

Pulmonologija ir alergologija

Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos leidinys



PIA

2017 TOMAS 1 Nr. 1

ISSN 2538-7324

Lietuvos suaugusiųjų sunkios astmos diagnostikos
ir gydymo rekomendacijos 2017

Pagrindinių vaistų nuo tuberkuliozės šalutinis poveikis

Lėtinės tromboembolinės plautinės hipertenzijos
diagnostika ir gydymas

Suaugusiųjų skiepijimas

Pulmonologija ir alergologija

Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos leidinys

2017 TOMAS 1 Nr. 1

L bendrosios praktikos
Lietuvos gydytojas

Leidėjas

© Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija

Vyriausiasis redaktorius

Raimundas Sakalauskas, dr. prof.

Atsakomasis redaktorius

Kęstutis Malakauskas, dr. prof.

Redakcinė kolegija:

Alfredas Bagdonas, dr. doc.
Ieva Bajoriūnienė, dr.
Kristina Biekšienė, dr. doc.
Palmira Leišytė, dr. doc.
Kęstutis Malakauskas, dr. prof.
Skaidrius Miliauskas, dr. prof.
Valdonė Misevičienė, dr. doc.
Iveta Skurvydienė, dr.
Brigita Šitkauskienė, dr. prof.
Laima Vaidelienė, dr. doc.
Arvydas Valavičius
Marius Žemaitis, dr. doc.

Redakcija

UAB „Vita Litera“
Savanorių pr. 137, LT-44146 Kaunas
Tel. 8 37 323003
El. paštas: zurnalas@bpg.lt
www.vita-litera.lt

Kalbos redaktorė

Teresė Leskauskienė

Dizainas

Inesa Muchinaitė
Jelena Babachina

Bibliografė

Danutė Tumėnienė

Tiražas – 500 egz.

Turinys

Aktualijos

- 4 LPAD pasirašė tarptautinės narystės sutartį su ERS
- 5 Tarptautinėje plaučių mokslinėje konferencijoje Estorilyje LSMU atstovės pranešimas
- 7 Pradėta vykdyti COST programos veikla „Ląstelių struktūrinių tinklų daugiadisciplininių tyrimų integralioji veikla“

Rekomendacijos

- 8 Lietuvos suaugusiųjų sunkios astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2017

Pulmonologija ir alergologija

- 17 Silikozė
- 22 Pagrindinių vaistų nuo tuberkuliozės šalutinis poveikis
- 25 Tarpląstelinis matiksas ir jo vaidmuo sergant astma
- 32 Struktūrinių plaučių ląstelių mechanobiologija ir jos pokyčių svarba sergant astma
- 42 Lėtinės tromboembolinės plautinės hipertenzijos diagnostika ir gydymas
- 45 Suaugusiųjų skiepijimas

Moksliniai darbai

- 49 Eozinofilų įtaka bronchų lygiųjų raumenų remodeliacijai sergant astma
- 53 Plaučių embolijos klinikinės išraiškos ir rizikos veiksnių sąsajų tyrimas
- 55 Sergančiųjų obstrukcine miego apnėja ir vaistams atsparia arterine hipertenzija apklausa
- 59 Mokslinės tezės

Farmakoterapija

- 66 Didelių dozių beklometazono dipropionato ir formoterolio fumarato itin smulkių dalelių fiksuotos dozės derinys astmai gydyti
- 71 Išplėstinės lokaliai pažengusio arba metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo galimybės skiriant bevacizumabą



ERS EUROPEAN
RESPIRATORY
SOCIETY
every breath counts

LPAD pasirašė tarptautinės narystės sutartį su ERS

2017 m. balandžio 5 d., Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija (LPAD) pasirašė tarptautinės narystės sutartį su Europos respiratologų draugija (ERS). Ši sutartis suteikia LPAD nariams teisę tapti ERS nariu su žymiai mažesniu metiniu mokesčiu ir naudotis visomis ERS Sidabrinės narystės suteiktomis privilegijomis:

- Elektroninė prieiga prie ERS žurnalų: *European Respiratory Journal* (ERJ), *European Respiratory Review* (ERR), *Breath*, ERS monografijos.
- Savaitinis ERS naujienlaiškis.
- Su nuolaida užsisakyti spausdintas ERS leidinių kopijas.
- Su nuolaida registruotis į ERS metinį kongresą arba kitą ERS renginį.
- Internetinė prieiga prie ERS mokomosios medžiagos.
- Galimybė dalyvauti ir balsuoti ERS konstitucinių posėdžių metu.
- Kandidatuoti į ERS Asamblėją, jos vadovo poziciją.
- Kandidatuoti į ERS Vykdomąjį komitetą, ERS prezidentą.

LPAD nariui, sumokėjusiam 10 Eur LPAD metinį narystės mokestį bei pageidaujanciam tapti ir ERS nariu, už pastarąją narystę reikės sumokėti papildomai 20 Eur mokestį (vietoje 70 Eur už ERS Sidabrinę narystę), o LPAD nariui vyresniam nei 65 metų – ERS narystė suteikiama nemokamai. Mokesčiai mokami į LPAD banko sąskaitą, nurodant pasirinktą ERS Asamblėją (galimi trys pasirinkimai), savo elektroninį paštą, adresą, gimimo datą.

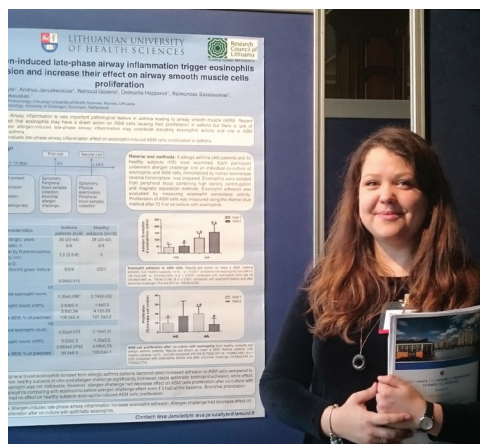
Kviečiame pasinaudoti šia puikia galimybe lengvatinėmis sąlygomis tapti LPAD ir ERS nariu! Išsamesnė informacija LPAD tinklalapyje: www.pulmoalerg.lt

Tarptautinėje plaučių mokslinėje konferencijoje Estorilyje LSMU atstovės pranešimas

IEVA JANULAITYTĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorija

Šiomet Estorilyje, Portugalijoje, kovo 23–26 dienomis vyko XV kasmetė tarptautinė plaučių ligų mokslinė konferencija, organizuojama Europos respiratologų draugijos. Kasmet čia atvyksta jaunieji tyrėjai iš viso pasaulio, kurie kompetetingos komisijos atrinkami iš daugybės pretendentų ir pristato savo tyrimus, dalijasi mintimis ir idėjomis. Antrus metus iš eilės šioje konferencijoje dalyvavo ir LSMU MA Pulmonologijos klinikos atstovė Ieva Janulaitytė. Šių metų konferencijos tema „Mechaniniai lėtinio plaučių pažeidimo ir vėžio sutapimai“ (angl. *Mechanistic overlap between chronic lung injury and cancer*). Konferencijos metu paskaitas skaitė mokslininkai iš JAV, Kanados, Didžiosios Britanijos, Australijos, Vokietijos, Prancūzijos, Belgijos. Daugiausia dėmesio skirta uždegiminiams procesams plaučiuose sergant lėtinėmis kvėpavimo takų ligomis, kurios progresuoja ir pereina į onkologines ligas; buvo nagrinajamos šių ligų patogenezės bei signaliniai keliai, tokie



kaip TGF- β_1 , NF- κ B. Taip pat, nemažas dėmesys atkreiptas į plaučių audinių pažeidimus, jų atsiradimo mechanizmus, pokyčius ir pasėkmes bei pažeidimų gydymą – tarpląstelinio matrikso homeostazės svarbą. Viena daugiausia diskusijų sukėlusių temų buvo rūkymo sukelti pažeidimai plaučiuose, pristatyti naujausi duomenys apie elektroninių cigarečių poveikį kvėpavimo takų



Aktualijos

audiniams ir iš kraujo į audinius migravusioms imuninėms ląstelėms.

Pulmonologijos laboratorijoje dirbanti Ieva Janulaitytė pristatė stendinį pranešimą „Eozinofilų adhezija sukelia bronchų lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją alergeno sukkelto kvėpavimo takų uždegimo metu“ ir pateikė naujausius duomenis iš sėkmingai įvykdyto LMT mokslininkų grupių projekto „Eozinofilų įtaka bronchų lygiųjų raumenų remodeliacijai sergant astma“ (finansavimo sutarties numeris

MIP-010/2014). Tyrimai atlikti naudojant sudėtinės bronchų lygiųjų raumenų ląstelių ir periferinio kraujo eozinofilų kultūras, bendradarbiaujant su Nyderlandų Groningeno universiteto prof. dr. Reinoud Gosens. Konferencijoje dalyvavo ir prof. dr. Guy Joos, Europos respiratologų draugijos prezidentas, su kuriuo buvo aptariamas atstovės stendinis pranešimas, gauti rezultatai, taip pat pasidalyta mintimis apie ateities tyrimus ir planus. Pranešimas buvo įvertintas kaip pažangus, sulaukė susidomėjimo.

