,3 ± 0,5 balų) (p > 0,05). PS₂₀ reikšmės, atliekant bronchų provokacinius mėginius su metacholinu ir namų dulkių erkių alergenu, statistiškai reikšmingai tarpusavyje nesiskyrė: PS_{20me-tach} = 0,7 ± 0,4; PS_{20alerg} = 0,8 ± 0,6; p > 0,05. SLOPE α koeficientų reikšmės taip pat statistiškai reikšmingai nesiskyrė: SLOPE α_{metach}

= 0,19 ± 0,16 ir SLOPE α_{alerg} = 0,18 ± 0,16; p > 0,05.

IŠVADOS. Dusulio suvokimas nepriklauso nuo bronchų obstrukciją sukeliančio patofiziologinio mechanizmo, bet priklauso nuo plaučių funkcijos sutrikimo sunkumo.

VAIZDINĖS ANALOGIJOS SKALĖS VALIDAVIMAS PACIENTŲ, BESISKUNDŽIANČIŲ LĖTINIŲ KOSULIU, GYVENIMO KOKYBEI ĮVERTINTI

Laima Blažytė¹, Ieva Merkytė², Kristina Biekšienė¹
¹ LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika, ² LSMU MA Medicinos fakultetas

Vaizdinės analogijos skalė (VAS) naudojama įvairių simptomų intensyvumui ir poveikiui gyvenimo kokybei vertinti, tačiau kol kas trūksta duomenų, kad VAS būtų validuota ir pritaikyta naudoti pacientų, kurie skundžiasi lėtiniu kosuliu, gyvenimo kokybei vertinti.

TIKSLAS – atlikti VAS validavimą pacientų, besiskundžiančių lėtiniu kosuliu, gyvenimo kokybei įvertinti bei jos patikimumą ir tinkamumą naudoti gydytojo kasdienėje praktikoje.

METODAI. Kosuliui specifinė VAS buvo pateikta pacientams, besiskundžiantiems lėtiniu kosuliu (trunkančiu >8 savaites). Kosulio VAS – tai 100 mm linijinė tiesė, kurioje pacientai pažymi kosulio poveikį jų gyvenimo kokybei: 0 mm atspindi, kad kosulys neturi poveikio, 100 mm – turi labai didelį, nepakeliamą poveikį. Po 3 savaičių atliktas pakartotinis VAS įvertinimas.

VAS adaptacija buvo atlikta nuodugniai ir metodiškai, laikantis tarptautinių adaptacijos rekomendacijų. Statistinė duomenų analizė atlikta SPSS 20 versijos statistikos paketu. Taikyta aprašomoji statistika. Konvergentinis pagrįstumas įvertintas lyginant kosulio VAS su logiškai panašiu gyvenimo kokybės klausimynu, skirtu pacientams, besiskundžiantiems lėtiniu kosuliu, sudarius koreliacinę matricą ir apskaičiavus Pirsono (*Pearson*) koreliacijos koeficientą. VAS vertinimo patikimumas buvo apskaičiuotas (angl. *Inter-rater reliability*), matuojant intraklasinį koreliacijos koeficientą (ICC). Atlikta pakartotinė tų pačių respondentų apklausa po 3 savaičių ir apskaičiuotas stabilumas pakartotinių tyrimų atžvilgiu. Tam buvo panaudotas Spirmano-Brauno (*Spearman-Brown*) koeficientas.

REZULTATAI. Kosuliui specifinė VAS buvo pateikta 41 moteriai ir 12 vyrų, kurie skundėsi lėtiniu kosuliu. Tiriamųjų amžiaus vidurkis (metais) – 47,75 ± 14,98. Vidutinė kosulio trukmė 32,245 ± 45,87 (mėn). Kosuliui specifinės VAS vidurkis – 50,06 ± 24,36

mm. VAS statistiškai reikšmingai, bet silpnai koreliavo su gyvenimo kokybės esant lėtiniam kosuliui klausimynu ($r = -0,396$, $p < 0,01$). VAS vertinimo patikimumas (angl. *test – retest reliability*) atliktas apskaičiuojant intraklasinį koreliacijos koeficientą (ICC) – $0,89$ (PI $0,82 – 0,93$, $p < 0,0001$) ir yra statistiškai patikimas. Kosulio VAS stabilumas statistiškai patikimas pakartotinio tyrimo atžvilgiu (Spearmano-Brauno koeficientas – $0,96$, $p < 0,001$).

IŠVADOS. 1. Pacientams paruošta prieinama ir lengvai suprantama kosuliui specifinė VAS. 2. Kosulio VAS yra suprantama, tinkama ir statistiškai patikima pacientų, besiskundžiančių lėtinio kosuliu, gyvenimo kokybei vertinti.

PLAUČIŲ EMBOLIJOS KLINIKINĖS RAIŠKOS IR RIZIKOS VEIKSNIŲ TARPUSAVIO SĄSAJŲ TYRIMAS

Vykintas Čelkys¹, Skaidrius Miliauskas²

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

TIKSLAS – ištirti plaučių embolijos (PE) klinikinės raiškos ir rizikos veiksnių tarpusavio sąsajas.

METODAI. Išanalizuoti 88 pacientų, gydytų LSMUL KK Pulmonologijos ir imunologijos skyriuje dėl nedidelės rizikos plaučių embolijos nuo 2015 metų spalio 1 dienos iki 2016 metų balandžio 1 dienos duomenys. Duomenys surinkti stacionarinio gydymo nuo ūminės PE metu. Vertintos sąsajos tarp PE klinikinės raiškos ir rizikos veiksnių. Sąsajos vertintos naudojant neparametrinį χ^2 kriterijų pagal Mantelio-Haenzelio (angl. *Linear-by-Linear*) formulę, kiekybiniai parametrai vertinti naudojant Pirsono (*Pearson*) koreliacijos koeficientą.

REZULTATAI. Į tyrimą įtraukti 40 vyrų ir 48 moterys, kurių vidutinis amžius – $67,45 \pm 14,71$ metų. Sergantieji PE dažniausiai kreipėsi į skubiosios pagalbos skyrių ($83,72$ proc.), rečiau į šeimos gydytoją ($16,28$ proc.). Į šeimos gydytoją dažniau kreipėsi besiskundžiantys sausu kosuliu ($p = 0,036$), o į skubiosios pagalbos skyrių – besiskundžiantys ūminiu dusuliu ($p = 0,05$). Daugiausia pacientų į gydymo įstaigą kreipėsi praėjus >7 paroms nuo simptomų pradžios ($37,65$ proc.). Per pirmą parą $35,22$ proc. pacientų, kurie buvo vyresnio amžiaus (Pirsono koreliacija, $p = 0,05$), dažniau kreipėsi į skubiosios pagalbos skyrių ($p = 0,027$), skundėsi tachipnėja ($p = 0,019$), ūminiu dusuliu ($p = 0,002$) ir lėtai progresuojančiu dusuliu ($p = 0,000$), ūminiu pleurinio tipo skausmu ($p = 0,05$), sirgo arterine hipertenzija ($p = 0,000$). Vertinant klinikinius požymius, dažniausiai pastebėtas SpO_2 sumažėjimas (< 94 proc.) – 75 proc., tachikardija (>100 k./min.) – $48,53$ proc., tachipnėja (>24 k./min.) – $47,06$ proc. tiriamųjų. Pakartotinis PE epizodas nustatytas $14,77$ proc. atvejų. Rūkymas (>1 pakmetis) susijęs su pakartotiniu PE epizodu ($p = 0,007$). Dažniausi PE būdingi elektrokardiografiniai (EKG) požymiai – ST segmento ar T dantelio pokyčiai bent dviejose derivacijose ($61,54$ proc.), S1Q3T3 požymis ($56,41$ proc.), neigiamas T V1–V3 derivacijose ($51,85$ proc.). Ūminiai dešinėsios širdies perkrovos echokardiografiniai pakitimai statistiškai reikšmingai dažniau buvo nustatomi tiriamiesiems, kuriems kartu buvo ir bent vienas EKG požymis, būdingas PE ($p = 0,036$).

IŠVADOS. 1. Daugiausia ligonių, sirgusių PE, į skubiosios pagalbos skyrių kreipėsi dėl ūminio dusulio, į šeimos gydytoją – dėl sauso kosulio. 2. Per pirmą parą nuo simptomų pradžios į skubiosios pagalbos skyrių dažniau kreipiasi vyresni žmonės dėl ūminių simptomų, sergantys ir arterine hipertenzija. 3. Rūkantieji turi didesnę PE pasikartojimo riziką. 4. Esant nors vienam ūminiam dešinėsios širdies perkrovos EKG požymiui, kartu yra ir bent vienas dešinėsios širdies perkrovos echokardiografinis požymis.

PERIOSTINO KONCENTRACIJOS POKYČIAI SERGANT ASTMA

Edita Gasiūnienė, Ieva Janulaitytė, Raimundas Sakalauskas, Brigita Šitkauskienė
LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Periostinas yra naujai atrastas ląstelės branduolio baltymas, dalyvaujantis įvairiuose ląstelės procesuose: proliferacijoje, invazijoje, angiogenezeje. Naujausių tyrimų *in vivo* duomenys rodo, kad periostinas gali turėti įtakos lėtinio kvėpavimo takų uždegimo patogenezėi.

TIKSLAS – nustatyti periostino koncentraciją sveikų bei sergančių astma asmenų serume ir palyginti šiuos duomenis atsižvelgiant į ligos sunkumo laipsnį (lengva–vidutinio sunkumo bei sunki astma).

METODAI. Ištirti 149 pacientai: 97 pacientai, sergantys astma, ir 52 sveiki asmenys. Astma diagnozuota remiantis GINA kriterijais. Pagal astmos sunkumo laipsnį tiriamieji buvo suskirstyti į sergančius lengva–vidutinio sunkumo astma ($n = 70$) bei sergančius sunkia astma ($n = 27$). Periostino koncentracija serume buvo nustatyta atliekant imunofermenitinę (ELISA) tyrimą, panaudojant standartinius reagentų rinkinius (*ThermoScientific*, JAV).

REZULTATAI. Periostino koncentracija buvo didesnė sergančiųjų astma nei sveikų asmenų serume ($69,44 \pm 4,78$ ng/ml ir $46,44 \pm 5,12$ ng/ml, $p = 0,003$). Lyginant periostino koncentraciją skirtingo sunkumo astma sergančių asmenų grupėse, nustatyta, kad ji yra reikšmingai didesnė esant sunkiai astmai nei lengvai–vidutinio sunkumo astmai ($94,53 \pm 9,45$ ng/ml ir $62,09 \pm 6,18$ ng/ml, $p = 0,005$).

IŠVADOS. Periostino koncentracija sergant astma reikšmingai padidėja ir šis pokytis priklauso nuo ligos sunkumo laipsnio. Tai leidžia daryti prielaidą, kad periostinas yra svarbus astmos patogenezėi.

M1 BEI M2 TIPO MAKROFAGŲ IR JŲ IŠSKIRIAMŲ CITOKINŲ ĮTAKA SERGANČIŲJŲ NESMULKIŲJŲ LĄSTELIŲ PLAUČIŲ VĖŽIU IŠGYVENIMO TRUKMEI

Jurgita Jackutė¹, Marius Žemaitis¹, Darius Pranas², Brigita Šitkauskienė¹, Skaidrius Miliauskas¹, Raimundas Sakalauskas¹

¹ LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika, ² LSMUL KK Patologinės anatomijos klinika

Svarbų vaidmenį plaučių vėžio patogenezėje atlieka lėtinis neinfekcinis uždegimas. Jo metu padidėja uždegime dalyvaujančių ląstelių

(makrofagų, neutrofilų, limfocitų) ir jų išskiriamų citokinų, kiekis bei aktyvumas. Manoma, kad šiame procese yra labai svarbūs tiek M1 (uždegimą skatinantys), tiek M2 tipo (slopinantys uždegimą bei audinių regeneraciją skatinantys) makrofagai.

TIKSLAS – įvertinti M1 ir M2 tipo makrofagų bei jų išskiriamų citokinų įtaką sergančių nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV) išgyvenimo trukmei.

METODAI. Ištirta 80 asmenų, sergančių NSLPV (stadija I–III). Pacientų amžius – nuo 45 iki 77 metų. Plaučių audinio operacijoje medžiagoje tirti M1(CD68⁺/iNOS⁺) ir M2 (CD68⁺/CD163⁺) tipo makrofagai atliekant dvigubą imunohistocheminį dažymą. Histologinių preparatų šviesinė mikroskopija atlikta Olympus BX50 mikroskopu, padidinus 400 kartų (naudotas 10 k. didinantis okuliaras ir 40 k. didinantis objektyvas). M1 ir M2 tipo makrofagai skaičiuoti naviko stromoje bei salelėse 10 regėjimo laukų. Nustatyta IL-10 ir TNF alfa koncentracija pacientų kraujo serume taikant imunofermentinį ELISA (angl. *enzyme linked immunosorbent assay*) metodą. Duomenų statistinė analizė atlikta naudojant SPSS/W 20.0 programų paketą. Duomenys pateikiami kaip ląstelių mediana ir mažiausia bei didžiausia dydžių reikšmės.

Tyrimas finansuotas Lietuvos mokslo tarybos (finansavimo sutarties Nr. MIP-035/2013).

REZULTATAI. M2 tipo makrofagų navikiniame plaučių audinyje buvo nustatyta daugiau nei M1 tipo makrofagų ($p < 0,001$). Didesnis kiekis M1 ir M2 tipo makrofagų buvo nustatytas naviko stromoje nei naviko salelėse ($p < 0,001$). Naviko saleles infiltruojantys M1 tipo makrofagai buvo susiję su ilgesne sergančių plaučių vėžiu išgyvenimo trukme (RS (95 proc. PI) – 2,55 (1,05-6,19); $p < 0,05$). Bendras navikinį plaučių audinį infiltruojančių M2 tipo makrofagų kiekis buvo susijęs su trumpesne išgyvenimo trukme (RS (95 proc. PI) – 0,38 (0,16-0,93); $p < 0,05$). IL-10 koreliavo su bendroju M1 tipo makrofagų kiekiu ($r = 0,27$; $p < 0,05$) ir M1 tipo makrofagais naviko stromoje ($r = 0,23$; $p < 0,05$). TNF α koreliavo su bendroju M1 tipo makrofagų kiekiu ($r = 0,33$; $p < 0,05$) ir M1 tipo makrofagais naviko stromoje ($r = 0,34$; $p < 0,05$) bei M2 tipo makrofagais naviko salelėse ($r = 0,24$; $p < 0,05$).

IŠVADA. Didelis M1 tipo makrofagų kiekis naviko salelėse bei mažas bendrasis M2 tipo makrofagų kiekis navikiniame plaučių audinyje susijęs su ilgesne išgyvenimo trukme sergant NSLPV. Citokinų koncentracija sergančių NSLPV išgyvenimo trukmei įtakos neturėjo.

PERIFERINIO KRAUJO EOZINOFILŲ AKTYVUMO POKYČIAI ALERGENO SUKELTOS VĒLYVOSIOS FAZĖS KVĖPAVIMO TAKŲ UŽDEGIMO METU SERGANT ASTMA

Ieva Janulaitytė, Simona Lavinskienė, Deimantė Hoppenot, Kęstutis Malakauskas, Raimundas Sakalauskas
LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Kvėpavimo takų uždegimas sergant astma yra kompleksinis procesas, kuriame dalyvauja eozinofilai, neutrofilai, CD4⁺ T limfocitai ir putliosios ląstelės. Iki šiol nėra gerai žinoma, kaip kinta periferinio

kraujo eozinofilų funkcijos (chemotaksis, reaktyviųjų deguonies formų (RDF) susidarymas, degranuliacija ir apoptozė) alergeno sukeltos vėlyvosios fazės kvėpavimo takų uždegimo metu sergant astma.

TIKSLAS – įvertinti periferinio kraujo eozinofilų funkcinį aktyvumą alergeno sukeltos vėlyvosios fazės kvėpavimo takų uždegimo metu sergant astma.

METODIKA. Į tyrimą buvo įtraukti 30 sergančių alergine astma (AA), 25 sergančių alerginiu rinitu (AR) ir 20 sveikų asmenų (SA). Periferinio kraujo paimta 24 val. prieš ir 7 val. bei 24 val. po bronchų provokacijos alergenu. Eozinofilų chemotaksis, RDF susidarymas ir apoptozė vertinta tėkmės citometrijos metodu (FACS Calibur, BD Biosciences). Eozinofilų degranuliacija vertinta pagal eozinofilų išskiriamo neurotoksino (EDN) kiekį kraujo serume ELISA metodu.

REZULTATAI. Prieš bronchų provokaciją alergenu sergančių AA periferinio kraujo eozinofilų chemotaksis, RDF susidarymas ir degranuliacija buvo intensyvesni, lyginant su sergančių AR ir SA ($p < 0,05$). Tuo tarpu eozinofilų apoptozė prieš provokaciją buvo silpnesnė sergančių AA grupėje, lyginant su AR ir SA ($p < 0,05$). Praėjus 7 val. ir 24val. po provokacijos, periferinio kraujo eozinofilų chemotaksis, RDF susidarymas ir degranuliacija buvo dar intensyvesni sergančių AA grupėje, lyginant su sergančiais AR ir SA, taip pat ir pradiniais rezultatais gautais prieš provokaciją ($p < 0,05$). Nustatytas dar labiau sumažėjęs apoptavusių eozinofilų skaičius, išskirtų iš sergančių AA periferinio kraujo, lyginant su eozinofilais, išskirtais iš sergančių AR ir SA ($p < 0,05$).

IŠVADOS. Periferinio kraujo eozinofilų funkcijos sergant AA yra pakitusios, lyginant su sergančiais AR ir SA, o alergeno sukeltos vėlyvosios fazės kvėpavimo takų uždegimas skatina dar ryškesnius periferinio kraujo eozinofilų aktyvumo pokyčius: intensyvėja chemotaksis ir RDF susidarymas, stiprėja degranuliacija bei susilpnėja apoptozė, lyginant su sergančiais AR ir SA.

EOZINOFILAI SKATINA BRONCHŲ LYGIŲJŲ RAUMENŲ LĄSTELIŲ PROLIFERACIJĄ DĖL PADIDĖJUSIO NEKANONINIO WNT SIGNALINIO KELIO AKTYVUMO

Andrius Januškevičius, Ieva Janulaitytė, Laura Tamašauskienė, Deimantė Hoppenot, Raimundas Sakalauskas, Kęstutis Malakauskas
LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Galima tiesioginė eozinofilų bei bronchų lygiųjų raumenų ląstelių (BLRL) tarpusavio sąveika adhezijos principu, lemianti spartesnę BLRL proliferaciją, tačiau tikslūs mechanizmai bei pokyčiai sergant astma nėra aiškūs. Manoma, kad sutrikęs nekanoninio WNT signalinio kelio aktyvumas bei tarpląstelinės medžiagos baltymų gamyba gali padėti nustatyti kvėpavimo takų remodeliacijos priežastis sergant astma.

TIKSLAS – ištirti eozinofilų įtaką WNT-5a, TGF- β_1 , fibronektino ir kologeno genų raiškos pokyčiams BLR ląstelėse susiejant su jų proliferacija.

METODIKA. Buvo įtraukta 18 tiriamųjų: 8 neįvairintys gliukokortikoidų astmos pacientai ir 10 sveikų asmenų. Periferi-

nio kraujo eozinofilai buvo izoliuoti taikant centrifugavimą aukšto tankio gradiente ir magnetinės separacijos metodus bei nedelsiant sudaromos individualios kombinuotosios kultūros su nemirtinga sveikų bronchų lygiųjų raumenų ląstelių linija. Eozinofilų adhezija įvertinta po 30–240 minučių nuo kombinuotosios kultūros sudarymo matuojant eozinofilų peroksidazės aktyvumą. WNT-5a, TGF- β_1 bei tarpląstelinės medžiagos baltymų genų raiška nustatyta atliekant tikrojo laiko polimerazinės grandininės reakcijos analizę praėjus 24 valandoms po ko-kultūrų sudarymo. Bronchų lygiųjų raumenų ląstelių proliferacija įvertinta matuojant Alamaro mėlio redukciją po 48 ir 72 valandų nuo ko-kultūrų sudarymo.

REZULTATAI. Eozinofilai išskirti iš astma sergančių pacientų reikšmingai ($p < 0,05$) labiau prikimba prie bronchų lygiųjų raumenų ląstelių *in vitro*, lyginant su sveikų asmenų eozinofilais. WNT-5a, TGF- β_1 , kolageno ir fibronektino genų raiška bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse buvo nustatyta padidėjusi tik po sąveikos su sergančių astma eozinofilais, tuo tarpu TGF- β_1 geno raiška buvo padidėjusi tiek po sąveikos su sergančių astma, tiek sveikų asmenų eozinofilais. Taip pat buvo nustatyta padidėjusi TGF- β_1 geno raiška eozinofiluose, išskirtuose iš sergančių astma pacientų, lyginant su sveikų asmenų eozinofilais. Bronchų lygiųjų raumenų ląstelės pasižymėjo spartesne proliferacija po sąveikos su sergančių astma eozinofilais, lyginant su sveikų asmenų eozinofilų poveikiu.

IŠVADOS. Eozinofilai aktyvuoja nekanoninį WNT signalinį kelią bei skatina bronchų lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją dėl intensyvesnės tarpląstelinės medžiagos baltymų gamybos sergant astma.

KOMPIUTERINĖS TOMOGRAFIJOS GALIMYBĖS FENOTIPUOJANT LOPL

Tomas Jurevičius, Augustinas Tumėnas, Vytautė Burovienė, Jurgita Zaveckienė
LSMU MA Radiologijos klinika

TIKSLAS – išanalizuoti kompiuterinės tomografijos galimybes kokybiniam ir kiekybiniam pakitimų įvertinimui sergant LOPL

UŽDAVINIAI: 1. Apžvelgti KT galimybes fenotipuoti LOPL. 2. Įvertinti kvėpavimo takų pažeidimo KT požymius. 3. Įvertinti KT galimybes kokybiškai ir kiekybiškai vertinant emfizemą. 4. Įvertinti ir palyginti kiekybinei plaučių analizei skirtų programų pritaikymą klinikinėje praktikoje.

METODIKA. Atlikta „PubMed“, „ScienceDirect“ ir „EBSCO Publishing“ duomenų bazėse 2005–2015 m. publikuotų literatūros duomenų apžvalga. Praktinė kokybinė ir kiekybinė KT analizė atlikta vertinant atsitiktinai atrinktų pacientų, kuriems diagnozuota LOPL ir atlikta plaučių KT, duomenis. Vaizdai analizuoti *Siemens Pulmo3D*, *Toshiba Lung Volume Analysis* ir *IMBIO Lung Density Analysis* programomis.

REZULTATAI. LOPL fenotipavimui informatyviausi natyviniai KT vaizdai. Smulkiųjų takų pažeidimas nustatomas analizuojant parenchimos tankio ir tūrio pokyčius įkvėpimo ir iškvėpimo fazėse. Vienfazio skenavimo duomenys vertinant

„oro spąstų“ fenomeną nepakankamai informatyvūs. Fenotipas vyraujant emfizemai, nustatomas parenchimos tankiui esant ≤ -950 HV ≥ 6 proc. parenchimos vokselių. Vyraujant kvėpavimo takų pažeidimo fenotipui, nustatomos sustorėjusios bronchų sienelės su spindžio pokyčiais ar be jų, „oro spąstai“. Funkcinio pažeidimo lygmuo (proc.) lygus parenchimos daliai, kurios tankis iškvėpiant yra nuo -856 HV iki -950 HV. Emfizemos požymiai galimi esant normaliems spirometrijos rezultatams.

Analizuojant duomenis skirtingomis programomis, rezultatai skyrėsi nereikšmingai ir priklausė nuo automatinio plaučių audinio segmentavimo rankinės korekcijos.

IŠVADOS. 1. LOPL fenotipą lemiančio pažeidimo nustatymui informatyvus kokybinis KT duomenų vertinimas. Kiekybinė KT duomenų analizė gali būti svarbi prognozuoti obstrukcijos pokyčius, stebėti atsaką į gydymą, prognozuoti LOPL paūmėjimų dažnumą ir baigtį. 2. Dažniausiai nustatomas kvėpavimo takų pažeidimas yra sustorėjusios segmentinių kvėpavimo takų sienelės. Smulkiųjų takų pažeidimą atspindi „oro spąstai“ ir funkcinio pažeidimo tūris. 3. Kokybinei emfizemos analizei optimalus vizualus KT vaizdų vertinimas. Emfizemos tūrio ir jo pokyčių įvertinimui būtinas kiekybinis KT vaizdų vertinimas. 4. Visos lygintos analizės programos gali būti pritaikytos klinikinėje praktikoje. *IMBIO Lung Density Analysis* programa aprobuota FDA.

LSMUL KK SUAUGUSIŲJŲ CISTINĖS FIBROZĖS CENTRO 2010–2015 M. KLINIKINIŲ DUOMENŲ LYGINAMOJI ANALIZĖ

Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė, Kęstutis Malakauskas
LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika, LSMUL KK
Suaugusiųjų cistinės fibrozės centras

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

TIKSLAS – išanalizuoti LSMUL KK Suaugusiųjų CF centre 2010–2015 metais gydytų CF sergančių pacientų klinikinius duomenis, palyginti jų kitimą minėtu laikotarpiu.

METODAI. LSMUL KK Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje 2010–2015 m. gydytų CF pacientų klinikiniai duomenys suvesti bei analizuoti naudojantis ECFSPR duomenų bazės *online* versija ir statistine programa SPSS 21.0.

REZULTATAI. LSMUL KK Suaugusiųjų CF centre 2015 metais gydyta 20 pacientų (13 vyrų ir 7 moterys), 17 iš jų stebėti aktyviai, 2 dėl pasikeitusios gyvenimo vietos gydėsi kitoje šalyje, 1 pacientė mirė nesulaukusi plaučių transplantacijos dėl progresuojančio kvėpavimo nepakankamumo ir sunkios respiracinės infekcijos. Centre besigydančių pacientų skaičius nuolat didėja: 2010 m. – 8 pacientai (3 vyrai, 5 moterys, 1 mirė), 2011 m. – 15 (8:7:0), 2012 m. – 17 (10:7:1), 2013 m. – 19 (13:6:1), 2014 m. – 18 (12:6:0). Iš viso Suaugusiųjų CF centre per tiriamąjį laikotarpį gydyti ir stebėti 23 asmenys. Iš jų 20 pacientų CF diagnozė nustatyta kūdikystės/vaikystės laikotarpiu, 3 pacientams – suaugusiojo amžiuje; genetiškai patvirtinta 19 pacientų: homozigotai pagal $\Delta F508$ sudaro 21,05 proc., heterozigotai pagal $\Delta F508$ – 78,5 proc. Lietuva

iš kitų ECFSPR veikloje dalyvaujančių Europos šalių išsiskiria santykinai dideliu R553 mutacijos dažnumu – 15,79 proc. 2010–2015 m. vidutinis pacientų amžius buvo atitinkamai $21,7 \pm 2,5$; $23,0 \pm 2,9$; $23,3 \pm 3,1$; $23,4 \pm 3,5$; $24,4 \pm 3,7$; $25,3 \pm 3,9$; vidutinis kūno masės indeksas – $18,2 \pm 1,2$; $18,4 \pm 2,5$; $18,8 \pm 2,6$; $19,4 \pm 3,3$; $19,4 \pm 2,1$; $19,7 \pm 3,0$ kg/m²; vidutinis forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV₁) – $70,9 \pm 38,4$; $63,6 \pm 33,7$; $69,9 \pm 27,5$; $66,6 \pm 28,4$; $59,7 \pm 28,1$; $69,4 \pm 31,6$ proc.; vidutinis CF paūmėjimų, gydytų stacionare, skaičius, tenkantis vienam asmeniui per metus – $0,9 \pm 0,8$, $0,9 \pm 0,9$; $1,2 \pm 1,0$; $1,6 \pm 1,6$; $0,6 \pm 1,4$; $0,9 \pm 1,3$. Didžiausia dalis paūmėjimų įvyko šaltuoju metų laiku. Paūmėjimai įprastai sieti su bakterine infekcija. Nustatyta lėtinė infekcija: *Staphylococcus aureus* 71,4 (2010); 35,7 (2011), 50,0 (2012), 56,3 (2013), 43,8 (2014), 47,1 proc. (2015); *Pseudomonas aeruginosa* – atitinkamai 14,3; 21,4; 25,0; 25,0; 6,3; 11,8; *Burkholderia cepacia* – 14,3; 14,3; 12,5; 18,8; 6,3; 11,8. *Stenotrophomonas maltophilia* infekcija bent kartą per analizuojamus metus nustatyta 12,5 proc. ligonių tik 2012 ir 2013 metais.

IŠVADOS. LSMUL KK Suaugusiųjų CF centre besigydančių asmenų skaičius, ligonių amžius, KMI didėja. *Pseudomonas aeruginosa* nustatymo atvejai retėja, *Staphylococcus aureus* lėtinės infekcijos dažnumas, plaučių funkcija ir vidutinis stacionarinio gydymo nuo paūmėjusios CF atvejų skaičius, tenkantis vienam ligoniui, išlieka panašūs.

ANTIBIOTIKŲ VARTOJIMAS VIRŠUTINIŲ KVĖPAVIMO TAKŲ INFEKCIJOMS GYDYTI: VISUOMENĖS ŽINIŲ IR SAVIGYDOS ANALIZĖ

Ieva Merkytė, Karolina Dubickaitė, Eglė Pavydė, Audrius Sveikata
LSMU MA Fiziologijos ir farmakologijos institutas

TIKSLAS – įvertinti antibiotikų vartojimo ypatumus viršutinių kvėpavimo infekcijų gydymui, visuomenės žinias apie šiuos vaistinius preparatus bei savigydos antibiotikais paplitimą.

METODIKA. 2014 m. rugsėjo–2016 m. vasario mėn. LSMUL KK Centrinėje konsultacinėje poliklinikoje atliktas perspektyvusis momentinis stebėjimo tyrimas. Tyrimui atlikti pasirinktas anonimines apklausos metodas. Sukurtas originalus anoniminis klausimynas. Sudarytas iš 4 dalių 20 klausimų: demografiniai duomenys, antibiotikų vartojimas ir elgesys vartojimo metu, žinios apie antibiotikų vartojimą, savigyda antibiotikais. Aprašomoji ir lyginamoji statistinė duomenų analizė atlikta statistiniu paketu SPSS Statistics 17.0.

REZULTATAI. Iš viso surinkta 461 anketa. Respondentų amžiaus vidurkis buvo $40,2 \pm 15,3$, vyrai sudarė 36,7 proc. Dauguma apklaustųjų gyveno miestuose (76,4 proc.). Į tyrimą įtraukti skirtingo išsilavinimo bei skirtingas vidutines mėnesio pajamas gaunantys respondentai.