Pradėta vykdyti COST programos veikla „Ląstelių struktūrinių tinklų daugiadisciplininių tyrimų integralioji veikla“

ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS

LSMU MA Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorija

Šių metų kovo 23–24 dienomis Čekijos Respublikoje, Prahoje, vyko Europos Sąjungos COST programos CA15214 veiklos mokslinė konferencija, kurios metu veiklos nariai galėjo pristatyti savo tyrinėjimų sritis bei jų specifiką žodinių ir stendinių pranešimų sesijose. Šioje konferencijoje dalyvavo COST programos CA15241 veiklos atstovas Lietuvai LSMU MA Pulmonologijos klinikos prof. Kęstutis Malakauskas, o šios klinikos Pulmonologijos laboratorijos jaunesnysis mokslo darbuotojas Andrius Januškevičius pristatė žodinį pranešimą „Paviršiaus integrinų reikšmė eozinofilų ir bronchų lygiųjų raumenų ląstelių tarpusavio sąveikai sergant astma“.

COST – tai Europos šalių bendradarbiavimo programa mokslo ir technologijų srityje (*European Cooperation in Science and Technology*). Jos tikslas yra koordinuoti nacionalinėmis lėšomis finansuojamus mokslinius tyrimus: remti Europos tyrėjų bendradarbiavimą generuojant ir įgyvendinant naujas idėjas bei iniciatyvas visose mokslinių tyrinėjimų srityse, įskaitant socialinius ir humanitarinius mokslus. COST įgyvendinama per aukštos kokybės naujus, ypač keletą mokslo sričių apimančius tarptautinius tinklus – COST veiklas. COST CA15214 veikla, pavadinimu „Ląstelių struktūrinių tinklų daugiadisciplininių tyrimų integralioji veikla (*EuroCellNet*)“ (angl. *An integrative action for multidisciplinary studies on cellular structural networks*). Ši veikla skirta mokslininkams, tiriantiems molekulinę ir ląstelių biologiją, genetiką, biofiziką, struktūrinę biologiją, mechanobiologiją, neurobiologiją, vystymosi biologiją, patologiją ir taikomąją mediciną.

Ląstelių struktūriniai tinklai, kurie per citoskeletą su nukleoskeletu sujungia tarpląstelinį matriksą ir ląstelės paviršių, valdo ląsteles, audinius ir sudaro organų vientisumą. Be struktūrinės funkcijos šie tinklai vykdo keletą esminių funkcijų,

pvz., reguliuoja signalinę ir mechaninę transdukciją, pernašą citoplazmoje, biomolekulių izoliavimą, valdo genomo struktūrą, skatina mejozę. Mutacijos, kurios įvyksta šiuos procesus valdančiuose genuose, dažniausiai pasireiškia kaip ligos, sekinančios organizmą. Šių ligų patogeneziniai mechanizmai kol kas nepakankamai ištirti, todėl veiklos CA15214 tikslas – pasitelkiant tarptautinį tarpdisciplininį bendradarbiavimą, išsiaiškinti svarbius ląstelių ir audinių struktūros bei mechanobiologijos pokyčius sergant retomis ir paplitusiomis ligomis.



Pulmonologijos laboratorijos jaunesnysis mokslo darbuotojas Andrius Januškevičius

Lietuvos suaugusiųjų sunkios astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2017

KRISTINA BIEKŠIENĖ¹, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS¹ (redaktorius), EDVARDAS DANILA^{2,3}, ROLANDAS ZABLOCKIS^{2,3}, AUDRA BLAŽIENĖ^{2,3}, SKAIDRIUS MILIAUSKAS¹, RAIMUNDAS SAKALAUSKAS¹, VIRGINIJA ŠILEIKIENĖ^{2,3}

¹LSMU MA Pulmonologijos klinika, ²Vilniaus universitetas, ³VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Santrumpos

ACT – Astmos kontrolės testas
ACQ – Astmos kontrolės klausimynas
AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai
ANCA – antibranduoliniai citoplazminiai antikūnai
ATS – Amerikos krūtinės draugija
DAI – dozuoto aerozolio inhaliatorius
DMI – dozuotų miltelių inhaliatorius
ERS – Europos respiratologų draugija
FeNO – frakcinė iškvėpamo azoto oksido koncentracija
FEV₁ – forsuotai iškvėpamas tūris per pirmąją sekundę
FVC – forsuota gyvybinė plaučių talpa
GERL – gastroezofaginio reflukso liga
GINA – Pasaulinė astmos iniciatyva
GGK – geriamasis(-ieji) gliukokortikoidas(-ai)
Ige – E klasės imunoglobulinas
IGK – įkvėpamasis(-ieji) gliukokortikoidas(-ai)
IL-5 – interleukinas penktas
IVBA – ilgo veikimo įkvėpamasis(-ieji) β₂-agonistas(-ai)
IVMB – ilgo veikimo įkvėpamasis muskarino receptorių blokatorius
HbCO – karboksihemoglobinas
LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga
NO – azoto oksidas
PEF – didžiausias iškvėpimo srovės greitis
TLK – Tarptautinė ligų klasifikacija
TVBA – trumpo veikimo įkvėpamasis(-ieji) β₂-agonistas(-ai)
TVMB – trumpo veikimo įkvėpamasis(-ieji) anti-cholinerginis(-iai) vaistas(-ai)

SUNKIOS ASTMOS SAMPRATA

Sunki astma yra didelė sveikatos priežiūros bei socialinė ir ekonominė problema visame pasaulyje, taip pat ir Lietuvoje. Jai būdingi dažni ligos paūmėjimai, reikalaujantys stacionarinio gydymo, laikinas arba ilgalaikis

darbingumo praradimas, dažnesnės mirtys. Nors sunki astma sudaro mažiausią dalį iš visų sergančiųjų astma, tačiau sąlygoja didžiausias išlaidas, skirtas šiai ligai gydyti. Todėl sveikatos priežiūros specialistams, gydantiems šiuos pacientus, svarbu suprasti sunkios astmos problema ir taikyti tinkamiausias priemones joms spręsti.

Sunki astma serga iki 5 proc. visų astma sergančių asmenų. Nors tokie duomenys skelbiami pastaraisiais dešimtmečiais, tačiau tikslus sunkios astmos paplitimas nežinomas. Epidemiologinius tyrimus sunkina vartojami skirtingi sunkios astmos apibrėžimai bei diagnostikos kriterijai. Kritiškai vertinti skelbiamą sunkios astmos paplitimą verčia ir pasikeitęs supratimas apie astmos sunkumą, kontrolę, kuriems didelę įtaką turi vaistų vartojimas bei teisinga inhaliavimo technika.

Pastaraisiais metais keitėsi sunkios astmos supratimas, į klinikinę praktiką įdiegiami nauji vaistai sunkiai astmai gydyti, tapo aktualus sunkios astmos nustatymas ir individualaus gydymo parinkimas. Norint suprasti ir tinkamai diagnozuoti bei gydyti sunkią astmą, svarbu suvokti ir vartoti tinkamą terminologiją. Terminas „sunkiasti gydoma astma“ (angl. *difficult-to-treat asthma*) apibūdina astma sergančius pacientus, kuriems gerą astmos kontrolę trukdo pasiekti tokie veiksniai, kaip gretutinės ligos, netinkamas vaistų vartojimas arba įvairūs išoriniai (aplinkos) veiksniai. Sunki astma apima sergančiuosius, kai astma išlieka nekontroliuojama, nepaisant intensyvaus adekvataus astmos ir gretutinių ligų gydymo, todėl kartais dar vadinama „sunki refrakterine astma“.

Sunki astma – tai astma, kurios gydymui per praėjusius metus buvo reikalinga 4–5 gydymo pakopa pagal GINA (didelė įkvėpamojo gliukokortikoido dozė kartu su ilgo veikimo β₂ agonistu arba leukotrienu receptorių antagonistu, arba teofilinu) arba per praėjusius metus ≥ 50 proc. laiko buvo vartojami sisteminiai gliukokortikoidai tam, kad astma būtų kontroliuojama, arba, nepaisant šio gydymo, astma išlieka nekontroliuojama.

Pirmoje lentelėje pateikiamos ekvivalentinės didelės įkvėpamųjų gliukokortikoidų paros dozės suaugusiems asmenims pagal ERS/ATS rekomendacijas (2014).