Antibiotikus anksčiau nurodė vartoję 74,2 proc. apklaustųjų. Antibiotikus bent kartą per metus ir dažniau vartojo 26,0 proc. Dažniausiai vartotas antibiotikas – amoksicilinas (39,6 proc.). Beveik trečdalis apklaustųjų (32,6 proc.) negalėjo įvardyti anksčiau

vartotų antibiotikų pavadinimo arba nurodė kitoms vaistų grupėms priskiriamus vaistus.

27,2 proc. respondentų manė, kad antibiotikai veikia virusų sukeltas infekcijas, 50,9 proc. – kad vienodai veikia tiek bakterijų, tiek virusų sukeltas infekcijas. 90,5 proc. respondentų supranta, kad antibiotikus turėtų paskirti gydytojas, 78,1 proc. pritarė teiginiui, kad antibiotikus galima vartoti savarankiškai. 47,1 proc. respondentų manė, kad antibiotikus reikia vartoti tiek dienų, kiek paskyrė gydytojas. 72,5 proc. pacientų mano, kad antibiotikų vartojimą galima nutraukti pasijutus geriau. Silpnos žinios apie antibiotikus buvo susijusios su dažnesniu jų vartojimu ($p = 0,005$) ir didesne rizika užsiimti savigyda antibiotikais ($p = 0,024$).

51,2 proc. respondentų buvo įsigiję antibiotikų be recepto ar vartojo juos be gydytojo nurodymo. Pagrindiniai šaltiniai buvo likutis namų vaistinėje (35,7 proc.), antibiotikai įsigyti vaistinėje be recepto (21,3 proc.). Beveik pusė respondentų (44,7 proc.) nesuvartotus antibiotikus pasilieka namų vaistinėje.

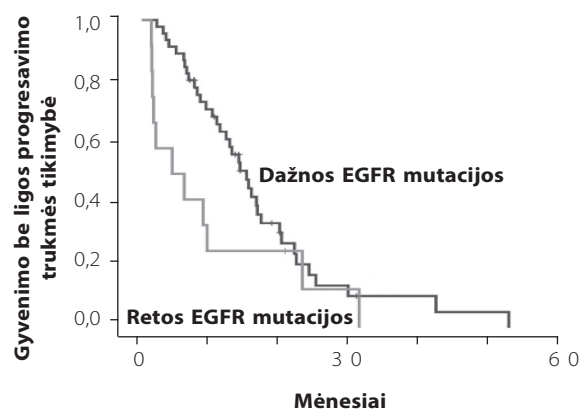
IŠVADOS. 1. Visuomenės žinios apie antibiotikus ir jų racionalų vartojimą yra nepakankamos. 2. Silpnos pacientų žinios apie antibiotikus lemia dažnesnį, nereikalingą šių vaistinių preparatų vartojimą. 3. Savigyda antibiotikais yra plačiai paplitęs reiškinys, į kurį turėtų būti atkreiptas sveikatos sistemos specialistų dėmesys.

SERGANČIŲ NESMULKIŲJŲ LĄSTELIŲ PLAUČIŲ VĖŽIU EPIDERMIO AUGIMO VEIKSNIO RECEPTORIAUS MUTACIJŲ ANALIZĖ

Ieva Merkytė¹, Neringa Vagulienė², Marius Žemaitis²,
Raimundas Sakalauskas²

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

Epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*; EGFR) mutacijos yra vienos iš svarbiausių prognozių ir predikcinių nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) žymenų. Priimant gydymo taktiką yra svarbu ne tik išsiaiškinti, ar yra nustatyta EGFR mutacija, bet ir kokia mutacija nustatyta.



Pav. Gyvenimo be ligos progresavimo tikimybės palyginimas pagal Kaplan-Mejerio metodą tarp pacientų, kuriems nustatytos dažnos ir retos EGFR mutacijos ($p > 0,05$)

TIKSLAS – nustatyti sergančių NSLPV EGFR mutacijų tipą, predikcinę ir prognozinę vertę.

METODIKA. Nuo 2010 m. balandžio mėn. iki 2015 m. lapkričio mėn. 67 pacientams, sergantiems išplitusiu NSLPV, nustatytos EGFR mutacijos ir skirtas gydymas EGFR tirozino kinazės inhibitoriais (TKI). Atsižvelgiant į mutacijos tipą, pacientai suskirstyti į dvi grupes: dažnos EGFR mutacijos – nustatyta delecija 19-amegzone ar 21 egzono mutacija ir retos EGFR mutacijos – nustatytos kitos EGFR mutacijos.

REZULTATAI. EGFR mutacijos navikiniame plaučių audinyje nustatytos 67 pacientams: 77,6 proc. (52/67) dažnos EGFR mutacijos ir 22,4 proc. (15/67) retos EGFR mutacijos ($p < 0,001$). 61,5 proc. (16/26) vyrų ir 87,8 proc. (36/41) moterų nustatytos dažnos EGFR mutacijos, o 38,5 proc. (10/26) vyrų ir 12,2 proc. (5/41) moterų nustatytos retos EGFR mutacijos ($p < 0,05$). Dažnos EGFR mutacijos nustatytos 70,6 proc. (12/17) rūkantiems, 42,9 proc. (3/7) metusiems rūkyti ir 85,7 proc. (36/42) nerūkantiems pacientams, o retos mutacijos nustatytos 29,4 proc. (5/17) rūkantiems, 57,1 proc. (4/7) metusiems rūkyti ir 14,3 proc. (6/42) nerūkantiems pacientams ($p < 0,05$). Dažnos EGFR mutacijos nustatytos 78 proc. (46/59) adenokarcinomos histologiniam tipui, 80 proc. (4/5) didelių ląstelių karcinomos histologiniam tipui ir 66,7 proc. (2/3) nepatikslingam NSLPV histologiniam tipui, o retos EGFR mutacijos nustatytos 22 proc. (13/59) adenokarcinomos histologiniam tipui, 20 proc. (1/5) didelių ląstelių karcinomos histologiniam tipui ir 33,3 proc. (1/3) nepatikslingam NSLPV histologiniam tipui ($p > 0,05$).

Bendras gydymo atsakas pacientams, kuriems nustatytos dažnos EGFR mutacijos, buvo 82,6 proc., pacientams, kuriems nustatytos retos EGFR mutacijos, buvo 41,7 proc. ($p < 0,05$). Pacientų, kuriems nustatytos dažnos EGFR mutacijos ir pacientų, kuriems nustatytos retos EGFR mutacijos, gyvenimo be ligos progresavimo trukmė reikšmingai nesiskyrė ($p > 0,05$) (pav.).

IŠVADOS. Pacientų, kuriems nustatytos dažnos EGFR mutacijos, bendras gydymo atsakas geresnis nei pacientų, kuriems nustatytos retos EGFR mutacijos, tačiau gyvenimo laikas be ligos progresavimo šiose grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

TROMBOCITŲ IR LIMFOCITŲ SANTYKIS SERGANT NESMULKIŲJŲ LĄSTELIŲ PLAUCIŲ VĖŽIU

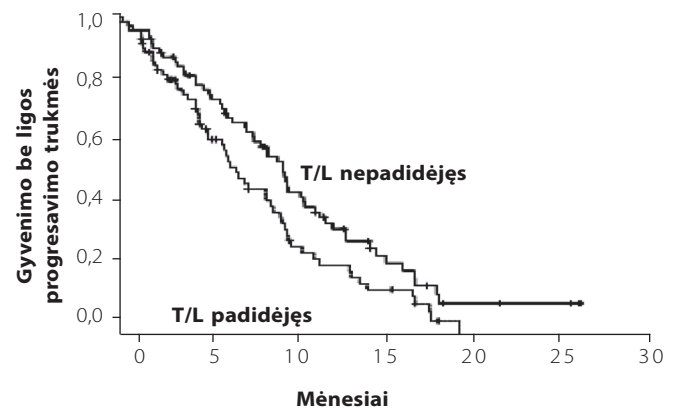
Matas Meškauskas¹, Neringa Vagulienė², Marius Žemaitis², Raimundas Sakalauskas²

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

Pastarųjų metų tyrimai rodo, kad periferiniame kraujyje padidėjęs trombocitų ir limfocitų santykis (T/L) siejamas su blogesne plaučių vėžio prognoze.

TIKSLAS – nustatyti sergančių nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NLPV) T/L vertę gydymo eigai.

METODAI. Atlikta retrospektyvinė 146 sergančių lokaliai išplitusiu ar metastaziniu NLPV, kuriems 2011–2015 m. LSMUL KK Chemoterapijos dienos stacionare skirta chemoterapija platinos preparatų pagrindu, duomenų analizė. Atsižvelgiant į T/L me-



Pav. Gyvenimo be ligos progresavimo tikimybės palyginimas pagal Kaplano-Mejerio metodą tiriama grupėse

* $p < 0,05$, palyginti su pacientais, kuriems nepadidėjęs T/L.

dianą (179,5) sergantys NLPV suskirstyti į dvi grupes: tie, kuriems padidėjęs T/L, bei tie, kuriems T/L nepadidėjęs.

REZULTATAI. Tiriamųjų amžiaus mediana buvo 64,0 metai (34; 72). Padidėjęs T/L nustatytas 59,3 proc. moterų (16/27), 48,3 proc. (58/120) vyrų ($p > 0,05$); 48,5 proc. (50/103) rūkantių, 51,8 proc. (14/27) buvusių rūkantių, 58,8 proc. (10/17) nerūkantiųjų ($p > 0,05$); 62,2 proc. (23/37) plokščiųjų ląstelių karcinomos plaučių vėžio histologiniam tipui, 43,4 proc. (33/76) adenokarcinomos plaučių vėžio histologiniam tipui, 62,9 proc. (17/27) didelių ląstelių karcinomos plaučių vėžio histologiniam tipui ir 14,3 proc. (1/7) nepatikslingam NLPV ($p < 0,05$).

Sergančių NLPV gyvenimo be ligos progresavimo trukmės mediana buvo 7,17 mėn. (0,7–25,9). Sergantiems NLPV, kuriems nustatytas padidėjęs T/L, bendras atsakas į gydymą buvo 17,6 proc., stabili ligos eiga – 47,3 proc., ligos progresavimas – 35,1 proc., o sergantiems NLPV, kuriems nustatytas nepadidėjęs T/L, bendras atsakas į gydymą buvo 27,8 proc., stabili ligos eiga – 41,7 proc., ligos progresavimas – 30,5 proc. ($p > 0,05$).

Sergantiems NLPV, kuriems T/L yra padidėjęs, gyvenimo be ligos progresavimo trukmė nustatyta reikšmingai trumpesnė nei sergantiems NLPV, kuriems T/L nepadidėjęs (pav.).

IŠVADOS. Nenustatyta reikšmingų T/L skirtumų atsižvelgiant į lytį ir rūkymo įpročius. Pacientams, kuriems yra padidėjęs T/L nustatytas reikšmingai trumpesnis laikas iki ligos progresavimo nei pacientams, kuriems T/L nepadidėjęs.

PILATESO METODO PRATIMŲ POVEIKIS KVĖPAVIMO FUNKCIJAI ASMENŲ, SERGANČIŲ LĖTINE OBSTRUKCIINE PLAUCIŲ LIGA, REABILICIJOS METU

Raimondas Savickas, Joana Kriščiokaitytė, Arvilė Gaidekytė, Šarlota Guzovijūtė, Valdonė Kolaitytė
LSMU MA Reabilitacijos klinika

TIKSLAS – nustatyti pilateso metodo pratimų poveikį kvėpavimo funkcijai asmenų, sergančių obstrukcine plaučių liga.

METODIKA. Tiriamieji (n = 80) gydėsi stacionare nuo LOPL. Būklei pagerėjus, buvo pradėta pirmo etapo reabilitacija. Plaučių ventilacijos rodiklių matavimas ir vertinimas. AKS, krūtinės ląstos ekskursijos matavimas ir vertinimas. Skirtumas tarp rezultatų laikytas statistiškai reikšmingu, kai $p < 0,05$.

REZULTATAI. Bronchų obstrukciją apibūdina Tifno rodiklis, kuris sergant LOPL tampa mažesnis nei 70 proc. I gr. rezultatas prieš kineziterapiją (KT) buvo 63,9 proc., po rodiklis pakilo ir tapo 65,4 proc. Po KT procedūros rezultatas pagerėjo 1,5 proc. Tuo tarpu II gr. tiriamųjų rodiklis prieš KT buvo 58,6 proc., o po KT – 61,6 proc. Taigi II gr. tiriamųjų rezultatas pagerėjo 3,0 proc., ($p < 0,05$). I gr. tiriamųjų Genslerio rodiklis prieš KT buvo 64,9 proc., o po – 66,2 proc. ($p < 0,001$). Po KT procedūros reikšmė pakilo 1,3 proc. II gr. tiriamųjų Genslerio rodiklis prieš KT buvo 51,9 proc., po KT tapo 54,9 proc. ($p < 0,001$), kas rodo, kad II gr. tiriamiesiems FEV₁/FVC proc. reikšmė padidėjo 3,0 proc. I gr. FVC aritmetinis vidurkis prieš KT buvo 69,4 proc., po KT – 70,8 proc. ($p < 0,001$). II gr. tiriamųjų FVC prieš KT buvo 66,8 proc., ir po KT – 70 proc. ($p < 0,001$). I gr. rodiklių skirtumas – 1,4 proc. pagerėjimo po Kt, o II grupės – 3,2 proc. Arterinio kraujo spaudimo rezultatai I gr. tiriamiesiems pagerėjo 6,0 mmHg, o II grupės – 7,8 mmHg. I gr. tiriamųjų krūtinės ląstos ekskursija prieš KT buvo 5,2 cm, po KT tapo 5,9 cm ($p < 0,001$). II gr. tiriamųjų krūtinės ląstos ekskursija prieš reabilitaciją buvo 4,9 cm., po – 5,9 cm. Galima daryti išvadą, kad II gr. rezultatai yra geresni nei I gr.

IŠVADOS. 1. Nustatyta, kad pilateso metodo pratimai turėjo geresnį poveikį gerinant plaučių ventilacijos ir kraujospūdžio bei krūtinės ląstos ekskursijos rodiklius nei įprastinė reabilitacija. 2. Pilateso medoto pratimai lėmė statistiškai reikšmingą gerėjimą, lyginant su įprastinės reabilitacijos grupės rezultatais, tačiau tiriamųjų dusulio laipsnis išliko vidutinis, ribojantis paciento fizinį aktyvumą. 3. Tiek moterų, tiek vyrų kvėpavimo funkcijos rodikliai po pilateso metodo taikymo statistiškai reikšmingai geresni, tačiau didesnė rodiklių gerėjimo tendencija pastebėta moterų grupėje.

PLAUČIŲ FUCIJOS POKYČIAI SERGANT SARKOIDOZE

Goda Šlekytė¹, Erika Ruočkaitė², Skaidrius Miliauskas³, Raimundas Sakalauskas³

¹LSMU MA Medicinos fakultetas, ²LSMU MA Intensyviosios terapijos klinika, ³LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

TIKSLAS – įvertinti plaučių funkcijos pokyčius sergant sarkoidoze.

METODIKA. Atlikta literatūros, kurioje nagrinėjami plaučių funkcijos pokyčiai, sergant sarkoidoze, analizė. Gautas bioetikos centro leidimas atlikti mokslinį tyrimą. Tyrimo objektas: pacientai, kuriems 2007–2014 m. LSMUL KK nustatyta sarkoidozė. Retrospektyviai išnagrinėti 93 ambulatorinių kortelių duomenys. Vertinti dujų difuzijos ir spirometrijos duomenys diagnozės nustatymo metu ir po 3, 6, 12 mėn. Analizuoti spirometrijos duomenys: forsuota gyvybinė plaučių talpa (FVC), forsuoto iškvėpimo tūris per 1 sekundę (FEV₁) santykiniais bei absoliučiais dydžiais, dujų difuzijos (DL_{CO}) santykinis dydis. Pacientai suskirstyti į dvi grupes: tuos, kuriems skirtas gydymas sisteminiais gliukokortikoidais, ir tuos, kurie negydyti šiais vaistais. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant programų paketą SPSS *statistics* 17.0. Buvo apskaičiuoti tiriamųjų požymių aritmetiniai vidurkiai, standartiniai nuokrypiai, požymių dažnumas. Tikrinant statistines hipotezes, buvo pasirinktas reikšmingumo lygmuo $p = 0,05$. Grupių palyginimui naudotas neparаметrinis Mano-Vitnio (*Mann-Whitney*) U kriterijus (1 lentelė).

IŠVADOS. 1. Sarkoidozės diagnozavimo metu nustatytas statistiškai reikšmingai mažesnis FVC ir DL_{CO} santykinis dydis tiems pacientams, kuriems vėliau buvo paskirtas gydymas, lyginant su negydytais. FEV₁ santykinis ir absoliutus dydžiai diagnozės nustatymo metu abiejose grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė. 2. Tiriamųjų FVC ir FEV₁ santykiniai ir absoliutiniai dydžiai bei DL_{CO} santykinis dydis abiejose grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė po 3, 6 ir 12 mėn. 3. Sergančių sarkoidoze ir gydytų sisteminiais gliukokortikoidais diagnozės nustatymo metu FVC ir DL_{CO} procentinis dydis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis, tačiau gydant pagerėjo ir po 3 mėn. statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo negydytų pacientų.

ASTMOS KONTROLĖ IR ĮTAKOS JAI TURINTYS VEIKSNIAI SERGANT LĒTINIŲ RINOSINUSITU IR NOSIES POLIPOZE

Giedrė Urbienė, Jūratė Staikūnienė
LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Astmos gydymo tikslas – simptomų kontrolė. 34–50 proc. sergančių astma diagnozuojamas ir lėtinis rinosinusitas bei nosies polipozė, kurie gali turėti įtakos astmos kontrolei.

TIKSLAS – įvertinti astmos kontrolę ir įtakos jai turinčius veiksnius sergant lėtinium rinosinusu (LRS) ir nosies polipoze (NP) ar be jos.

METODIKA. Ištirti 66 pacientai, sergantys LRS su NP ar be jos (LRS ± NP). LRS nustatytas pagal EPOS, astma – pagal

1 lentelė. Rezultatai

	Diagnozės nustatymo metu		Po 3 mėn.		Po 6 mėn.		Po 12 mėn.	
	Gydyti	Negydyti	Gydyti	Negydyti	Gydyti	Negydyti	Gydyti	Negydyti
FVC, proc.	95,85 ± 18,78	106,23 ± 15,02	99,71 ± 14,33	100,23 ± 12,80	106,88 ± 11,21	100,44 ± 9,97	100,86 ± 9,34	100,17 ± 12,69
FVC, l	4,29 ± 1,38	4,21 ± 1,10	4,49 ± 1,32	3,86 ± 0,99	4,54 ± 1,14	4,11 ± 1,16	3,88 ± 1,38	3,90 ± 1,02
FEV ₁ , proc.	93,65 ± 21,64	102,03 ± 15,02	96,67 ± 16,26	95,38 ± 14,71	104,38 ± 9,07	97,38 ± 12,64	97,00 ± 9,29	95,79 ± 11,91
FEV ₁ , l	3,53 ± 1,31	3,43 ± 0,97	3,62 ± 1,13	3,11 ± 0,91	3,74 ± 1,06	3,38 ± 1,05	3,15 ± 1,38	3,16 ± 0,88
DL _{CO} , proc.	71,77 ± 16,16	83,30 ± 17,08	74,65 ± 16,15	82,89 ± 22,32	75,25 ± 8,26	85,32 ± 17,11	81,14 ± 6,91	92,55 ± 19,65

GINA kriterijus. Tiriamieji suskirstyti į 3 grupes: I gr. – sergantys nekontroliuojama astma, II gr. – kontroliuojama astma, III grupė – tik LRS ± NP. Astmos kontrolės lygmuo vertintas pagal astmos kontrolės testą (kontroliuojama, kai ≥ 20 balų, nekontroliuojama < 20 balų), spirometriją. Astmos gydymas suskirstytas į 5 pakopas pagal GINA. Atlikti odos dūrio mėginiai su standartiniu įkvepiamųjų alergenų rinkiniu, nustatytas IgE ir eozinofilų kiekis kraujo serume, jautrumas NVNU anamnezėje. LRS sunkumas vertintas pagal vaizdinės analogijos skalę (VAS) 0–10 cm, atliktas nosies sekreto pasėlis dėl viršutinių kvėpavimo takų infekcijos. Duomenų analizė atlikta SPSS 22.0 programa, apskaičiuotas vidurkis ir standartinė paklaida ($X \pm SE$), koreliacijos koeficientas, skirtumas statistiškai reikšmingas, kai $p < 0,05$.

REZULTATAI. 66 tiriamųjų amžiaus vidurkis – $52,9 \pm 1,7$ m., 43 moterų (65,2 proc.) ir 23 vyrų (34,8 proc.). Astma nustatyta 41 tiriamajam (62,2 proc.), kontroliuojama 17 (25,8 proc.), nekontroliuojama 24 (36,4 proc., 58,5 proc. astmos atvejų). Vidutinė astmos trukmė, lytis tarp tiriamųjų grupių nesiskyrė. Nosies polipozė nustatyta dažniau kontroliuojamos astmos grupėje (100 proc.) ($p < 0,05$). Dažniausiai buvo skirtas IV pakopos gydymas 58,5 proc., III – 19,5 proc., II – 14,6 proc., V – 4,9 proc., I – 2,4 proc. tiriamųjų ($p < 0,01$). Kvėpavimo takų simptomus dažniausiai provokavo alergenai – 47,6 proc., nespecifiniai dirgikliai – 28,6 proc., vaisiai – 26,2 proc. Tarp grupių provokuojančių veiksnių dažnumas nesiskyrė. Nekontroliuojamos astmos grupėje nustatyta ilgesnė LRS simptomų trukmė ($16,5 \pm 2,2$ m.), intensyvumas (VAS – $7,2 \pm 0,4$ cm) ($p < 0,02$), dažnesnis jautrumas NVNU (37,5 proc. ir 11,8 proc.) ($p < 0,05$), mažesni spirometrijos rodmenys, didesnis eozinofilų kiekis kraujyje (2 lentelė). Didėjant AKT balui, mažėja LRS simptomų indeksas ($r = -0,45$, $p = 0,003$). Išjautrinimas oro alergenams nustatytas vidutiniškai 50 proc. tiriamųjų ir nesiskyrė tarp grupių. Dažniausi alergenai yra *D. pteronyssinus* – 19,7 proc., kietis – 18,2 proc., *D. farinae* – 16,7 proc. IgE kiekis kraujyje, viršutinių kvėpavimo takų kolonizacijos dažnumas tarp grupių nesiskyrė.

IŠVADOS. Sergantiems LRS astma nustatoma dažnai (62,6 proc.), kas antram yra patvirtinama alergija. Daugumai atvejų astma išlieka nekontroliuojama, nors gydoma vidutinėmis–didelėmis gliukokortikoidų dozėmis ir ilgalaikio poveikio bronchus plečiančiais vaistais (III–V pakopa). Nekontroliuojamos astmos grupėje nustatyta ilgesnė LRS simptomų trukmė ir intensyvumas, dažnesnis jautrumas NVNU, blogesni kvėpavimo funkcijos rodmenys, didesnė eozinofilija kraujyje. Geresnė viršutinių kvėpavimo takų simptomų kontrolė siejosi su geresne astmos kontrole.

PACIENTŲ, SERGANČIŲ SUNKIA OBSTRUKCIINE MIEGO APNĖJA, GYVENIMO KOKYBĖS IR PAŽINIMO FUNKCIJŲ POKYČIAI PRIKLAUSOMAI NUO NUOLATINIO TEIGIAMO SLĖGIO VENTILIACIJOS TRUKMĖS

Gediminas Vasiliauskas¹, Rūta Kerytė¹, Guoda Pilkauskaitė¹, Diana Barkauskienė², Raimundas Sakalauskas²

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

Obstrukcinė miego apnėja (OMA) gali lemti pažinimo funkcijų pablogėjimą, pasireiškiantį dėmesingumo, judesių greičio

sumažėjimu, sąlygoti prastesnę gyvenimo kokybę. Nėra aišku, kaip patogenezinio OMA gydymo metodo – nuolatinės teigiamo slėgio (CPAP) ventiliacijos – trukmė keičia šiuos rodiklius.

TIKSLAS – įvertinti pacientų, sergančių sunkia obstrukcine miego apnėja, gyvenimo kokybės ir kognityvinių funkcijų pokyčius, priklausomai nuo CPAP ventiliacijos trukmės.

METODAI. Tyrimui vykdyti gautas LSMU Bioetikos centro leidimas Nr. BEC-MF-12. Perspektyviai tirti vyrai, kuriems 2015 m. LSMU Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje pirmą kartą nustatyta sunki OMA. Tiriamieji visus testus atliko du kartus: prieš gydymą CPAP ventiliacija ir po trijų mėnesių. Miegoistumas vertintas pagal *Epworth* mieguistumo skalės (EMS) rezultatus. Gyvenimo kokybė tirta miego apnėjos gyvenimo kokybės klausimyno (MAGKI) trumpąja versija. Judesių greitis ir dėmesys vertinti kelio paieškos testo (KPT) A ir B dalimis. Pacientai suskirstyti į grupes pagal CPAP taikymo trukmę: N grupė – iki 5 val. per naktį ir L grupė – > 5 val. Kontrolinė grupė sudaryta iš vyrų, neturėjusių OMA būdingų nusiskundimų ir gretutinių ligų. Kiekybiniai duomenys tarp nepriklausomų imčių lyginti panaudojant Mano- Vitnio (*Mann-Whitney U*) ir Kruskalo-Valiso (*Kruskal-Wallis*) kriterijus, o tarp priklausomų – Vilksono (*Wilcoxon*) kriterijų. Duomenys aprašyti kaip mediana (25–75 kvartilai).

REZULTATAI. Ištirta 12 kontrolinės grupės asmenų ir 15 vyrų, sergančių sunkia OMA (L grupė – 9 pacientai, N grupė – 6 pacientai). Visų grupių tiriamųjų amžius nesiskyrė ($p = 0,252$). Sergantys OMA prieš gydymą KPT A ir B dalis išsprendė atitinkamai per 35,62 s (26,26–52,27) ir 90 s (58,41–100,23). Kontrolinės grupės KPT A bei B dalių rezultatai atitinkamai buvo 31,81 s (20,98–33,18) ir 50,33 s (44,61–56,98, t. y. geresni nei sergančių OMA (atitinkamai $p = 0,045$ ir $p = 0,003$). Po 3 mėn. L grupės asmenų KPT A dalies rezultatas buvo geresnis nei pradinis – 33,44 s (26,65–46,81), ($p = 0,02$), o B dalies rezultatas reikšmingai nepagerėjo – 73,46 s (54,60–101,37), ($p = 0,055$). N grupės asmenys po 3 mėn. KPT A ir B dalis išsprendė atitinkamai per 26,57 s (18,17–39,64) ir 53,31 s (50,71–55,86). Po 3 mėn. gydymo skirtumo nebuvo tarp A ($p = 0,313$) ir B ($p = 0,156$) dalių tyrimų. Sergantys OMA savo mieguistumą pagal EMS įvertino 13 balų (9,5–16,5). Po 3 mėn. L grupės asmenų EMS įvertinimas buvo 3 balai (2–3), o N grupės – 3,5 balo (2–3). Abiejų grupių asmenų mieguistumas sumažėjo ($p < 0,05$). Kontrolinės grupės EMS rezultatas buvo 1,5 balo (0–2). L ir N grupių asmenų EMS rezultatai po 3 mėn. gydymo išliko prastesni nei kontrolinės. MAGKI klausimyną sergantiejiys OMA įvertino 5,31 balo (4,15–5,61), kontrolinės grupės asmenys – 5,29 balo (4,83–5,94), ($p = 0,66$). Po 3 mėn. gydymo L grupėje MAGKI rezultatas pagerėjo iki 6,92 balų (6,55–7), ($p = 0,004$). N grupėje MAGKI rezultatas taip pat pagerėjo iki 6,32 balo (6–6,74), ($p = 0,031$). Abiejų grupių pacientų MAGKI rezultatai po gydymo buvo geresni nei kontrolinės grupės ($p = 0,017$), o L grupės – geresni už N grupės ($p = 0,026$).

IŠVADOS. Subjektyviais testais vertinti sergančių OMA rodikliai (gyvenimo kokybė ir mieguistumas) pagerėjo po 3 mėn. taikyto gydymo CPAP ventiliacija nepriklausomai nuo gydymosi trukmės. Pacientai geriau vertino savo gyvenimo kokybę po 3

mėn. gydymo CPAP ventilacija nei kontrolinės grupės asmenys. Ilgesnė CPAP naudojimo trukmė sąlygojo geresnį gyvenimo kokybės įvertinimą. Objektiviai vertintas judesių greitis pagerėjo tik pacientų, kurie gydėsi CPAP ventilacija daugiau nei 5 val., reikšmingų dėmesio pokyčių po 3 mėn. gydymo nebuvo nepriklausomai nuo ventilacijos trukmės.

PROTEOSOMAS KODUOJANČIŲ GENŲ POLIMORFIZMŲ SĄSAJOS SU 26S PROTEOSOMŲ KONCENTRACIJA KRAUJO SERUME SERGANT ASTMA

Živilė Žemeckienė¹, Edita Gasiūnienė², Brigita Šitkauskienė²,
Raimundas Sakalauskas², Astra Vitkauskienė¹
¹LSMU MA Laboratorinės medicinos klinika, ²LSMU MA
Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Astma yra lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, kurios predisponuojantys veiksniai dar nėra gerai žinomi. Vienas iš astmą veikiančių veiksnių galėtų būti proteosomos – fermentų kompleksai, atliekantys svarbų vaidmenį uždegimo procesuose. Nustatyta, kad proteosomos ir jas koduojančių genų polimorfizmai gali turėti įtakos įvairių ligų patogenezėi.

TIKSLAS – nustatyti sąsajas tarp proteosominių genų *PSMA6* ir *PSMC6* vieno nukleotido polimorfizmo variantų ir 26S proteosomų koncentracijos kraujo serume.

METODAI. Ištirta 90 asmenų, sergančių astma (amžiaus vidurkis – 46,4 ± 15,3), nustatyta pagal GINA kriterijus. DNR iš

tiriamųjų periferinio kraujo buvo išskirta naudojant QIAamp DNA *blood mini kit* rinkinį (Qiagen, Vokietija) pagal gamintojo protokolą. Aleliui specifinės amplifikacijos ir restrikcijos fragmentų ilgio analizės metodais buvo ištirti pasirinktų proteosominių genų variantai: *PSMA6* geno rs2277460 (-110C > A) ir rs1048990 (-8C > G), *PSMC6* geno – rs2295826 (86–104A > G) ir rs2295827 (86–46C > T). 26S proteosomų koncentracija periferinio kraujo serume buvo nustatyta imunofermentinės analizės (ELISA) metodu, naudojant komercinius rinkinius pagal gamintojo (*Human 26-PSM ELISA Kit, Elabscience, Kinija*) protokolą.