Sunki astma nekontroliuojama, jei yra bent vienas iš žemiau pateiktų keturių kriterijų:

1. *Bloga simptomų kontrolė.* Astmos kontrolės klausimynas (ACQ) > 1,5 balų arba Astmos kontrolės testas (ACT) < 20 balų, arba astma nekontroliuojama pagal GINA kriterijus;
2. *Dažni sunkūs astmos paūmėjimai.* Per praėjusius metus dėl astmos paūmėjimų buvo skirti du ir daugiau gydymo sisteminiais gliukokortikoidais kursai (kiekvienas ilgesnis nei 3 dienų trukmės).
3. *Labai sunkūs astmos paūmėjimai.* Per praėjusius metus ligonis bent vieną kartą buvo gydytas stacionare arba intensyvosios terapijos skyriuje, arba jam buvo reikalinga dirbtinė plaučių ventilacija.
4. *Bronchų obstrukcija.* Nepavartojus bronchus plečiamojo vaisto, FEV₁ < 80 proc. normos, esant FEV₁/FVC mažiau apatinės normos ribos.

SUNKIOS ASTMOS DIAGNOSTIKA

Sunki astma diagnozuojama nuosekliai trimis etapais:

- 1) Astmos diagnozės patvirtinimas.
- 2) Gretutinių ligų ir sunkinančių veiksnių išaiškinimas.
- 3) Sunkios astmos ir jos fenotipo nustatymas.

1 etapas. Astmos diagnozės patvirtinimas

Diagnozuojant sunkią astmą, pirmiausia įvertinama, ar tikrai paciento klinikiniai, ligos istorijos, tyrimo duomenys atitinka *astmos diagnozę*. Klaidinga nekontroliuojamos sunkios astmos diagnozė pasitaiko 12–30 proc. atvejų.

Paciento tyrimas turi būti pradamas nuo jo skundų ir ligos anamnezės išsiaiškinimo, atkreipiant dėmesį į astmos simptomus, sunkinančius ir paūmėjimus provokuojančius veiksniai. Patvirtinant astmos diagnozę, svarbu patvirtinti ir dokumentuoti bronchų obstrukcijos kintamumą. Tam atliekami plaučių funkcijos tyrimai spirometrija, bronchų plėtimo mėginys, PEF-metrija (pagal astmos diagnostikos rekomendacijas). Kiti plaučių funkcijos tyrimai, pvz., dujų difuzijos tyrimas, bronchų provokaciniai mėginiai, prirėkus, gali būti atlikti, kai yra santykinai gera plaučių funkcija, ypač kai nesutampa ligos anamnezės, objektyvaus tyrimo ir spirometrijos duomenys.

Svarbu pasireiškiančius klinikinius simptomus atskirti nuo kitų ligų ir būklių, kurios gali imituoti astmą ar būti su ja susiję (2 lentelė).

Tyrimai, kuriuos tikslinga atlikti ligoniams, sunkiai astmai ir kitoms ligoms diferencijuoti, pateikiami 3 lentelėje.

2 etapas. Gretutinių ligų ir sunkinančių veiksnių išaiškinimas

Siekiant optimalios astmos kontrolės, reikia ištirti gretutines ligas bei išsiaiškinti aplinkos ir kitus veiksniai, sunkinančius ligos eigą (4 lentelė).

1 lentelė. Didelės įkvepiamųjų gliukokortikoidų paros dozės suaugusiems asmenims (pagal ERS/ATS, 2014)

Įkvepiamasis gliukokortikoidas	Paros dozė mikrogramais
Beklometazono dipropionatas	≥ 2000 (DMI ar CFC DAI) ≥ 1000 (HFA DAI)
Budezonidas	≥ 1600 (MDI ar DMI)
Ciklezonidas	≥ 320 (HFA DAI)
Flutikazono propionatas	≥ 1000 (HFA DAI ar DMI)
Mometazono furoatas	≥ 800 (DMI)
Triamcinolono acetonidas	≥ 2000

ERS – Europos respiratologų draugija; ATS – Amerikos krūtinės draugija; DMI – dozuotų miltelių inhaliatoriai; CFC – chlorofluorokarbonas; DAI – dozuoto aerozolio inhaliatoriai; HFA – hidrofluoralkanas.

2 lentelė. Ligos ir klinikinės situacijos, kurias reikia diferencijuoti nuo sunkios astmos

<ul style="list-style-type: none"> • Disfunkcinis dusulys, balso klosčių disfunkcija • Lėtinė obstrukcinė plaučių liga • Hiperventiliacija su panikos priepuoliais • Obliteruojantis bronchiolitas • Stazinis širdies nepakankamumas • Nepageidaujami vaistų reiškiniai, pvz., angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių (AKFI) vartojimas • Bronchektazės, cistinė fibrozė • Hipersensityvinis pneumonitas (egzogeninis alerginis alveolitas) • Hipereozinofilinis sindromas • Plaučių embolija • Virusinis tracheobronchitas • Endobronchiniai pokyčiai (pvz., karcinoidas, trachėjos arba bronchų sriktūra, svetimkūnis) • Alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė • Įgyta tracheobronchomaliacija
--

AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai.

Rinosinusitas diagnozuojamas 75–80 proc. sergančiųjų sunkia astma. Nosies polipai būna nedidelei daliai suaugusiųjų. Sergantieji sunkia astma turi būti tiriami dėl viršutinių kvėpavimo takų ligų, nes jų gydymas gali pagerinti astmos kontrolę.

Gastroezofaginio reflukso liga (GERL) sergantiems sunkia astma gali būti nustatoma iki 60–80 proc. atvejų. Nors akivaizdžių klinikinį įrodymų apie GERL gydymo naudą stinga, tačiau pacientams, kuriems sunki astma yra blogai kontroliuojama ir GERL yra simptominiškai tikslinga skirti priešrefliuksinį gydymą.

Nutukimas yra dažna gretutinė sunkios astmos būklė. Sunki astma nutukusiems žmonėms nepakankamai kontroliuojama dėl gretutinių ligų (pvz., obstrukcinės miego apnėjos, GERL), fizinio pajėgumo ir plaučių tūrių sumažėjimo (dėl pilvo riebalų). Nutukusiems, sergantiems sunkia astma gali būti sumažėjęs gydymo gliukokortikoidais poveikis. Šiems pacientams labai

Rekomendacijos

3 lentelė. Tyrimai, kuriuos tikslinga atlikti ligoniams, sergantiems sunkia astma

Tyrimai	Pastabos	
Funkcijų	Plaučių tūriai	Esant neaiškios kilmės dusuliui, rūkaliams
	Dujų difuzija plaučiuose	Rūkaliams, vėlyva astmos pradžia
	Nespecifinis bronchų provokacijos mėginys (metacholinas, fizinis krūvis ir pan.)	Esant normaliai arba beveik normaliai plaučių funkcijai
	Nosies azoto oksidas (NO), kvėpavimo takų biopsinės medžiagos elektroninė mikroskopija, cilijų judrumas ir funkcija	Įtariant pirminę ciliarinę diskineziją
	Fizinio krūvio pajėgumo mėginiai	Kai pacientas dūsta esant pakankamai plaučių funkcijai
Laboratoriniai	<i>Aspergillus</i> specifiniai IgE (svarstyti ir kitų grybų)	Kai padidėjęs bendrojo IgE kiekis, yra centrinės bronchektazės arba eozinofilija kraujyje
	Chloro kiekis prakaitė	Įtariant cistinę fibrozę, esant bronchektazėms, mukociliarinio klirens sutrikimams, nevaisingumui, šeiminei anamnezei
	Antibranduoliniai citoplazminiai antikūnai (ANCA)	Įtariant eozinofilinę granulomatozę su poliangitu ar kitą vaskulitą
	Genetiniai tyrimai	Įtariant cistinę fibrozę, pirminę ciliarinę diskineziją
	Kotino kiekis seilėse arba šlapime, karboksihemoglobino (HbCO) kiekis kraujyje	Rūkymo faktui patvirtinti
Endoskopiniai	Bronchoskopija	Paneigti kitoms ligoms
	Fibrooptinė rinoskopija arba laringoskopija	Rinosinuitui, balso klosčių disfunkcijai nustatyti
Radiologiniai	Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija	Įtariant kitas plaučių ligas, esant pokyčiams krūtinės ląstos rentgenogramoje
	Prienosinių ančių kompiuterinė tomografija	Lėtiniam sinusitui diagnozuoti
Psichologiniai	Psichosocialinis, psichiatrinis įvertinimas	Sergantiesiems astma, kuriems psichosocialiniai sutrikimai gali būti pirminiai

NO – azoto oksidas; IgE – imunoglobulinas E; ANCA – antibranduoliniai citoplazminiai antikūnai; HbCO – karboksihemoglobino.