REZULTATAI. Nustatyta 26S proteosomų koncentracija sergant astma 2,01 ± 2,2 ng/ml. *PSMA6* geno polimorfizmo rs1048990 retą G alelį turinčių pacientų kraujo serume nustatytas padidėjęs 26S proteosomų koncentracijos kiekis (2,47 ± 2,2 ng/ml esant G aleliui ir 1,86 ± 2,3 ng/ml esant C aleliui), tačiau pokytis nebuvo statistiškai reikšmingas. Tiriant rs2277460 polimorfizmą 26S proteosomų koncentracijos pokyčių nenustatyta (1,81 ± 1,9 ng/ml esant A aleliui ir 2,05 ± 2,4 ng/ml esant C aleliui). Nustatyta statistiškai reikšminga sąsaja tarp *PSMC6* geno polimorfizmų rs2295826/rs2295827 retų alelių G/T bei sumažėjusios 26S proteosomų koncentracijos (1,3 ± 1,12 ng/ml esant G/T aleliams ir 2,13 ± 2,5 ng/ml esant A/C aleliams, p < 0,05). G/T alelių dažnumas astma sergančių žmonių grupėje buvo 17 proc.

IŠVADOS. Proteosominio geno *PSMC6* polimorfizmų rs2295826/rs2295827 reti aleliai G/T gali sąlygoti sumažėjusią 26S proteosomų koncentraciją kraujo serume sergant astma.

Vitaminas D ir astma

Laura Tamašauskienė, Brigita Šitkauskienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: astma, vitaminas D, 25(OH)D, 1,25(OH)2D.

Santrauka. Astma yra dažna lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, kuriai būdingas švokštimas, dusulys, kosulys, krūtinės veržimo pojūtis. Sergamumas šia liga nuolat didėja visame pasaulyje. Sergant astma, padidėja bronchų reaktyvumas į tiesioginį ar netiesioginį dirgiklį. Astmos priežastys ir išsivystymo mechanizmai nėra visiškai aiškūs. Nuolat atrandama naujų ląstelių bei citokinų, dalyvaujančių šios ligos patogenezėje. Daugėja duomenų, kad vitaminas D yra reikšmingas įvairių lėtinių ligų, taip pat ir astmos, patogenezėje. Tyrimai rodo, kad įvairaus amžiaus pacientams, sergantiems astma, nustatomas mažesnis šio vitamino kiekis nei sveikiems asmenims. Manoma, kad pats vitaminas D pasižymi uždegimą slopinančiomis savybėmis, be to, yra vienas iš komponentų, reguliuojančių imuninės sistemos atsaką. Pastebėta, kad pakankamas vitamino D kiekis gali pagerinti pacientų, sergančių astma, kvėpavimo funkcijos rodiklius, atsaką į vartojamus inhaliuojamuosius gliukokortikoidus, sumažinti vaistų poreikį bei paūmėjimų skaičių.

Astma yra lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, kuria serga 1–18 proc. gyventojų įvairiose šalyse [1]. Daugelyje šalių šios ligos paplitimas nuolat didėja [2]. Astmai būdingas padidėjęs bronchų reaktyvumas į tiesioginį ar netiesioginį dirgiklį ir lėtinis uždegimas kvėpavimo takuose [1]. Ši liga pasireiškia švokštimu, dusuliu, krūtinės veržimo pojūčiu, kosuliu. Simptomų dažnumas ir intensyvumas priklauso nuo provokuojančių veiksnių: fizinio aktyvumo, sąlyčio su alergenu ar kitu dirgikliu, oro sąlygų pokyčių, kvėpavimo takų infekcijos [1]. Astma diagnozuojama įvertinus klinikinius simptomus, anamnezę ir kvėpavimo funkcijos tyrimus [1]. Ši liga neigiamai veikia paciento gyvenimo kokybę: riboja kasdienį aktyvumą, yra viena pagrindinių mokyklos nelykimo ir darbo praleidimo priežasčių. Ekonomiškai stiprios valstybės astmai gydyti išleidžia 1–2 proc. visų sveikatos paslaugoms skirtų lėšų [2].

Astmos priežastys ir išsivystymo mechanizmai nėra visiškai aiškūs. Žinoma, kad šios ligos patogenezėje svarbų vaidmenį atlieka putliosios ląstelės, eozinofilai, neutrofilai, T limfocitai, makrofagai ir epitelio ląstelės [3]. 2 tipo

T limfocitai pagalbininkai (Th2) išskiria interleukiną (IL) 5 ir granulocitų makrofagų koloniją stimuliuojantį faktorių (GM-SCF), kurie skatina angiogenezę, eozinofilų diferenciaciją bei chemotaksį, ir IL-13, kuris dalyvauja kvėpavimo takų remodeliacijos ir uždegimo procesuose [4, 5]. Mokslininkai nuolat atranda naujų citokinų, imuninių ląstelių, kurie yra svarbūs šios ligos patogenezėje. Daugėja duomenų, kad vitaminas D yra reikšmingas įvairių lėtinių ligų patogenezėje. Kelinama hipotezė, kad vitaminas D gali dalyvauti astmos vystymosi procesuose [6–10].

Šis vitaminas yra tirpus riebaluose, jo pagrindinė funkcija – kalcio ir fosforo reabsorbcija plonosiose žarnose bei inkstuose ir dalyvavimas kaulo mineralizacijos procese [11, 12]. Vitaminas D į žmogaus organizmą patenka per odą arba žarnyną [13]. Kepenyse vitaminas

D3 yra verčiamas į neaktyvią formą 25-hidroksivitaminą D (25(OH)D), o inkstuose – į aktyvią formą 1,25-dihidroksivitaminą D (1,25(OH)2D). Norint ištirti vitamino D atsargas organizme, rekomenduojama tirti 25(OH)D, nes ši forma pasižymi ilgesne gyvavimo trukme ir mažiau priklauso nuo kitų hormonų kiekio, inkstų, kepenų veiklos nei 1,25(OH)2D [13].

VITAMINO D KONCENTRACIJOS SKIRTUMAI SVEIKŲ ASMENŲ IR PACIENTŲ, SERGANČIŲ ASTMA, ORGANIZME

Šiuo metu atliekama daug mokslinių tyrimų, analizuojančių vitamino D įtaką astmos išsivystymui. Tiek vaikams, tiek suaugusiesiems, sergantiems astma, nustatomas mažesnis vitamino D

1 lentelė. Vitamino D koncentracijos skirtumai (ng/ml) pacientų, sergančių astma, ir sveikų asmenų organizme [8, 10, 15]

Pacientai, sergantys astma	Sveiki asmenys	Tyrėjai
22,64±9,96**	32,11±14,74	A. Turkeli ir kt.
17,5±11,0**	20,8±10,0	M. S. Ehlal ir kt.
14,36±0,57**	22,13±0,84	L. Tamašauskienė ir kt.

**p < 0,01, palyginti su sveikais asmenimis

kiekis nei sveikiems asmenims (1 lentelė) [8, 10, 14, 15]. Mokslininkai teigia, kad tarp vitamino D koncentracijos ir astmos yra tiesioginis ryšys [13–15].

VITAMINO D VEIKIMO MECHANIZMAS SERGANT ASTMA

Vitamino D poveikis aiškinamas aktyvios vitamino D formos uždegimą slopinančiomis savybėmis ir yra vienas veiksnių, reguliuojančių imuninės sistemos atsaką. Kvėpavimo takų epitelio ir lygiųjų raumenų ląstelėse yra išsidėstę vitamino D receptoriai, kurie dalyvauja verčiant 25(OH)D į 1,25(OH)D, slopinantį uždegimą [16]. Eksperimentiniai tyrimai rodo, kad vitaminas D sergant astma neleidžia telktis eozinofilams, mažina IL-5, IL-9 ir IL-13 kiekį bei lygiųjų raumenų proliferaciją [7, 13, 17, 18]. Pastebėta, kad šis vitaminas didina IL-10, pasižyminčio uždegimą slopinančiomis savybėmis, kiekį ir turi įtakos gliukokortikoidų veikimui: papildomai pridėjus vitamino D į CD4⁺ T ląstelių kultūrą, gautą iš astma ser-

gančių pacientų, atsparių gliukokortikoidams, pastebėta padidėjusi IL-10 sekrecija, prilygstanti pacientų, jautrių gliukokortikoidams, sekrecijai [7, 13, 18]. Vitamino D stoka skatina uždegimo mediatorių IL-6 ir IL-8 sekreciją [18].

VITAMINO D ĮTAKA KVĖPAVIMO FUNKCIJAI, ATSAKUI Į GYDYMĄ IR ASTMOS KONTROLEI

Klinikinių tyrimų duomenimis, stokojant vitamino D, blogėja plaučių funkcijos rodikliai, didėja kvėpavimo takų reaktyvumas ir silpnėja atsakas į gliukokortikoidus [7]. Tyrimas, kuriame dalyvavo daugiau nei 14 tūkst. tiriamųjų, atskleidė statistiškai reikšmingą ryšį tarp vitamino D kiekio, vidutinio forsuito iškvėpimo tūrio ir forsuitos gyvybinės talpos [7]. Pastebėta, kad, vartojant vitaminą D, mažėja gliukokortikoidų poreikis [13].

Japonijoje atliktas klinikinis atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamas dvigubai aklas tyrimas, kuriame 2 mė-

nesius mokyklinio amžiaus astma sergantiems vaikams buvo duodama vitamino D 800 TV per dieną arba placebo preparatas [9]. Efektas buvo vertintas po 2 ir 6 mėn. pagal astmos kontrolės testą (2 lentelė). Nustatyta, kad astmos kontrolė po 2 mėn. buvo statistiškai reikšmingai geresnė pacientų, gavusių vitamino D, grupėje, palyginti su placebo grupe [9]. Po 6 mėn. forsuito iškvėpimo tūris <80 proc. būtinojo dydžio buvo reikšmingai mažesnis pacientų, gavusių vitamino D, grupėje [9]. Apibendrinus tyrimo rezultatus, galima teikti, kad mažos, trumpai vartojamos vitamino D dozės kartu su įprastiniu astmos gydymu gali pagerinti mokyklinio amžiaus vaikų astmos kontrolę.

2016 m. Turkijoje atliktame tyrime buvo matuojamas 25(OH)D₃ kiekis ikimokyklinio amžiaus vaikams, sergantiems astma, ir sveikiems asmenims [8]. Didesnis ligos paūmėjimų skaičius ir blogesnė astmos kontrolė nustatyta pacientams, kurių organizme vitamino D kiekis buvo nepakankamas. Nustatytas tiesioginis ryšys tarp serumo vitamino D kiekio ir astmos kontrolės [8].

2 lentelė. Suaugusiųjų, paauglių ir 6–11 m. vaikų astmos kontrolės įvertinimas pagal *Global initiative of asthma* (GINA) [1]

A. Astmos simptomų kontrolė		Astmos kontrolės laipsnis	
Ar per paskutines 4 savaites:		Gera kontroliuojama – visi atsakymai neigiami	Iš dalies kontroliuojama – 1 ar 2 atsakymai teigiami
• Pasireiškė astmos simptomai dieną daugiau nei 2 kartus per savaitę?	Taip Ne		Nekontroliuojama – 3 ar 4 atsakymai teigiami
• Pabudote naktį dėl astmos simptomų?	Taip Ne		
• Naudojote vaistų simptomams palengvinti dažniau nei 2 kartus per savaitę?	Taip Ne		
• Ribojote kasdienį aktyvumą dėl astmos?	Taip Ne		
B. Blogos astmos prognozės rizikos veiksniai			
Įvertinti rizikos veiksniai reguliariai, ypač tiems pacientams, kuriems būdingi dažni paūmėjimai. Įvertinti FEV ₁ gydymo pradžioje, praėjus 3–6 mėn. po gydymo pradėjimo, vėliau – periodiškai.			
<i>Modifikuojami nepriklausomi astmos paūmėjimo rizikos veiksniai:</i>		Esant vienam ar daugiau rizikos veiksnių, didėja astmos paūmėjimo rizika, net jei simptomai yra gerai kontroliuojami	
<ul style="list-style-type: none"> • Nekontroliuojami astmos simptomai • Dažnas trumpai veikiančių veikimo beta 2 agonistų vartojimas • Neadekvatus inhaliuojamųjų gliukokortikoidų vartojimas (netinkama įkvėpimo technika, nereguliarus vaisto vartojimas, gydytojo neskirtų vaistų vartojimas) • Mažas FEV₁, ypač <60 proc. • Psichologinės ir socioekonominės problemos • Rūkymas, kontaktas su astmą provokuojančiais alergenais • Kitos ligos: nutukimas, rinosinusitas, maisto alergija • Skrepliuose ir kraujyje nustatyta eozinofilija • Nėštumas 			
<i>Kiti svarbūs nepriklausomi astmos paūmėjimo rizikos veiksniai:</i>			
<ul style="list-style-type: none"> • Intubacija ar gydymas nuo astmos intensyviosios terapijos skyriuje • Daugiau nei vienas astmos paūmėjimas per paskutinius 12 mėn. 			
<i>Nuolatinio plaučių funkcijos sutrikimo rizikos veiksniai:</i>			
<ul style="list-style-type: none"> • Nepakankamas gydymas inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais • Rūkymas, kontaktas su kenksmingais chemikalais • Mažas pradinis FEV₁, nuolatinė skreplių hipersekrecija, skrepliuose ir kraujyje nustatyta eozinofilija 			
<i>Vaistų nepageidaujamo poveikio rizikos veiksniai:</i>			
<i>Sistemiškai veikiančių:</i> dažnas geriamųjų gliukokortikoidų vartojimas, ilgalaikis didelių dozių inhaliuojamųjų gliukokortikoidų vartojimas, P450 inhibitorių vartojimas.			
<i>Vietiška veikiančių:</i> didelių dozių inhaliuojamųjų gliukokortikoidų vartojimas, netaisyklinga vaisto įkvėpimo technika.			

VITAMINO D SVARBA NĖŠTUMO METU

Moksliniai tyrimai atskleidė ryšį tarp motinos mitybos nėštumo metu ir astmos rizikos vaikui. Nustatyta, kad pakankamas vitamino D, E ir antioksidantų kiekis vaikams sumažina astmos ir švokštimo riziką [7]. Vaikams, kurių mamoms nėštumo metu stokojo vitamino D, dažniau išsivystė astma ir atopinis dermatitas 4 gyvenimo metais [7]. Danijoje atliktas tyrimas, kurio metu nėščios moterys vartojo vitaminą D, o jų vaikai dėl alerginių ligų buvo stebimi 7 metus. Nustatyta, kad tų moterų, kurios gavo didesnes vitamino D dozes, vaikai rečiau sirgo astma [19].

VITAMINO D VARTOJIMO REKOMENDACIJOS

Daugėja mokslinių tyrimų duomenų apie teigiamą vitamino D poveikį astmos atžvilgiu, tačiau bendros nuomonės dėl papildomo jo skyrimo sergant astma ar jos paūmėjimu nėra. Oficialių rekomendacijų, nurodančių, kokiomis dozėmis ir kiek laiko reikėtų vartoti vitaminą D sergantiems astma, taip pat nėra. Endokrinologų draugijos rekomendacijos teigia, kad 19–70 m. amžiaus žmonės (įskaitant nėščias moteris) per dieną turėtų gauti bent 600 TV vitamino D, o vyresni nei 70 m. – bent 800 TV/d. [20]. Tačiau, norint, kad 25(OH)D kiekis būtų didesnis nei 30 ng/ml, gali prireikti 1500–2000 TV/d. [20]. Kūdikams vitamino D rekomenduojama pradėti duoti iš karto po gimimo, nepriklausomai nuo mitybos, ir iki vienerių metų amžiaus skirti bent 400 TV per dieną, o vyresniems nei vienerių metų vaikams – bent 600 TV per dieną [20].

APIBENDRINIMAS

Astma yra dažna lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, kurios paplitimas nuolat didėja. Ši liga pasireiškia švokštumu, dusuliu, krūtinės veržimo pojūčiu, kosuliu. Astmos patogenezė yra aktyviai tyrinėjama. Manoma, kad vitaminas D gali atlikti svarbų vaidmenį šios ligos patogenezėje.

Vitaminas D į žmogaus organizmą patenka per odą arba žarnyną. Norint iširti vitamino D atsargas organizme, rekomenduojama tirti neaktyvią formą 25(OH)D. Įvairaus amžiaus pacientams, sergantiems astma, nustatomas mažesnis vitamino D kiekis nei sveikiems asmenims. Aktyvi vitamino D forma pasižymi uždegimą slopinančiomis savybėmis ir gebėjimu reguliuoti imuninės sistemos atsaką.

Mokslų literatūros duomenimis, stingant vitamino D organizme, gali blogėti plaučių funkcijos rodikliai, astmos kontrolė, didėti kvėpavimo takų reaktyvumas, paūmėjimų dažnumas ir silpnėti atsakas į gliukokortikoidus. Pakankamas vitamino D kiekis motinos nėštumo metu sumažina astmos riziką vaikui. Tyrimais nustatyta, kad papildomai vartojamas šis vitaminas kartu su įprastiniu gydymu gali pagerinti astmos kontrolę.

VITAMIN D AND ASTHMA

LAURA TAMAŠAUSKIENĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: asthma, vitamin D, 25(OH)D, 1,25(OH)2D.

Summary. Asthma is common chronic inflammatory airway disease, which morbidity increases every year in the world. The main symptoms are wheezing, dyspnoea, cough and chest tightness. Airway hyper responsiveness to direct or indirect irritant is observed during asthma. The cause and mechanisms of this disease are not fully investigated yet. Researchers discuss about role of vitamin D in various chronic diseases, including asthma. Scientific studies show that lower vitamin D level is detected in various age patients with asthma compared to healthy individuals. Vitamin D may have anti-inflammatory properties. Moreover, it may regulate immune system response. Sufficient vitamin D level can increase patients' with asthma lung function results, response to inhaled steroids and reduce consumption of medications and exacerbations of this disease.

LITERATŪRA

1. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
2. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
3. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma – Summary 2007. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(5):S94-138.
4. Ingram JL, Kraft M. IL-13 in asthma and allergic disease: asthma phenotypes and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(4):829-42.
5. Klein WRG, Kleinjan A, van Nimwegen M, Bergen I, de Bruijn M, Levani Y, Hendriks RW. Pulmonary innate lymphoid cells are major producers of IL-5 and IL-13 in murine models of allergic asthma. *Eur J Immunol.* 2012;42(5):1106-16.
6. Brown SD, Calvert HH, Fitzpatrick AM. Vitamin D and asthma. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(2):137-45.
7. Hejazi ME, Modarresi-Ghazani F, Entezari-Maleki T. A review of Vitamin D effects on common respiratory diseases: Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and tuberculosis. *J Res Pharm Pract.* 2016;5(1):7-15.
8. Turkeli A, Ayaz O, Uncu A, Ozhan B, Bas VN, Tufan AK, Yilmaz O, Yuksel H. Effects of vitamin D levels on asthma control and severity in pre-school children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(1):26-36.
9. Tachimoto H, Mezawa H, Segawa T, Akiyama N, Ida H, Urashima M. Improved Control of Childhood Asthma with Low-Dose, Short-Term Vitamin D Supplementation: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Allergy.* 2016 Feb 3. doi: 10.1111/all.12856. [Epub ahead of print]
10. Tamašauskienė L, Gasiūnienė E, Lavinskienė S, Sakalauskas R, Šitkauskienė B. Evaluation of vitamin D levels in allergic and non-allergic asthma. *Medicina (Kaunas).* 2015;51(6):321-7.
11. Ryan JW, Anderson PH, Turner AG, Morris HA. Vitamin D activities and metabolic bone disease. *Clin Chim Acta.* 2013;425:148-52.
12. Michael F. Holick, M.D., Ph.D. Vitamin D Deficiency *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
13. Searing DA, Leung DYM. Vitamin D in Atopic Dermatitis, Asthma and Allergic Diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010;0(3):397-409.
14. Maalmi H, Berraies A, Tangour E, Ammar J, Abid H, Hamzaoui K, Hamzaoui A. The impact of vitamin D deficiency on immune T cells in asthmatic children: a case-control study. *J Asthma Allergy.* 2012;5:11-9.
15. Ehlayel MS, Bener A, Sabbah A. Is high prevalence of vitamin D deficiency evidence for asthma and allergy risks? *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2011;43(3):81-8.
16. Iqbal SF, Freishtat RJ. Mechanism of action of vitamin D in the asthmatic lung. *J Investig Med.* 2011;59(8):1200-2.
17. Hall SC, Fischer KD, Agrawal DK. The impact of vitamin D on asthmatic human airway smooth muscle. *Expert Rev Respir Med.* 2016 Feb;10(2):127-35.
18. Poon AH, Mahboub B, Qutayba Hamid Q. Vitamin D deficiency and severe asthma. *Pharmacol Ther.* 2013;140(2):148-55.
19. Maslova E, Hansen S, Jensen CB, Thorne-Lyman AL, Strøm M, Olsen SF. Vitamin D intake in mid-pregnancy and child allergic disease - a prospective study in 44,825 Danish mother-child pairs. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13:199.
20. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.

Saugus inhaliatoriaus pakeitimas gydant LOPL

Rūta Nutautienė

Respublikinė Kauno ligoninė

Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, LOPL nusineša maždaug 2 750 tūkst. gyvybių (4,8 proc. mirčių) per metus [1]. Prognozuojama, jog iki 2020 metų LOPL taps trečia dažniausia mirties priežastimi pasaulyje [2]. LOPL susirgusius asmenis labai svarbu tinkamai gydyti. Pagal GOLD (angl. *The Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease*) 2011, 2013 rekomendacijas, LOPL gydymas skiriamas įvertinus ne tik bronchų obstrukcijos spirometrinį FEV₁ (forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę) rodiklį, bet ir simptomų sunkumą, paūmėjimų anamnezę. Atnaujintose GOLD rekomendacijose (GOLD 2016) [3] bronchus plečiantys vaistai išliko pagrindiniai LOPL simptomus gydantys vaistai (tiek esant lengvai, tiek labai sunkiai LOPL). Teigiamas bronchodilatatorių poveikis pasireiškia dėl sumažėjusio kvėpavimo takų pasipriešinimo, pagerėjusio iškvėpimo ir sumažėjusios plaučių hiperinfliacijos tiek ramybės, tiek fizinio krūvio metu, todėl sumažėja dusulys ir pagerėja fizinio krūvio toleravimas. Bronchodilatatorius padeda pasiekti keletą LOPL gydymo tikslų: palengvina simptomus ir apsaugo nuo jų atsiradimo, sumažina paūmėjimų dažnumą ir sunkumą, pagerina bendrąją sveikatos būklę ir fizinio krūvio toleravimą. Tačiau, kad ir kaip gaila, LOPL gydymo sėkmę lemia ne vien geras inhaliuojamojo vaisto klinikinis efektyvumas, sėkmė pirmiausia priklauso ir nuo paciento pastangų laikytis vaistų įkvėpimo režimo, gebėjimo tinkamai įkvėpti vaistus ir naudotis inhaliatoriumi. LOPL gydyti skirtų vaistų, inhaliatorių pasirinkimas suteikia plačias galimybes rinktis – pradedant nuo veikliosios medžiagos iki inhaliatoriaus tipo. Tiesa, norint pakeisti inhaliato-

rių, dažniausiai tenka keisti ir veikliąją medžiagą, arba atvirkščiai. Todėl šiuo metu LOPL gydyti skiriamo vaisto pranašumas, kai ta pati veiklioji medžiaga gali būti įkvepiama skirtingo veikimo principo inhaliatoriais (pvz., tiotropis *Respimat*[®], tiotropis *HandiHaler*[®]), o jų vieno keitimas kitu nesukelia vaisto saugumo ir veiksmingumo pokyčių.

APIE TIOTROPIO BROMIDĄ

Tiotropio bromidas yra pirmasis ilgai veikiantis inhaliuojamasis anticholinerginis vaistas, kurį vartojant užtikrinamas reikšmingas ir ilgalaikis plaučių funkcijos pagerėjimas vartojant vaistą tik vieną kartą per parą [4]. Tiotropio bromidas palankiai veikia LOPL klinikinę eigą, pagerina sergančių ja gyvenimą [4]. Sergantiems LOPL tiotropio bromidas palengvina kvėpavimą, praplečia susiaurėjusius kvėpavimo takus net 24 val. Tiotropio bromidas veikia per pagrindinį grįžtamąjį LOPL mechanizmą – cholinerginį bronchų spazmą. Remiantis tyrimų duomenimis, tiotropis pasižymi ilgalaikiu bronchus plečiančiu poveikiu ir sumažina hiperinfliaciją (oro spąstus) [4]. Placebu kontroliuojamuose tyrimuose tiotropiu gydytiems pacientams rečiau pasireiškė fizinio krūvio sukeltas dusulys, pagerėjo ištvėrimumas.

4 metų trukmės UPLIFT[®] tyrime įrodyta tiotropio bromido nauda: pagerėjo šiuos vaistus vartojančių pacientų plaučių funkcijos, gyvenimo kokybė, sumažėjo paūmėjimų ir su LOPL susijusio hospitalizavimo dažnumas. Tiotropio bromido nauda nustatyta sergantiems įvairaus sunkumo LOPL, įskaitant pacientus, kuriems naujai skirtas palaikomasis gydymas, ir jaunesnius pacientus (<50 metų).

4 UPLIFT[®] ir metų POET-COPD[®] trukmės tyrimuose įrodyta, kad vartoti tiotropio bromidą LOPL sergantiems pacientams yra saugu ir naudinga.

Šio retrospektyviojo kohortinio tyrimo [5], kuriame vertinta tiotropio, vartojamo kartu su inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais ir ilgai veikiančiais β₂ agonistais, įtaka vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL sergančių pacientų mirštamumui ir paūmėjimų skaičiui, rezultatai rodo tiotropio naudą: reikšmingai sumažėja mirštamumo ir paūmėjimų rodikliai sergant vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL. Tiotropio naudą patvirtina ir tiotropio bei salmeterolio klinikinį efektą lyginusio tyrimo rezultatai [6].

Vidurio ir Rytų Europos regione atliktas SOSPEs (atviras, perspektyvusis vienos grupės (be kontrolinės grupės) [7] stebėjimo tyrimas, trukęs beveik vienerius metus). SOSPEs tyrimas – neintervencinis LOPL gydymo tyrimas, skirtas įvertinti tikrąjį gydymo tiotropiu (per *HandiHaler*[®] inhaliatorių) poveikį kasdieniam gyvenimui ligonių, sergančių pagal globalią LOPL iniciatyvą GOLD2-GOLD-3 LOPL, neeliminuojančių jo gretutinių ligų. SOSPEs tyrimo pagrindinis tikslas buvo įvertinti gyvenimo kokybę (remiantis SGRQ klausimyno rezultatais) LOPL pacientams, gydomiems tiotropiu (vienu ar su kitais LOPL vaistais). Antriniai vertinamieji kriterijai – kokie vaistai buvo vartoti su tiotropiu, kaip laikytasi tiotropio inhaliavimo režimo.

Tiriamųjų gyvenimo kokybė buvo vertinta SGRQ klausimynu. Pirminė tiotropio veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo SGRQ bendro rezultato vidutinis pokytis nuo pradinio vizito, lyginant su 6 mėnesių stebėjimo laikotarpio pabaiga. Pacientams, gydomiems 18 mė-

tiotropio vieną kartą per parą, SGRQ klausimyno rezultatas buvo statistiškai ir kliniškai reikšmingai (per 21,7 vienetus, $p < 0,0001$) sumažėjęs (pagerėjo), nepriklausomai nuo rūkymo, širdies ligų įtraukimo į tyrimą metu [7]. Analizė atskleidė, kad amžius, gydymo režimo laikymasis ir GOLD ligos klasifikacija yra svarbūs veiksniai, turintys įtakos bendrai LOPL ligonio būklei priklausomai nuo skirtingo ligos sunkumo.

Aptariant tyrimo rezultatus, nurodoma, kad LOPL gydymo tiotropiu režimo buvo gana griežtai laikomasi, pastebėta, kad pacientai patys pajutę sveikatos būklės pagerėjimą buvo labiau motyvuoti tinkamai laikytis gydymo režimo. Tyrimas įrodė ir gerą tiotropio efektyvumą, nepaisant esamų gretutinių ligų.

Remiantis tyrimo duomenimis, per šešis tiotropio vartojimo mėnesius LOPL sergančių asmenų su sveikata susijusi gyvenimo kokybė akivaizdžiai pagerėja, nepaisant jų amžiaus, gretutinių ligų ir jų sunkumo, taip pat rūko jie ar ne.

TIOTROPIO BROMIDAS SKIRTINGUOSE INHALIATORIUOSE: AR YRA SKIRTUMAS

Tiotropio bromidas įkvėpiamas 1 k./p. sausų miltelių forma per *HandiHaler*[®] inhaliatorių (18 μg 1 k./d.) arba purškiamo vandeninio tirpalo forma per

smulkią miglą formuojantį inhaliatorių (angl. *soft mist inhaler*) *Respimat*[®] (2 įkvėpimai po 2,5 μg (iš viso 5,0 μg) 1 k./d.).

Respimat[®] inhaliatorius sukurtas norint kiek įmanoma labiau pagerinti vaistų įkvėpimą ir padidinti vaisto dalelių kaupimąsi plaučiuose (inhaliatorius iš vaisto suformuoja smulkią miglą; nereikia tinkamos įkvėpimo srovės) (1 pav.), mažesne vaistų doze (5 μg , palyginti su 18 μg) galima pasiekti maksimaliai gerą gydymo efektą. *HandiHaler*[®] pranašumas – įkvėpiama vaisto dozė nepriklauso nuo įkvėpimo pastangų, inhaliatorių naudoti yra labai paprasta [8]. Farmakokinetikos analizė rodo, kad sisteminis tiotropio poveikis panašus tiek vartojant 18 μg per *HandiHaler*[®], tiek 5 μg per *Respimat*[®] inhaliatorių [8]. Klinikiniai tyrimai atskleidė, kad tiotropis *Respimat*[®] ne mažiau veiksmingas nei tiotropis *HandiHaler*[®] – prie tokių išvadų prieita remiantis plaučių funkcijos rodikliais ir pirmosios pagalbos vaistų poreikiu, LOPL paūmėjimo rizika [8].

Siekiant detalai įvertinti tiotropio *Respimat*[®] saugumą, atliktas didelės apimties TIOSPIR[™] (angl. *The Tiotropium Safety and Performance in Respimat Trial*) tyrimas.