4 lentelė. Gretutinės ligos ir sunkinantys veiksniai, susiję su sunkia astma

<ul style="list-style-type: none"> • Rinosinuitas, nosies polipai • Psichologiniai veiksniai: individualios savybės, simptomų suvokimas, nerimas, depresija • Balso klosčių disfunkcija • Obstrukcinė miego apnėja • Hiperventiliacijos sindromas • Hormonų pokyčiai: premenstruacijos, menstruacijos, menopauzė, skydliaukės funkcijos sutrikimai, nėštumas • Gastroezofaginio reflukso liga • Vaistai: aspirinas, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, beta adrenoblokatoriai, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai • Nutukimas • Rūkymas arba su rūkymu susijusios ligos • Netinkama vaistų įkvėpimo technika • Vaistų vartojimo režimo nesilaikymas • Įsijautrinimas aplinkos alergenams ir toksinės medžiagos aplinkoje

svarbu mažinti kūno svorį ne tik didinant fizinę aktyvumą, bet ir kitomis priemonėmis (pvz., dieta ir kt.).

Nerimas ir depresija sergantiesiems sunkia astma nusta-

tomi 25–49 proc. atvejų. Dėl nerimo ir depresijos padažnėja astmos paūmėjimai bei vizitai į skubiosios pagalbos skyrių. Be to, panikos ataką galima supainioti su astmos priepuoliu arba paūmėjimu. Įtarus nerimo ir depresijos simptomus, pacientas turėtų būti siunčiamas psichiatru konsultuoti. Visgi, skiriant psichologinę pagalbą, apimančią įvairias elgesio, relaksacijos technikas, teigiamo poveikio astmos kontrolei dažniausiai negaunama.

Visada reikia įvertinti, ar pacientas laikosi vaistų vartojimo režimo, ar taisyklinga vaistų įkvėpimo technika. Vaistų vartojimo įvertinimas yra sudėtingas. Prednizolono, teofilino koncentracijos kraujyje tyrimas, sisteminių gliukokortikoidų sąlygoti nepageidaujami poveikiai ir kortizolio kiekio sumažėjimas serume padeda įvertinti geriamųjų vaistų vartojimą. Taip pat galima patikrinti likusių dozių skaičių inhaliatoriuje bei vaistų išrašymo duomenis. Jei patvirtinama, kad pacientas nevartoja medikamentų, gydytojas turėtų mokyti apie astmą, jos eigą bloginančius veiksnius ir motyvuoti astma sergančiuosius vartoti jiems skirtus medikamentus.

Atopija ir alergija ilgą laiką buvo siejama su astma, ypač su sunkia astma. Kaip parodė didelės imties

5 lentelė. Sunkios astmos fenotipai ir jų požymiai

Fenotipas	Požymiai
Sunki alerginė astma	Ankstyva ligos pradžia, šeiminė astmos anamnezė, atopija, dermatitas, nosies polipai, padidėjęs IgE kiekis kraujo serume, padidėjęs FeNO kiekis iškvepiamame ore, eozinofilija kraujyje ir skrepliuose
Sunki eozinofilinė astma	Vėlyva ligos pradžia, nedaug simptomų, dažniau serga vyrai, pasikartojantys paūmėjimai, nosies polipai, sinusitas, eozinofilija kraujyje ir skrepliuose, padidėjęs FeNO kiekis iškvepiamame ore, dažnai priklausomi nuo sisteminių gliukokortikoidų, kai kuriems gali būti aspirino sukelta kvėpavimo takų liga (ankščiau taip vadinta „aspirininė astma“)
Sunki nutukusiųjų astma	Vėlyva pradžia (50–60 metų amžiuje), dažniau serga moterys, nutukimas, padidėjęs kūno masės indeksas, dažni paūmėjimai, dažnos gretutinės ligos (obstrukcinė miego apnėja, GERL)
Sunki astma su nuolatinė bronchų obstrukcija	Ankstyva pradžia, atopija, išreikšti simptomai, normalus KMI, padidėjęs bronchų hiperraktyvumas, nuolatinė bronchų obstrukcija, sustorėjusi kvėpavimo takų sienelė, remodeliacija, perteklinis $\beta 2$ agonistų vartojimas
Sunki neutrofilinė astma	Vėlyva ligos pradžia, rūkymas, neutrofilija skrepliuose, sumažėjęs FEV ₁ , nuolatinė bronchų obstrukcija, atsparumas gliukokortikoidams

IgE – imunoglobulinas E; FeNO – frakcinė iškvepiamo azoto oksido koncentracija; GERL – gastroezofaginio refliuksio liga; KMI – kūno masės indeksas; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo greitis per pirmąją sekundę.

epidemiologinių tyrimų rezultatai, sunki astma yra mažiau susijusi su atopija ir alergija nei lengvesnė astma. Nemažai pacientų, sergančių sunkia astma, yra išjautrinę grybams, tokiems, kaip *Aspergillus spp.*, *Cladosporium spp.*, *Alternaria spp.*, *Penicillium spp.*, *Candida spp.*, *Trichophyton spp.* ir kitiems. Įvertinus specifinių IgE kraujyje arba odos dūrio mėginių, provokuojančių alergenų ir simptomų ryšio prielaidas, galima mėginti nustatyti veiksnius, turinčius įtakos astmos simptomams ir paūmėjimams.

Rūkymas blogina sunkios astmos kontrolę. Rūkant kinta kvėpavimo takų uždegimo pobūdis, silpnėja gliukokortikoidų poveikis. Pasyvus rūkymas taip pat blogina astmos eigą. Ar pacientas rūko, galima nustatyti ištiriant kotininą šlapime arba seilėse bei karboksihemoglobino kiekį arteriniame kraujyje. Metus rūkyti, pagerėja astmos kontrolė.

Oro taršos mažinimo įtaka sunkios astmos kontrolei nepakankamai iširta. Kaip rodo tyrimai, astmos baigtys pagerėjo sumažėjus transporto išmetamų dujų taršai miestuose.

3 etapas. Sunkios astmos ir jos fenotipo nustatymas

Sunkios astmos diagnozė patvirtinama tik po paciento specializuoto ištyrimo, pakankamos gydymo ir stebėsenos trukmės, paprastai trunkančios iki 3 mėn.

Patvirtinus sunkios astmos diagnozę, tiriama dėl jos fenotipo. Sunki astma yra nevienalytė liga, įvairi savo klinikiniu vaizdu, patofiziologiniais mechanizmais, gydomuoju poveikiu ir baigtimis. Paciento, sergančio sunkia astma, priskyrimas kuriam nors fenotipui ir individualaus gydymo taikymas gali pagerinti astmos eigą bei sumažinti vaistų nepageidaujamą poveikį. Kvėpavimo takų uždegimo tipas, alergija, nutukimas, amžius, kai prasidėjo astma, bronchų obstrukcija,

6 lentelė. Tyrimai, kuriuos tikslinga atlikti išskiriant sunkios astmos fenotipą

Tyrimas	Sunkios astmos fenotipas
Eozinofilų skaičius kraujyje	Sunki eozinofilinė astma Sunki alerginė astma
Indukuotų skreplių citologinis tyrimas	Sunki eozinofilinė astma Sunki neutrofilinė astma Sunki nutukusiųjų astma
Bronchoalveolinio lavažo skysčio citologinis tyrimas	Sunki eozinofilinė astma Sunki neutrofilinė astma Sunki nutukusiųjų astma
Bendrojo ir specifinių IgE kiekio nustatymas kraujyje	Sunki alerginė astma
FeNO kiekis iškvepiamame ore	Sunki eozinofilinė astma
Spirometrija su bronchų plėtimo mėginiu, kūno pletizmografija, dujų difuzijos tyrimas	Sunki astma su nuolatinė bronchų obstrukcija
Bronchų sienelės biopsija ir morfologinis tyrimas	Sunki astma su nuolatinė bronchų obstrukcija
Rinoskopija	Sunki alerginė astma Sunki eozinofilinė astma

IgE – imunoglobulinas E; FeNO – frakcinė iškvepiamo azoto oksido koncentracija.

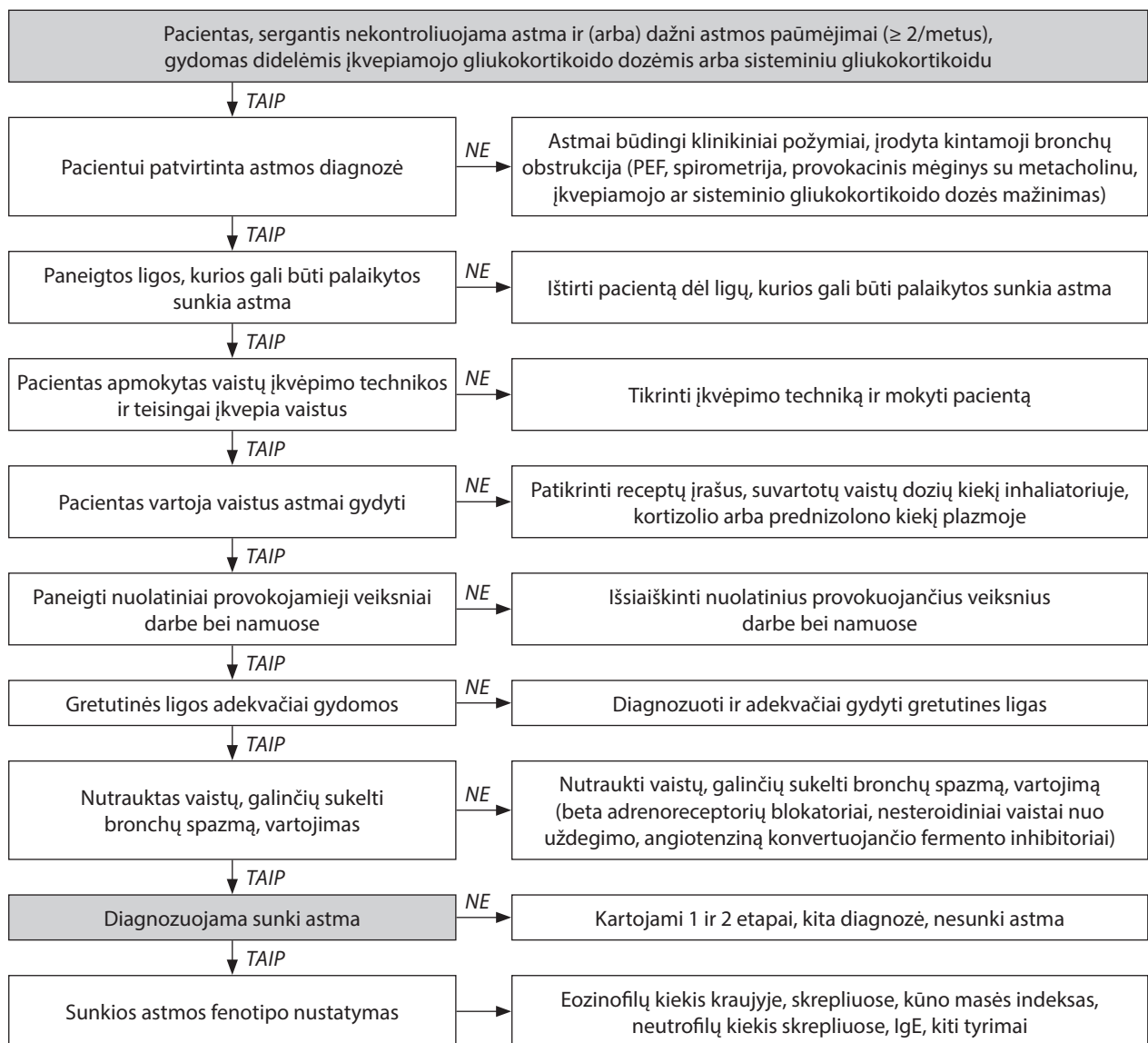
paūmėjimai, jautrumas gliukokortikoidams yra tie požymiai, pagal kuriuos gali būti išskirtas konkretus ligos fenotipas (5 lentelė).

Tyrimai, kurie padeda išskirti konkretų sunkios astmos fenotipą, pateikiami 6 lentelėje.

Žemiau pateikiamas sunkios astmos diagnostikos algoritmas (1 pav.).

Sunkios astmos diagnozė formuluojama pagal Lietuvos suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo

Rekomendacijos



1 pav. Sunkios astmos diagnostikos algoritmas

sutarime (2015) pateiktas rekomendacijas. Sunkios astmos fenotipas diagnozėje nerasomas.

SUNKIOS ASTMOS GYDYMAS

Sunkios astmos gydymas apima ne vien vaistų vartojimą, bet visą kompleksą ilgalaikių priemonių, vartojamų šios ligos priežasčių, simptomų bei pasekmių prevencijai ir šalinimui. Dažnai, gydant sunkią astmą, prireikia daugiadisciplinės specialistų komandos. Paprastai ilgalaikis medikamentinis astmos gydymas remiasi periodišku simptomų kontrolės ir paūmėjimų rizikos vertinimo principu. Prieš sudarant sunkios astmos gydymo planą, pirmiausia reikia išsiaiškinti galimas visas kitas priežastis, dėl kurių astmos gydymas gali būti neveiksmingas. Pagrindinis tikslas, gydant sunkią astmą, yra ligos paūmėjimų ir skubių hospitalizavimų retinimas, o ne visiška astmos simptomų kontrolė. Todėl, siekiant išvengti perteklinio vaistų vartojimo, vaistų

perdozavimo ir jų sukeliama nepageidaujamo poveikio, pacientams, sergantiems sunkia astma, gali tekti siekti tik dalinės astmos simptomų kontrolės.

Vaistai sunkiai astmai gydyti

Įkvepiamieji ir sisteminiai gliukokortikoidai.

Įkvepiamieji gliukokortikoidai yra pagrindiniai vaistai sunkiai astmai gydyti. Jie pasižymi uždegimą slopinamu poveikiu ir yra veiksmingi gydant daugelį sunkia astma sergančių pacientų. Įkvepiamieji gliukokortikoidai palengvina astmos simptomus, pagerina plaučių funkciją, gyvenimo kokybę, sumažina bronchų hiperreaktyvumą, retina paūmėjimus.

Įkvepiamųjų gliukokortikoidų dozės poveikio kreivė yra individuali, tačiau sergantiesiems sunkia astma veiksmingos gali būti tik didelės šių vaistų dozės. Kai astma išlieka nekontroliuojama, skiriant dideles įkvepiamųjų gliukokortikoidų dozes, reikėtų apsvarstyti įkvepiamųjų gliukokortikoidų dozės didinimą iki labai

didelių dozių (>2000 µg/d. beklometazono arba ekvivalentiška kito įkvepiamojo gliukokortikoido dozė) arba itin smulkių dalelių inhaliuojamojo gliukokortikoido skyrimą. Skiriant labai didelę įkvepiamųjų gliukokortikoidų dozę, padidėja ir sisteminio nepageidaujamo poveikio rizika.

Kai, nepaisant gydymo didelėmis įkvepiamųjų gliukokortikoidų ir ilgo veikimo β_2 agonistų dozėmis arba kitu pridedamuoju vaistu, kas 2–3 mėnesius prireikia trumpalaikių geriamųjų gliukokortikoidų kursų, reiktų apsvarstyti tikslingumą skirti mažas palaikomąsias geriamųjų gliukokortikoidų dozes. Dėl galimų sisteminių nepageidajamų gliukokortikoidų poveikių palaikomajam gydymui skiriama mažiausia veiksminga geriamojo gliukokortikoido dozė ir kaip įmanoma trumpesnę laiką. Ilgą laiką vartojami sisteminio poveikio gliukokortikoidai sukelia nepageidajamų poveikių: kaulų lūžius, kataraktą, svorio priaugimą, cukrinį diabetą, arterinę hipertenziją. Svorio priaugimas ateityje gali sunkinti astmos kontrolę. Todėl nuolat vartojant sisteminius gliukokortikoidus ir dideles įkvepiamųjų gliukokortikoidų dozes, nereiktų pamiršti stebėti svorio priaugimą, kraujospūdį, gliukozės kiekį kraujyje, regą, kaulų tankį.

Sunki astma dažnai apibūdinama kaip gliukokortikoidams atspari arba nejautri. Kad būtų palaikoma tam tikro lygio astmos kontrolė, iki 30 proc. sunkia astma sergančių asmenų be įkvepiamųjų gliukokortikoidų reikia ir sisteminio poveikio gliukokortikoidų. Pacientai, kurių astmos kontrolei pasiekti reikia geriamųjų gliukokortikoidų, o būklė pablogėja juos sumažinus arba nutraukus, apibūdinami kaip priklausomi nuo geriamųjų gliukokortikoidų. Atsparumas gliukokortikoidams nėra nuolatinis ir susijęs su tam tikromis būklėmis, pvz., nutukimas, rūkymas, sumažėjęs vitamino D kiekis bei neutrofilinis kvėpavimo takų uždegimas.

Trumpo ir ilgo veikimo bronchus plečiamieji vaistai. Trumpo veikimo β_2 agonistai, dažniausiai salbutamolis, skiriami ūmiems astmos simptomams palengvinti. Perteklinis trumpo veikimo β_2 agonistų vartojimas susijęs su vaistų toksiškumu bei padidėjusiu mirštamumu nuo astmos. Todėl jie skiriami tik pagal reikalą simptomams palengvinti, bet ne nuolatiniam gydymui. Gydant sunkią astmą labai greitai pasiekiamos rekomenduojamos didžiausios vaistų dozes. Kai kuriems sunkia astma sergantiems pacientams simptomai labiau palengvėja trumpo veikimo bronchus plečiamuosius vaistus vartojant per purkštuvą.