Atliekant TIOSPIR[™] tyrimo aposteriorinę analizę [8], vertintas tiotropio, įkvėpiamo per inhaliatorių *Respimat*[®] saugumas, vaisto veiksmingumas gydant stabilios eigos LOPL (≥ 2 mėnesius) paūmėjimus pacientams, prieš

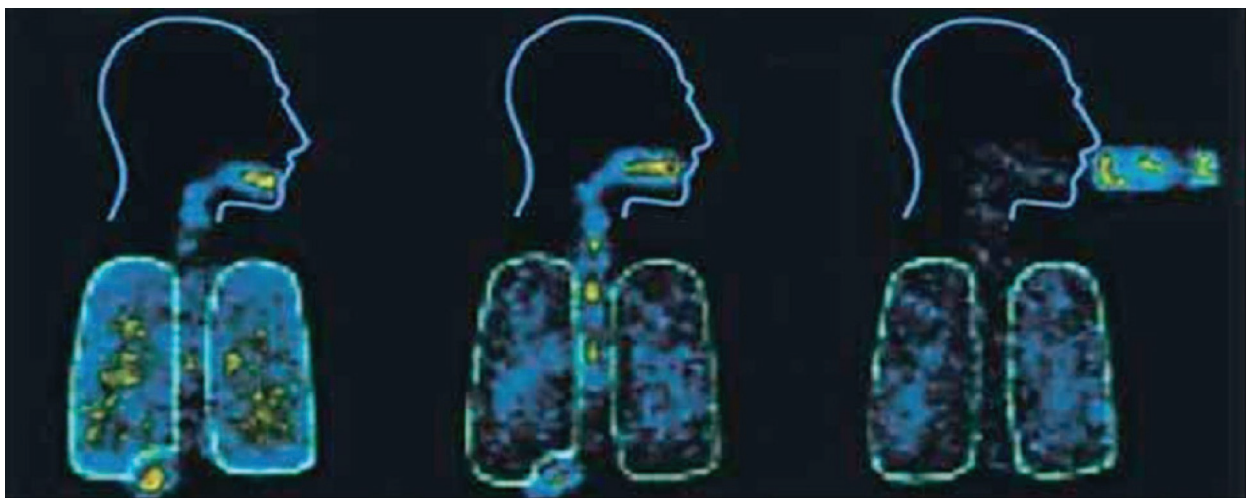
tyrimą inhaliavusiems tiotropį inhaliatoriumi *HandiHaler*[®] (18 μg), o tyrimo metu pakeitusiems į inhaliatorių *Respimat*[®]. Taip pat vertintas galimas rizikos skirtumas keičiant vieną inhaliatorių (*HandiHaler*[®] 18 μg) kitu (*Respimat*[®] 2,5 μg ar 5 μg). Analizuoti tyrimo TIOSPIR[™] dalyvavusių LOPL sergančių pacientų, kurių podilatacinis Genslerio indeksas ($\text{FEV}_1 / \text{FVC}$) $\leq 0,70$, FEV_1 (forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę) ≤ 70 proc. būtiną dydžio, turėjusių ne trumpesnę kaip 10 pakmečių rūkymo anamnezę ir prieš dalyvavimą tyrimo naudojusių inhaliatorių *HandiHaler*[®], duomenys ($n = 2\,784$). TIOSPIR[™] buvo tarptautinis, didelės apimties ($n = 17\,135$), IIIb/IV fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, paralelinių grupių, įvykiu pagrįstas tyrimas. Pacientai, kurių duomenys vertinti *post-hoc* analizėje, atsitiktine tvarka suskirstyti į 3 grupes: vienoje grupėje tiotropis vartotas per inhaliatorių *Respimat*[®] po 2,5 μg ($n = 914$), kitoje grupėje – per *Respimat*[®] inhaliatorių po 5 μg ($n = 918$) arba per *HandiHaler*[®] inhaliatorių po 18 μg ($n = 952$) 2–3 metus.

Tiotropį vartojant per inhaliatorių *Respimat*[®], palyginti su inhaliatoriumi *HandiHaler*[®], turėjo mirtingumo rizika buvo panaši (nustatyti paciento gyvybinių funkcijų rodikliai, rizikos santykis (RS); 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI): *Respimat*[®] 2,5 μg RS – 0,87; 95 proc. PI – 0,64–1,17; *Respimat*[®] 5,0 μg RS – 0,79; 95 proc. PI – 0,58–1,07), nenustatyta tarp lyginamųjų grupių ir kliniškai

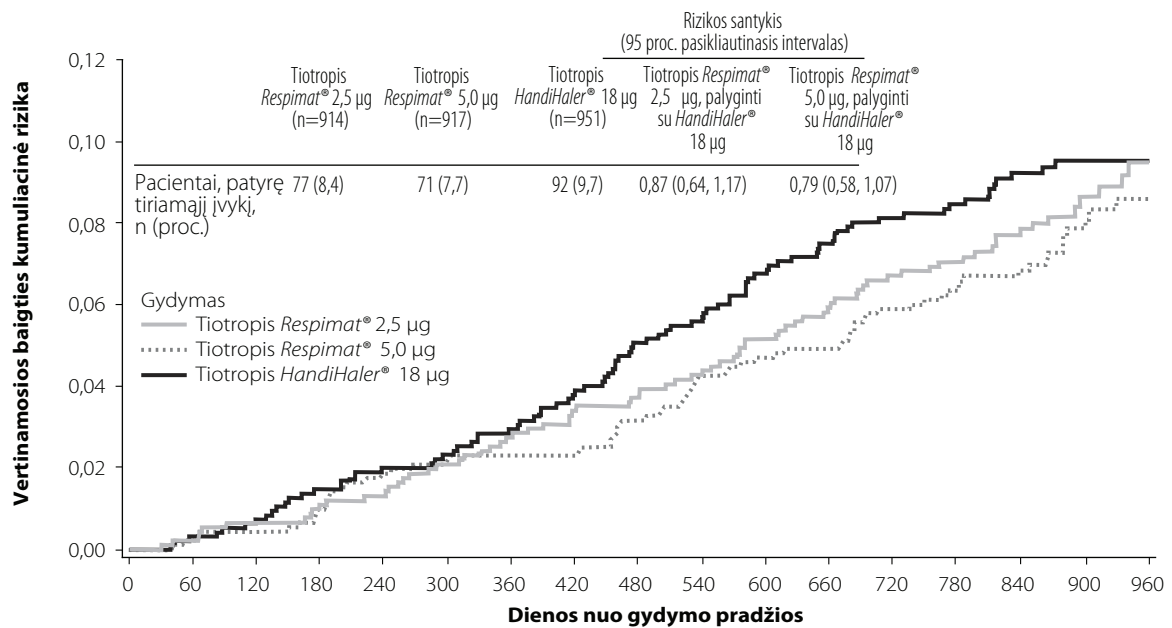
Respimat[®] smulkią miglą formuojantis inhaliatorius

Fiksuotų dozių inhaliatorius (angl. *metered-dose inhalator*)

Fiksuotų dozių inhaliatorius ir tarpinė



1 pav. Vaistų, įkvėpiamų per skirtingo tipo inhaliatorius, kaupimasis plaučiuose (scintigrafinis vaizdas)



Pacientų, turinčių įvykio riziką, skaičius

Tiotropis Respimat® 2,5 µg	914	911	907	903	901	894	887	882	877	872	865	858	824	788	647	355	129
Tiotropis Respimat® 5,0 µg	918	916	914	909	901	898	897	897	889	879	875	873	844	807	685	397	117
Tiotropis HandiHaler® 18 µg	952	949	944	937	932	930	923	914	902	895	885	879	836	806	675	386	146

2 pav. Laiko iki mirties (skiriant gydymą) Kaplano-Mejerio analizė

reikšmingo LOPL paūmėjimų, įskaitant ir sunkius paūmėjimus, rizikos ir dažnumo skirtumų [8]. Sunkus nepageidaujamas poveikis širdžiai ir mirtimi pasibaigęs nepageidaujamas poveikis širdžiai *Respimat®* ir *HandiHaler®* inhaliatorių grupėse pasitaikė panašiai (sunkus nepageidaujamas poveikis širdžiai *Respimat®* 2,5 µg grupėje RS – 0,73, 95 proc. PI – 0,47–1,15; *Respimat®* 5,0 µg grupėje RS – 0,69, 95 proc. PI – 0,44–1,08; mirtimi pasibaigęs nepageidaujamas poveikis širdžiai *Respimat®* 2,5 µg grupėje RS – 0,57, 95 proc. PI – 0,27–1,19; *Respimat®* 5,0 µg grupėje RS – 0,67, 95 proc. PI – 0,33–1,34) (2 pav.). Gydant mirtimi pasibaigusį nepageidaujimą komplikacijų dažnumas buvo mažesnis *Respimat®* 5,0 µg grupėje, palyginti *HandiHaler®* 18 µg grupe (*Respimat®* 2,5 µg grupėje RS – 0,78, 95 proc. PI – 0,55–1,09; *Respimat®* 5,0 µg grupėje RS – 0,62; 95 proc. PI – 0,43–0,89).

APIBENDRINIMAS

LOPL – didelė finansinė ir socialinė našta visuomenei. Tik efektyvus ir saugus šios ligos gydymas gali pagerinti ligonio gyvenimo kokybę, klinikinius

simptomus. Viena naujausių aposteriorinių tyrimo TIOSPIR™ analizė rodo, kad pacientams, ne trumpiau kaip 2 mėnesius iki tyrimo pradžios gavusiems stabilų LOPL gydymą tiotropiu *HandiHaler®* 18 µg, tyrime pakeitus jį į tiotropį *Respimat®* 2,5 µg ar 5,0 µg, nepadidėjo nei mirties rizika (skaitine išraiška mirties rizika net buvo mažesnė), nei didžiųjų su širdies ir kraujagyslių sistema susijusių nepageidaujamų reiškinų dažnumas, palyginti su tiriamaisiais, ir toliau inhaliavusiais 18 µg tiotropio bromido per *HandiHaler®* inhaliatorių. Tiek naudojusius *Respimat®*, tiek *HandiHaler®* inhaliatorius ligos paūmėjimų skaičius buvo panašus. Šie duomenys sutampa su TIOSPIR™ tyrimo rezultatais. Ir tai tik dar kartą patvirtina tiotropio *Respimat®* saugumą, o akivaizdus gydymo efektas pasireiškia vartojant mažesnę bronchus plečiančio vaisto dozę. Tyrimu nustatyta, kad saugu keisti tiotropio *HandiHaler®* inhaliatorių *Respimat®* inhaliatoriumi, nes vaisto veiksmingumas nenukenčia.

LITERATŪRA

- Raherison C., Girodet P.O. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev* 2009; 18: 114, 213–221. <http://err.ersjournals.com/content/18/114/213.full.pdf>
- Chronic obstructive pulmonary disease 2012

- update (COPD Review, Lancet). From the excellent Seminar in Lancet April 2012, the 2004 ATS statement, and our reviews of recent articles on COPD. *The Lancet*, Volume 379, Issue 9823, Pages 1341 - 1351, 7 April 2012. <http://pulmccm.org/2012/review-articles/chronic-obstructive-pulmonary-disease-2012-update-copd-review-lance>
- GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (UPDATED 2016). 2016 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.
- Vogelmeier C. et al. Effect of tiotropium vs. salmeterol on exacerbations: GOLD II and maintenance therapy naïve patients, *Respiratory Medicine* 2012. Prieiga per internetą: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.09.015>>.
- Short P.M., Williamson P.A., Elder D.H.J. et al. The Impact of Tiotropium on Mortality and Exacerbations When Added to Inhaled Corticosteroids and Long-Acting b-Agonist Therapy in COPD. *Chest* 2012, January, 141, 1, 81–86.
- Hodder R., Kesten S., Menjoge S., Viel K. Outcomes in COPD patients receiving tiotropium or salmeterol plus treatment with inhaled corticosteroids. *International Journal of COPD* 2007, 2 (2), 157–167.
- 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.
- Ronald Dahl, Peter M A Calverley, Antonio Anzueto, Norbert Metzendorf, Andy Fowler, Achim Mueller, Robert Wise, Daniel Dussler. Safety and efficacy of tiotropium in patients switching from HandiHaler to Respimat in the TIOSPIR trial. Downloaded from <http://bmjopen.bmj.com/> on January 7, 2016 - Published by group.bmj.com

Salmeterolio ir flutikazono derinio efektyvumas gydant astmą

Rūta Nutautienė

Respublikinė Kauno ligoninė

Reikšminiai žodžiai: astma, astmos kontrolė, salmeterolis ir flutikazonas, *Saf lutin*.

Santrauka. Astma yra plačiai paplitusi lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, kuri tinkamai nekontroliuojama blogina paciento gyvenimo kokybę ir didina išlaidas, skirtas sveikatos paslaugoms. Astmos gydymo tikslai yra gera simptomų kontrolė, normalus kasdienis paciento aktyvumas, maža paūmėjimų rizika ir normali plaučių funkcija. Norint juos įgyvendinti, reikia laiku diagnozuoti ligą, parinkti tinkamą gydymą, inhaliatorių, suteikti pacientui informacijos, mokyti jį taisyklingos vaisto įkvėpimo technikos.

Astma yra lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, kuria įvairiose šalyse serga 1–18 proc. gyventojų [1]. Apskaičiuota, kad pasaulyje ši liga pasireiškia 300 mln. žmonių [2]. Daugelyje šalių astmos paplitimas nuolat didėja, ypač vaikų grupėje [2]. Astma pasireiškia švokštimu, dusuliu, veržimo krūtinėje pojūčiu, kosuliu. Simptomų dažnumas ir intensyvumas dažnai priklauso nuo provokuojančių veiksnių: fizinio aktyvumo, sąlyčio su alergenu ar kitu dirgikliu, oro sąlygų pokyčių, virusinės kvėpavimo takų infekcijos [1]. Simptomai gali išnykti savaime ar vartojant vaistus, tačiau net ir nesant klinikinių astmos požymių, padidėjęs kvėpavimo takų reaktyvumas į tiesioginį ar netiesioginį dirgiklį ir lėtinis uždegimas kvėpavimo takuose išlieka nuolat [1]. Astmos diagnozė pagrindžiama remiantis klinikiniais simptomais, detaliam anamneze ir kvėpavimo funkcijos tyrimų duomenimis [1].

Astma blogina paciento gyvenimo kokybę bei didina valstybės išlaidas, skirtas sveikatos paslaugoms: riboja pacientų kasdienį aktyvumą, yra viena pagrindinių pamokų ir darbo praleidimo priežasčių, astmos gydymui ekonomiškai

stipriose valstybėse išleidžiama 1–2 proc. visų sveikatos paslaugoms skirtų lėšų [2]. Išlaidos blogai kontroliuojamos astmos gydymui dar didesnės [2]. Dėl šių priežasčių labai svarbu anksti diagnozuoti ligą, parinkti optimalų gydymą ir siekti geros astmos kontrolės.

Straipsnyje aptariami veiksniai, lemiantys efektyvų astmos gydymą, salmeterolio ir flutikazono derinio efektyvumas.