Kaip alternatyva trumpai veikiančiam β_2 agonistui arba kartu su juo gali būti vartojami trumpo veikimo muskarino receptorių blokatoriai, pvz., ipratropio bromidas. Taip sumažinama β_2 agonistų paros dozė, išvengiama jų perdozavimo bei nepageidaujamo poveikio, pvz., galūnės – tremoro sutrikimo. Nors

ipratropio bromidas yra mažiau veiksmingas, tačiau gerai toleruojamas.

Dažniausiai sunkia astma sergantys pacientai gydomi įkvepiamojo gliukokortikoido ir ilgo veikimo β_2 agonistu deriniu. Tačiau daliai šių pacientų vis tiek išlieka bronchų obstrukcija. Padidinta įkvepiamojo gliukokortikoido dozė, kartu su ilgo veikimo β_2 agonistu labiau pagerina astmos kontrolę nei vien įkvepiamojo gliukokortikoido vartojimas. Be to, kai kurių sunkia astma sergančių pacientų savijauta yra geresnė vartojant šį vaistų derinį, nors nėra pasiekama optimali astmos simptomų kontrolė. Vien ilgo veikimo β_2 agonistas (be įkvepiamojo gliukokortikoido) dėl didesnės mirties rizikos neskiriamas astmai gydyti.

Ilgo veikimo įkvepiamojo muskarino receptorių blokatoriaus tiotropio bromido veiksmingumas patvirtintas, skiriant jį papildomai nuolatiniam gydymui sunkia astma sergantiems pacientams, kuriems nepavyko pasiekti pakankamos astmos kontrolės gydant didele įkvepiamojo gliukokortikoido doze kartu su ilgo veikimo β_2 agonistu. Kasdien įkvepiant 5 µg tiotropio, galima pagerinti ligos kontrolę ir suretinti astmos paūmėjimus, sumažinti trumpo veikimo β_2 agonistų poreikį, išvengti įkvepiamųjų gliukokortikoidų dozės didinimo arba geriamųjų gliukokortikoidų vartojimo.

Teofilinas. Manoma, kad teofilinas padidina jautrumą gliukokortikoidams, tačiau tyrimų su sergančiais sunkia astma neatlikta. Teofilinas pasižymi silpnesniu bronchus plečiamuoju poveikiu nei β_2 agonistai ir uždegimą slopinamuoju poveikiu nei įkvepiamieji gliukokortikoidai. Lėtai atsipalaiduojantis teofilinas gali būti skiriamas kaip papildoma gydymo priemonė, kai gydymas įkvepiamaisiais gliukokortikoidais nepakankamai veiksmingas ir kai pacientas negali vartoti ilgo veikimo įkvepiamųjų β_2 agonistų.

Leukotrienų receptorių antagonistai. Sunkia astma sergantiems pacientams, kuriems vartojant dideles įkvepiamojo gliukokortikoido dozes ir ilgo veikimo β_2 agonistą, astma išlieka nekontroliuojama, rekomenduojama pridėti leukotrienų receptorių antagonistus. Geresnis poveikis gaunamas, kai leukotrienų receptorių antagonistai skiriami sergantiesiems aspirino išprovokuota kvėpavimo takų liga (ankščiau vadinta aspirinine astma).

Makrolidai. Nors klinikiniai tyrimai parodė tam tikrą ilgalaikio makrolidų vartojimo veiksmingumą gydant sergančiuosius sunkia neutrofile astma, tačiau, nesant patikimų įrodymų, jie nerekomenduojami.

Priešgrybiniai vaistai. Vaistai nuo grybų rekomenduojami sunkia astma sergantiesiems, kuriems kartojasi alerginės bronchopulmoninės aspergiliozės paūmėjimai. Šis gydymas suretina paūmėjimus ir sumažina simptomus. Nesant patvirtintai alerginės bronchopulmoninės aspergiliozės diagnozei, o tik įsijautrinimui *Aspergillus* grybams, t. y. teigiamam odos

Rekomendacijos

dūrio mėginiui arba padidėjusiam specifinių IgE kiekiui kraujyje, gydymo vaistais nuo grybų neskiriama.

Biologiniai vaistai. *Omalizumabas* – monokloninis IgE antikūnas (anti-IgE), skiriamas sergantiesiems sunkia alergine astma kaip pridedamasis vaistas. Gydant omalizumabu, sumažėja astmos simptomai, paūmėjimų dažnis, įkvepiamo gliukokortikoido dozė, skubios pagalbos medikamentų poreikis. Jei po 16 savaičių bandomojo gydymo astmos kontrolė nepagerėja, nesuretėja jos paūmėjimai, nepagerėja gyvenimo kokybė, mažai tikėtina, kad tolesnis gydymas omalizumabu bus veiksmingas.

Mepolizumabas – monokloninis IL-5 antikūnas (anti-IL-5), kaip pridedamasis vaistas skiriamas sergantiesiems sunkia eozinofiline astma. Klinikiniai tyrimai parodė, kad, gydant sergančiuosius sunkia eozinofiline astma mepolizumabu, pagerėja gyvenimo kokybė, simptomų kontrolė, plaučių funkcija, sumažėja paūmėjimų skaičius, galima sumažinti geriamųjų gliukokortikoidų dozę.

Reslizumabas – monokloninis IL-5 antikūnas (anti-IL-5), kaip pridedamasis vaistas skiriamas sunkia eozinofiline astma sergantiems pacientams. Gydant reslizumabu, pagerėja sergančiųjų plaučių funkcija, gyvenimo kokybė, palengvėja astmos simptomai, retėja paūmėjimų dažnis.

Pacientai, kuriems palaikomajam gydymui pirmą kartą skirti biologiniai vaistai (omalizumabas, mepolizumabas, reslizumabas), stebimi kas keturias savaites, o po 16 savaičių vertinamas gydymo kliniškas veiksmingumas. Toliau tęsiant gydymą biologiniu vaistu, pacientas kontrolei pas šį gydymą skyrusį gydytoją atvyksta ne rečiau kaip kas 6 mėn.

Bronchų termoplastika

Bronchų termoplastika – tai gydymo būdas, kai broncho sienelė bronchoskopijos metu per specialų prietaisą, išskiriantį radiodažnumines bangas, veikiama karščiu ir taip sumažinama astmos metu padidėjusi bronchų lygiųjų raumenų masė. Dėl procedūros rizikos ir tik vidutinio kliniško veiksmingumo, bronchų termoplastika atliekama tik gerai atrinktiems pacientams centruose, įvaldžiusiuose šią metodiką. Lietuvoje šis sunkios astmos gydymo metodas dar nenaudojamas.

Sunkios astmos gydymas atsižvelgiant į fenotipą

Dažnai sunkia astma sergančių pacientų astma išlieka nekontroliuojama, nepaisant sudėtinio gydymo plano, gretutinių ligų gydymo, provokuojančių ir sunkinančių veiksnių vengimo. Paciento, sergančio sunkia astma, priskyrimas kuriam nors fenotipui ir individualaus gydymo pritaikymas gali pagerinti astmos eigą bei sumažinti vaistų nepageidaujamą poveikį. Gydymas omalizumabu atvėrė individualizuoto sunkios astmos gydymo galimybę. Tačiau numatyti,

7 lentelė. Sunkios astmos pridedamasis gydymas remiantis fenotipu

Fenotipas	Gydymas
Sunki alerginė astma	Anti-IgE vaistas (omalizumabas)
Sunki eozinofilinė astma	Anti IL-5 vaistas (mepolizumabas, reslizumabas)
Sunki nutukusiųjų astma	Svorio mažinimas
Sunki astma su nuolatine bronchų obstrukcija	Ilgai veikiantis muskarino receptorių blokatorius Bronchų termoplastika
Sunki neutrofilinė astma	Makrolidas*

IgE – E klasės imunoglobulinas; IL-5 – interleukinas 5; * – veiksmingumas neįrodytas.

kuriems pacientams gydymas bus veiksmingas, sudėtinga, reikalingas bandomasis gydymo laikotarpis. Paremtas naujausiais klinikinių tyrimų duomenimis, pridedamasis sunkios astmos gydymas pagal fenotipus pateikiamas 7 lentelėje.

Sunkios astmos gydymo galimybių apibendrinimas pateikiamas 8 lentelėje.

Pagalbos organizavimas sergantiems sunkia astma

Sunkia astma sergantys pacientai paprastai turi ilgą ligos istoriją, serga gretutinėmis ligomis, vartoja dideles įkvepiamųjų gliukokortikoidų dozes, epizodiškai arba nuolat geriamuosius gliukokortikoidus, galinčius sukelti nepageidaujamus reiškinius, patiria dažnus ir sunkius ligos paūmėjimus. Sunkios astmos, gretutinių ligų, komplikacijų diagnostikai reikia specializuotų kvėpavimo sistemos tyrimų (pvz., bronchoskopijos, bronchoalveolinio lavažo ir kt.). Šiems pacientams gali išsivystyti sunkūs, netgi gyvybei pavojingi astmos paūmėjimai, kurių metu būtinas intensyvus stacionarinis gydymas (taip pat ir neinvazinė arba invazinė dirbtinė plaučių ventiliacija). Daugumoje Europos šalių sunki astma diagnozuojama ir pacientai gydomi specializuotuose sunkios astmos centruose, koordinuojant tinkamą kompetenciją turintiems gydytojams pulmonologams.