KAS LEMIA EFEKTYVŲ ASTMOS GYDYMĄ

Astmos kontrolės vertinimas apima simptomų pasireiškimo sunkumą ir dažnumą bei blogos astmos prognozės rizikos veiksnių nustatymą (lentelė). Tam, kad astma būtų tinkamai kontroliuojama, reikia skirti tinkamą gydymą, kuris parenkamas atsižvelgiant į simptomų dažnumą ir intensyvumą [1]. Labai svarbu mokyti pacientą. Veiksmingiausias būdas tai padaryti – paciento ir gydytojo bendravimą grįsti partnerystės principu [1]. Pirmiausia gydytojas turi suteikti informacijos apie ligą: jos priežastis, provokuojančius veiksniai, išsivystymą, simptomus, gydymo me-

todus ir prognozę [1]. Informacija turi būti pateikiama taip, kad pacientas ją suprastų; rekomenduojama duoti rašytinių šaltinių, nuorodų internete [1]. Pacientui reikia išaiškinti, kodėl būtina griežtai laikytis skirto gydymo, kaip veikia jo vartojami vaistai, kodėl dera reguliariai lankytis gydymo įstaigoje. Tyrimai rodo, kad apie 50 proc. vaikų ir suaugusiųjų, sergančių astma, nevartoja vaistų taip, kaip yra nurodyta [3]. Svarbu paraginti pacientą pačiam stebėti ir dokumentuoti astmos simptomus, provokuojančius veiksniai, ligos paūmėjimus, vartojamus vaistus, astmos kontrolės laipsnį. Tyrimai rodo, kad tai nuo 1/3 iki 2/3 sumažina hospitalizavimo dėl astmos paūmėjimų, apsilankymų skubios pagalbos skyriuje, neplanuotų vizitų pas gydytoją, praleistų darbo ir mokymosi dienų bei naktinių prabudimų skaičių [1].

PROBLEMOS, KYLANČIOS PARENKANT MEDIKAMENTINĮ ASTMOS GYDYMĄ

Pagrindiniai astmos gydymo tikslai – pasiekti ir išlaikyti simptomų kontrolę, užkirsti kelią paūmėjimams, išlaikyti

Lentelė. Suaugusiųjų, paauglių ir 6–11 m. vaikų astmos kontrolės įvertinimas pagal *Global initiative of asthma* (GINA) [1]

A. Astmos simptomų kontrolė		Astmos kontrolės laipsnis		
Ar per paskutines 4 savaites:		Gerai kontroliuojama – visi atsakymai neigiami	Iš dalies kontroliuojama – 1 ar 2 atsakymai teigiami	Nekontroliuojama – 3 ar 4 atsakymai teigiami
• Pasireiškė astmos simptomai dieną daugiau nei 2 kartus per savaitę?	Taip Ne			
• Pabudote naktį dėl astmos simptomų?	Taip Ne			
• Naudojote vaistų simptomams palengvinti dažniau nei 2 kartus per savaitę?	Taip Ne			
• Ribojote kasdienį aktyvumą dėl astmos?	Taip Ne			
B. Blogos astmos prognozės rizikos veiksniai				
Įvertinti rizikos veiksnius reguliariai, ypač tiems pacientams, kuriems būdingi dažni paūmėjimai.				
Įvertinti FEV1 gydymo pradžioje, praėjus 3–6 mėn. po gydymo pradėjimo, vėliau – periodiškai.				
<i>Modifikuojami nepriklausomi astmos paūmėjimo rizikos veiksniai:</i>				Esant vienam ar daugiau rizikos veiksnių, didėja astmos paūmėjimo rizika, net jei simptomai yra gerai kontroliuojami
• Nekontroliuojami astmos simptomai				
• Dažnas trumpai veikiančių veikimo beta 2 agonistų vartojimas				
• Neadekvatus inhaliuojamųjų gliukokortikoidų vartojimas (netinkama įkvėpimo technika, nereguliarus vaisto vartojimas, gydytojo neskirtų vaistų vartojimas)				
• Mažas FEV ₁ , ypač <60 proc.				
• Psichologinės ir socioekonominės problemos				
• Rūkymas, kontaktas su astmą provokuojančiais alergenais				
• Kitos ligos: nutukimas, rinosinusitas, maisto alergija				
• Skrepliuose ir kraujyje nustatyta eozinofilija				
• Nėštumas				
<i>Kiti svarbūs nepriklausomi astmos paūmėjimo rizikos veiksniai:</i>				
• Intubacija ar gydymas nuo astmos intensyviosios terapijos skyriuje				
• Daugiau nei vienas astmos paūmėjimas per paskutinius 12 mėn.				
<i>Nuolatinio plaučių funkcijos sutrikimo rizikos veiksniai:</i>				
• Nepakankamas gydymas inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais				
• Rūkymas, kontaktas su kenksmingais chemikalais				
• Mažas pradinis FEV ₁ , nuolatinė skreplių hipersekrecija, skrepliuose ir kraujyje nustatyta eozinofilija				
<i>Vaistų nepageidaujamo poveikio rizikos veiksniai:</i>				
<i>Sistemiškai veikiančių:</i> dažnas geriamųjų gliukokortikoidų vartojimas, ilgalaikis didelių dozių inhaliuojamųjų gliukokortikoidų vartojimas, P450 inhibitorių vartojimas.				
<i>Vietiška veikiančių:</i> didelių dozių inhaliuojamųjų gliukokortikoidų vartojimas, netaisyklinga vaisto įkvėpimo technika.				

plaučių funkciją kiek įmanoma artimesnę normaliai, o esant normaliai, neleisti blogėti, kartu minimalizuojant galimus gydymo nepageidaujamus reiškinius. Inhaliuojamieji gliukokortikoidai (IGK) yra astmos gydymo pagrindas, tačiau dažnai neapsieinama ir be bronchus plečiančių vaistų (pvz.: trumpai veikiančių beta 2 agonistų (TVBA), ilgai veikiančių beta 2 agonistų (IVBA)). Lengvos eigos astmos atveju pakanka mažų IGK dozių, tikėtina, sukeliančių retesnius ir (ar) lengvesnius nepageidaujamus reiškinius. Tačiau ne retam vidutinio sunkumo ar sunkios eigos astma sergančiam pacientui, norint kontroliuoti astmos simptomus, reikalingos didelės IGK dozės, keliančios nerimą dėl galimo sisteminio nepageidaujamo poveikio. Tobulinant astmos gydymą, sukurta sinergiškai veikiančių IGK ir IVBA vaistų derinių (atskiruose ar viename inhaliatoriuje). Jais gydant, kai pridedamas bronchus plečiantis vaistas, gerą gydomąjį efektą galima pasiekti mažesne IGK doze. Kalbant apie vis labiau vertinamą individualizuotą gydymą, atrodytų, kad patogiau būtų

turėti atskirus inhaliatorius su skirtingų farmakologinių klasių vaistais ir kiekvieną jų dozuoti individualiai. Tai, gi, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkios eigos astma reikėtų turėti mažiausiai tris inhaliatorius: su IGK, ilgai veikiančiu bronchus plečiančiu vaistu ir greitai veikiančiu bronchus plečiančiu vaistu. Deja, toks vaistų vartojimo režimas yra sudėtingas (o tai pripažinta astmos gydymo problema) [1] ir gali būti sėkmingo ilgalaikio astmos gydymo kliūtis ar nuolat juntamų astmos simptomų ir paūmėjimų priežastis. Kita opi nesėkmingo astmos gydymo priežastis – pacientų savigyda, kai nepagrįstai nutraukiamas gydymas IGK vos pajutus, kad astmos simptomai palengvėjo. Gerai astmos kontrolei koją kiša ir perdėtas pasitikėjimas trumpai veikiančiais bronchus plečiančiais vaistais, kurie neretam ligoniui tampa vienintele astmos simptomus malšinančia priemone. To pasekmė – negydomas nuolatinis kvėpavimo takų uždegimas, esminis astmos patogenezės veiksnys, padarantis ilgalaikės žalos apatiniams kvėpavimo takams ir didinantis riziką

patirti gyvybei grėsmingą astmos paūmėjimą. Suderinus IGK ir IVBA viename inhaliatoriuje, gydymasis labai supaprastėja, todėl geriau laikomasi vaistų vartojimo režimo, kas galiausiai lemia geresnę ligos kontrolę [1]. Vienas tokių inhaliatorių astmai gydyti yra salmeterolio ir flutikazono derinys.

SALMETEROLIO IR FLUTIKAZONO (SAFLUTIN) FARMAKODINAMIKA IR FARMAKOKINETIKA

Salmeterolis priklauso ilgai veikiančių beta 2 adrenoreceptorių blokatorių grupei, o flutikazonas – inhaliuojamųjų gliukokortikoidų grupei [3]. Salmeterolio ir flutikazono derinys skiriamas reguliariam astmos gydymui, kai reikia kartu vartoti ilgai veikiančių beta 2 adrenoreceptorių blokatorių ir inhaliuojamųjų gliukokortikoidų. Šis vaistas tinka pacientams, kuriems inhaliuojamieji gliukokortikoidai ir inhaliuojamieji trumpai veikiančios beta 2 adrenoreceptorių blokatoriai, vartojami pagal poreikį, nepakankamai veiksmingi [3].

Salmeterolio ir flutikazono veikimo mechanizmas yra skirtingas. Salmeterolis yra selektyvaus poveikio ilgai veikiantis beta 2 adrenoreceptorių blokatorius, turintis ilgą šoninę grandinę, kuria jungiasi prie išorinės receptoriaus dalies [3]. Salmeterolis bronchus išplečia ilgesniam laikui (mažiausiai 12 val.) nei įprastinės trumpai veikiančių beta 2 adrenoreceptorių blokatorių dozės [3]. Įkvėptas flutikazonas pasižymi uždegimą kvėpavimo takuose slopinančiu poveikiu, dėl to mažėja astmos simptomai, retėja paūmėjimai ir nebūna nepageidaujamų reiškinių, būdingų sisteminiams gliukokortikoidams [3].

Salmeterolis veikia plaučiuose vietiskai, jo koncentracija plazmoje per mažą sisteminiam poveikiui sukelti.

Įkvėpto flutikazono absoliutus biologinis prieinamumas priklauso nuo įkvėpimui naudojamo prietaiso yra maždaug 5–11 proc. nominalios dozės. Nustatyta, kad astma sergantiems pacientams šis procentas dar mažesnis. Absorbcija į sisteminę kraujotaką vyksta per plaučius iš pradžių greitai, po to – lėtai [3]. Likusi įkvėptos dozės dalis gali būti nuryta, bet jos įtaka sisteminiam poveikiui kilti yra minimali dėl mažo tirpumo vandenyje ir metabolizmo prieš patenkant į sisteminę kraujotaką – pro burną patekusio flutikazono biologinis prieinamumas yra mažesnis nei 1 proc. [3]. Prie plazmos baltymų prisijungia 91 proc. flutikazono dozės. Flutikazonas labai greitai pašalinamas iš sisteminės kraujotakos, daugiausia dėl to, kad citochromo P450 fermentas CYP3A4 paverčia jį neaktyviu karboksirūgšties metabolitu [3]. Kiti metabolitai yra šalinami su išmatomis. Tik 5 proc. flutikazono dozės, daugiausia metabolitų pavidalu, šalinama su šlapimu.

SALMETEROLIO IR FLUTIKAZONO EFEKTYVUMAS GYDANT ASTMĄ

Remiantis *Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015*, astmos gydymo tikslai yra šie: pasiekti gerą simptomų kontrolę, minimalizuoti paūmėjimo riziką, stabilizuoti plaučių funkciją ir išvengti nepageidauja-

mų reiškinių [1]. Astmos simptomų kontrolės įvertinimas pateiktas lentelėje. Kai astma yra nekontroliuojama, jos simptomai vargina dažnai, dėl jų pabundama naktį ≥ 1 kartą per savaitę, rekomenduojama skirti inhaliuojamųjų gliukokortikoidų ir ilgai veikiančio beta 2 adrenoreceptorių blokatoriaus derinį [1].

Klinikinio atsiktinių imčių placebo kontroliuojamo daugiacentrio tyrimo duomenimis, salmeterolio ir flutikazono derinys statistiškai reikšmingai labiau nei salmeterolis sumažino kosulį, eozinofilų kiekį ir eozinofilų išskiriamo katijoninio baltymo koncentraciją skrepliuose, pagerino plaučių funkciją pacientams, sergantiems astma, kuriuos pagrindinis simptomas – kosulys [4]. Nutraukus gydymą salmeterolio ir flutikazono deriniu, pastebėtas smarkus būklės pablogėjimas: pacientams atsinaujino kosulys, plaučių funkcijos rodikliai ir eozinofilinio uždegimo intensyvumas kvėpavimo takuose grįžo į pradinį lygmenį [4]. Palyginti su monoterapija flutikazonu, šis vaistas efektyviau sumažina astmos paūmėjimo riziką, inhaliuojamojo greitai veikiančio beta 2 agonisto poreikį ir suvartojamųjų sisteminių gliukokortikoidų kiekį [5]. Skyrus salmeterolio ir flutikazono derinį po astmos paūmėjimo arba esant dažnam trumpai veikiančio beta 2 agonisto poreikiui, labiau sumažėja pakartotinio astmos paūmėjimo rizika ir skubios pagalbos vaistų poreikis nei vartojant flutikazoną [5].

APIBENDRINIMAS

Astma yra dažna lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga. Jos diagnozė pagrindžiama remiantis klinikiniais simptomais, detalio anamneze ir kvėpavimo funkcijos tyrimų duomenimis. Netinkamai gydoma astma verčia pacientus riboti savo kasdienį aktyvumą, dažnai neatvykti į darbą ar mokyklą. Astma, ypač nekontroliuojama, didina išlaidas, skirtas sveikatos priežiūrai.

Kad astma būtų gydoma efektyviai, svarbu paciento mokymas, tinkamas inhaliatoriaus parinkimas ir taisyklinė įkvėpimo technika. Pagal gruodžio 7-ąją įsigaliojusį 2015 metų kompen-

suojamųjų vaistinių preparatų kainyną į vaistų *Salmeterolum et Fluticasonum* grupę buvo įrašyti mažiau kainuojantys generiniai vaistiniai preparatai *Saflutin*, kurie leidžia sumažinti kompensuojamųjų vaistų priemonę. *Saflutin* inhaliatoriuje esantis salmeterolio ir flutikazono derinys skiriamas reguliariam astmos gydymui, kai reikia kartu vartoti IVBA ir inhaliuojamųjų gliukokortikoidų. Salmeterolis yra selektyvus ilgai veikiantis beta 2 adrenoreceptorių blokatorius, bronchų išplečiantis mažiausiai 12 val., o flutikazonas mažina uždegimą plaučiuose. Šis vaistų derinys veikia tik vietiskai, į kraujotaką patenka labai nedidelis jų kiekis, todėl jie nesukelia sisteminio nepageidaujamo poveikio.

SALMETEROL AND FLUTICASON COMBINATION OF EFFICACY IN THE TREATMENT OF ASTHMA

RŪTA NUTAUTIENĖ
REPUBLICAN HOSPITAL OF KAUNAS

Keyword: asthma, asthma control, salmeterol and fluticasone, Saflutin.

Summary. Asthma is common chronic inflammatory airway disease. Uncontrolled asthma impairs patient's quality of life and increases costs for health services. The aim of asthma treatment is well controlled asthma, normal patient's daily activity, reduced exacerbation risk and normal lung function. In order to achieve these goals it is necessary to diagnose disease early, to choose proper treatment and inhalator and to provide information and inhalation skills for patients.

LITERATŪRA

1. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
2. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
3. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba. Vaistų registracija. Paieška vaistų registre. Saflutin. Available from URL: <http://www.vvkt.lt/Vaistu-registracija>.
4. Tagaya E, Kondo M, Kirishi S, Kawagoe M, Kubota N, Tamaoki J. Effects of regular treatment with combination of salmeterol/fluticasone propionate and salmeterol alone in cough variant asthma. *J Asthma*. 2015;52(5):512–8.
5. Hagiwara M, Delea TE, Stanford RH. Health-care utilization and costs with fluticasone propionate and fluticasone propionate/salmeterol in asthma patients at risk for exacerbations. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(1):54–62.