Lietuvoje rekomenduojame, kad sunkia astma sergantys pacientai būtų tiriami, patvirtinant (paneigiant) sunkios astmos diagnozę, skiriamas gydymas ir stebėseną universitetų ligoninių pulmonologijos klinikos (pulmonologijos ir alergologijos centro) sunkios astmos centre ar kitam funkciniam padalinyje. Esant indikacijų, sunkios astmos centre šiuos pacientus konsultuoja ir kitų specialybių gydytojai bei kiti specialistai (alergologas ir kliniškas imunologas, ausų nosies gerklės gydytojas, gastroenterologas, dietologas, kardiologas, endokrinologas, chirurgas, psichiatras, logopedas, psichologas).

8 lentelė. Sunkios astmos gydymo galimybių santrauka

Sunkios astmos gydymas
Įkvepiamieji gliukokortikoidai (IGK) išlieka pagrindiniais vaistais sunkiai astmai gydyti Kiti gydymo variantai gali būti:
<i>Optimizuoti IGK/IVBA dozę:</i> kai kuriems pacientams teigiamą atsaką galima gauti skiriant didesnes nei įprastai IGK dozes. Tačiau toks gydymas didina sisteminių nepageidaujamų reiškinių riziką. Pasiekus optimalią vaistų dozę, ji turi būti mažinama lėtai, kas 6–3 mėn.
<i>Geriamieji gliukokortikoidai (GGK):</i> kai kuriais sunkios astmos atvejais yra veiksmingas palaikomasis gydymas mažomis GGK dozėmis. Pacientai turi būti stebimi dėl GGK nepageidaujamų poveikių ir laiku pradėti juos gydyti
<i>Papildomas gydymas kontroliuojamaisiais vaistais neatsižvelgiant į fenotipą:</i> pacientams, kuriems išliko nekontroliuojami simptomai ir nuolatinė bronchų obstrukcija, nepaisant gydymo didelėmis IGK dozėmis ir IVBA, papildomai skirti ilgo veikimo muskarino receptorių blokatorių arba leukotirenų receptorių antagonistų, arba teofiliną
<i>Papildomas gydymas kontroliuojamaisiais vaistais atsižvelgiant į fenotipą:</i> pacientams, sergantiems sunkia alergine astma ir padidėjusiu IgE kiekiu, gali būti veiksmingas gydymas anti-IgE vaistu, sunkia eozinofiline astma - anti-IL-5 vaistu, esant aspirino išprovokuota kvėpavimo takų ligai (aspirininei astmai) – leukotrienų receptorių antagonistu
<i>Nefarmakologinis gydymas:</i> bronchų termoplastika gali būti veiksminga selektyviai atrinktiems pacientams; psichologinė pagalba

IGK – įkvepiamasis gliukokortikoidas; IVBA – ilgo veikimo įkvepiamasis β_2 agonistas; GGK – geriamasis gliukokortikoidas; IgE – E klasės imunoglobulinas; IL-5 – interleukinas 5.

Svarbiausi šių centrų uždaviniai:

- Patvirtinti sunkios astmos diagnozę.
- Įtarti ligas arba būkles, kurios imituoja sunkiai gydomą astmą arba įtakoja astmos eigą (pvz., obstrukcinė miego apnėja, GERL ir kitos).
- Gydyti gretutines ligas ir būkles, prireikus siųsti pacientą konsultuoti atitinkamam specialistui.
- Parinkti pacientui individualizuotą gydymą.
- Mokyti sergantį sunkia astma.

Indikacijos konsultacijai sunkios astmos centre pateikiamos 9 lentelėje.

Centre patvirtinus sunkios astmos diagnozę ir skyrus pacientui gydymą, jo būklė stebima kas 1–3 mėn., kiekvieno vizito metu įvertinant astmos kontrolės lygį, plaučių funkciją, vaistų vartojamumą ir įkvėpimo techniką, nepageidaujamą vaistų poveikį. Pasiekus ligos kontrolę, sunkia astma sergantis pacientas toliau stebimas ir gydomas gydytojo pulmonologo arba gydytojo alergologo ir klinikinio imunologo arba šeimos gydytojo kas 6 mėn. siunčiant konsultuoti į sunkios astmos centrą.

LITERATŪRA

1. Albert W, Wu AW, Skinner EA, Markson L, Clark RD, McDonald RC, et al. Treatment patterns among adult patients with asthma factors associated with overuse of inhaled β -agonists and underuse of inhaled corticosteroids. Arch Intern Med. 1999; 159(22):2697-704.
2. Amelink M, Hashimoto S, Spinhoven Ph, Pasma HR, Sterk PJ, Bel EH, et al. Anxiety, depression and personality traits in severe, prednisone-dependent asthma. Respir Med. 2014; 108(3):438-44.
3. Bel EH, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung KF, Versnel J, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). Thorax. 2011; 66(10):910-17.

9 lentelė. Indikacijos konsultacijai sunkios astmos centre

- Astma nekontroliuojama, vartojant didelę įkvepiamojo gliukokortikoido dozę su ilgo veikimo β_2 agonistu arba leukotrienų receptorių antagonistu, arba teofilinu.
- Per praėjusius metus ≥ 50 proc. laiko buvo vartojami sisteminiai gliukokortikoidai.
- Sergantieji astma, vartojantys tris kontroliuojamuosius vaistus (taip pat didelę įkvepiamojo gliukokortikoido dozę).
- Pasireiškia dažni astmos paūmėjimai (du ir daugiau per metus), kurių gydymui buvo skirti sisteminiai gliukokortikoidai ilgiau nei tris dienas.
- Buvo gyvybei pavojingas astmos paūmėjimas (gydytas intensyviosios terapijos skyriuje arba jam buvo skirta dirbtinė plaučių ventiliacija), vartojant didelę įkvepiamojo gliukokortikoido dozę.

4. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma ChM, Keene ON, Yancey SW. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2014; 371(13):1189-97.
5. Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. Nat Med. 2013; 19(8):977-9.
6. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 2014; 43(2):343-73. Erratum in: Eur Respir J. 2014; 43(4):1216.
7. Chung KF. New treatments for severe treatment-resistant asthma: targeting the right patient. Lancet Respir Med. 2013; 1(8):639-52.
8. Dias-Ju'nior SA, Reis M, de Carvalho-Pinto RM, Stelmach R, Halpern A, Cukier A. Effects of weight loss on asthma control in obese patients with severe asthma. Eur Respir J. 2014; 43(5):1368-77.
9. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 184(5):602-15.
10. Fajt ML, Wenzel SE. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. J Allergy Clin Immunol. 2015; 135(2):299-310.

Rekomendacijos

11. **Fleming L, Wilson N, Regamey N, Bush A.** Use of sputum eosinophil counts to guide management in children with severe asthma. *Thorax*. 2012; 67(3):193-8.
12. **Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, et al.** Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131(1):110-6.e1.
13. **Global initiative for asthma.** Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Revised 2017. Available at: <http://www.ginasthma.com>.
14. **Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al.** Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178(3):218-24.
15. **Hekking PPW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH.** The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135(4):896-902.
16. **Ismaila AS, Sayani AP, Marin M, Su Z.** Clinical, economic, and humanistic burden of asthma in Canada: a systematic review. *BMC Pulm Med*. 2013; 13:70.
17. **Kerstjens HA, Disse B, Schröder-Babo W, Bantje TA, Gahlmann M, Sigmund R, et al.** Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128(2):308-14.
18. **Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al.** Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med*. 2012; 367(13):1198-207.
19. **Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, et al.** Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119(2):405-13.
20. **Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al.** Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181(4):315-23.
21. **National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma.** Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007. Available at: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm.
22. **Oborne J, Mortimer K, Hubbard RB, Tattersfield AE, Harrison TW.** Quadrupling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180(7):598-602.
23. **Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al.** Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014; 371(13):1198-207.
24. **Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al.** An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180(1):59-99.
25. **Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, Pfeffer J, Barnes PJ, Chung KF.** Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J*. 2003; 22(3):478-83.
26. **Sakalauskas R, Danila E, Malakauskas K, Zablockis R, Bagdonas A, Biekšienė, ir kt.** Lietuvos suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo sutarimas 2015. (Astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos). Prieiga per internetą: <http://www.pulmoalerg.lt>.
27. **ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH.** Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(5):744-8.
28. **Thomson NC, Chaudhuri R.** Omalizumab: clinical use for the management of asthma. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2012; 6:27-40.
29. **Wenzel SE.** Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012; 18(5):716-25.
30. **Zazzali JL, Broder MS, Omachi TA, Chang E, Sun GH, Raimundo K.** Risk of corticosteroid-related adverse events in asthma patients with high oral corticosteroid use. *Allergy Asthma Proc*. 2015; 36(4):268-74.

Silikožė

NERINGA VAGULIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Silicosis is a fibrotic lung disease caused by inhalation of silica dust. Silicosis develops subsequent to substantial occupational exposures. Diagnosis of silicosis needs carefully documented records of occupational exposure and radiological features, with exclusion of other competing diagnoses.

Silikožė – tai intersticinė difuzinė plaučių liga kuriai būdinga silicio kristalų (kvarco, kristobalito ir tridimito) sąlygojama plaučių fibrozė [1]. Tai viena dažniausių pneumokoniozių, kuriai nėra veiksmingo specifinio gydymo. Taigi šios ligos prevencija ir ankstyva diagnostika yra pagrindiniai ligos kontrolės metodai. Silikožė žinoma nuo Antikos laikų, tačiau vis dar išlieka viena dažniausia profesinė kvėpavimo takų liga ir aktualia visuomenės sveikatos problema.

Silicio dioksidas yra vienas labiausiai paplitusių mineralų Žemėje ir yra pagrindinis dirvožemio, smėlio ir uolų komponentas, įskaitant granitą ir kvarcitą. Silicio dioksidas gali būti kristalinės ir amorfinės (nekrystalinės) formos [2]. Konversija iš amorfinės formos į kristalinę formą vyksta veikiant aukšta temperatūra [3]. Silikožę gali sukelti trys kristalinio silicio dioksido formos: kvarcas, kristobalitas ir tridimitas. Kvarcas yra labiausiai paplitusi kristalinio silicio dioksido forma ir yra pagrindinis uolų komponentas, įskaitant granitą, skalūną ir smiltainį. Kvarcas yra dažniausiai naudojamas pramonėje. Silikožės rizika turi žmonės, kurių darbas susijęs su silicio kristalų galimu kontaktavimu (1 lentelė) ir jos išsivystymui svarbus rizikos veiksnys yra kumuliacinė silicio dozė.

EPIDEMIOLOGIJA

Daugiausia silikožės atvejų nustatyta Kinijoje nuo 1991 iki 1995 m. Tuo laikotarpiu silikožė diagnozuota apie 500 000 asmenų ir daugiau kaip 24 000 mirė nuo šios ligos [4]. Ši problema ypač aktuali dirbantiems nedidelėse kasyklose, šių kasyklų darbuotojams dažniausiai nustatoma greitai besivystanti silikožės forma [5]. Brazilijoje nuo 1978 iki 1998 m. aukso kasyklose Minas Gerais regione silikožė nustatyta 4500 darbuotojams [6].

Silikožė yra aktuali profesinės sveikatos problema ir išsivysčiusiose šalyse. Apie 600 000 darbuotojų Jungtinėje Karalystėje ir daugiau nei 3 milijonai Europos darbuotojų turėjo kontaktą su kristalinio silicio dioksidu nuo 1990 iki 1993 m. [7]. Nuo 1996 iki 2009 Jungtinėje Karalystėje kasmet nustatyta apie 100 silikožės atvejų [8]. JAV apie 200000 kalnakasių ir 1,7 milijono kitos srities darbuotojų turėjo kontaktą su siliciu darbo aplinkoje ir iki šiol nustatomi nauji silikožės atvejai

kiekvienais metais [9]. Nuo 1987 iki 1996 m. JAV nustatyta nuo 3600 iki 7300 silikožės atvejų per metus, mirė apie 3000 sergančiųjų [10]. Per pastaruosius 30 metų dėl geresnės darbo sąlygų apsaugos, bendrasis mirtingumas nuo silikožės žymiai sumažėjo. Taigi nuo 1968 iki 2002 m. mirčių nuo silikožės sumažėjo nuo 1157 (8,9:1 mln. asmenų) iki 148 (0,66:1 mln. žmonių), atitinkamai bendrasis mirtingumas sumažėjo 93 proc. 2010 m. JAV nuo silikožės mirė 101 (0,39:1 mln. žmonių) [11].

Radiologiniai silikožės požymiai nustatomi trečdaliui kalnakasių ir jie koreliuoja su silicio kristalų ekspozicijos laiku, tačiau pastebėta, kad ir kiti veiksniai gali turėti turi įtakos. Afroamerikiečiai nuo dviejų iki septynių kartų dažniau susergera silikoze nei baltųjų rasės atstovai, dirbantys toje pačioje aplinkoje, kurioje yra silicio kristalų [12].

Per pastaruosius dešimtmečius darbo saugos kontrolė ir darbo saugos priemonių naudojimas (pvz., dulkių kontrolė, respiratoriais) žymiai sumažino mirtingumo nuo silikožės rodiklius išsivysčiusiose šalyse, tačiau vis dar pasitaiko naujų silikožės atvejų protrūkių [13].

SILIKOŽĖ IR GRETUTINĖS LIGOS

Silicio dioksidas yra glaudžiai susijęs su įvairiomis lėtinėmis ligomis (2 lentelė).

1997 m. Tarptautinė vėžio tyrimų agentūra (angl. *International Agency for Research on Cancer, IARC*) patvirtino silicio oksido įkvepiamas kvarco arba kristobalito formas kaip pirmos grupės kancerogeną [14]. Vėliau JAV Nacionalinis darbuotojų saugos ir sveikatos institutas bei Nacionalinė toksikologijos programa (angl. *US National Institute for Occupational Safety and Health and National Toxicology Program*) patvirtino kristalinį silicį kancerogenu [15].

Nustatytas glaudus ryšys tarp silikožės ir tuberkuliozės. Tuberkuliozės rizika ypač koreliuoja su silikožės sunkumu sergant ūmine arba progresuojančia silikožės forma. Silicio dioksidas didina tuberkuliozės riziką netgi nesergant silikoze [16–17]. Aktyvi tuberkuliozė gali sąlygoti radiologinį silikožės progresavimą [18]. Sergantiems silikoze net du ar tris kartus dažniau nustatoma tuberkuliozė nei asmenims, nesergantiems silikoze ir dirbantiems toje pačioje darbo aplinkoje.

Pulmonologija ir alergologija

1 lentelė. Su silikoze susijusi profesinė veikla

Gręžimas	<ul style="list-style-type: none"> • Statyba • Akmens gamyba ir frezavimas 	<ul style="list-style-type: none"> • Kasyba ir frezavimas • Tuneliavimas
Smulkinimas	<ul style="list-style-type: none"> • Statyba • Akmens gamyba ir frezavimas 	<ul style="list-style-type: none"> • Kasyba ir frezavimas • Tuneliavimas
Pjaustymas	<ul style="list-style-type: none"> • Dailė, amatai, skulptūra • Juvelyrika • Statyba 	<ul style="list-style-type: none"> • Akmens gamyba ir frezavimas • Akmens šlifavimas
Abrazyvinis smėliavimas ir šlifavimas smėliasroviu	<ul style="list-style-type: none"> • Katilų valymas • Odontologinių medžiagų gamyba • Metalų produktai • Automobilių remontas (dažų ir rūdžių šalinimas) • Dailė, amatai, skulptūra 	<ul style="list-style-type: none"> • Laivų statyba ir remontas • Liejimas • Statyba • Akmens gamyba ir frezavimas • Džinsinio audinio gamyba • Paminklų gamyba
Šlifavimas (<i>Grinding</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Dailė, amatai, skulptūra • Juvelyrika 	<ul style="list-style-type: none"> • Statyba • Akmens gamyba ir frezavimas
Kasimas	<ul style="list-style-type: none"> • Žemdirbystė • Statyba • Akmens gamyba ir frezavimas 	<ul style="list-style-type: none"> • Kasyba ir frezavimas • Tuneliavimas
Kalimas	<ul style="list-style-type: none"> • Katilų valymas 	<ul style="list-style-type: none"> • Statyba
Liejimas	<ul style="list-style-type: none"> • Juvelyrika • Keramika 	<ul style="list-style-type: none"> • Liejykla
Krosnių montavimas ir remontas (ugniai atspariomis medžiagomis)	<ul style="list-style-type: none"> • Geležies ir plieno gamyba • Liejykla 	<ul style="list-style-type: none"> • Stiklo gamyba įskaitant stiklo pluošto gamybą
Valymas (sausas valymas šepetiu ir suspaustu oru)	<ul style="list-style-type: none"> • Odontologinių medžiagų gamyba • Dailė, amatai, skulptūra 	<ul style="list-style-type: none"> • Juvelyrika
Poliravimas ir restauravimas	<ul style="list-style-type: none"> • Statyba • Dailė, amatai, skulptūra 	<ul style="list-style-type: none"> • Juvelyrika
Silicio dulkių maišymas su moliu	<ul style="list-style-type: none"> • Dailė, amatai, skulptūra • Glaistymas • Keramika 	<ul style="list-style-type: none"> • Puodininkystė • Gumos ir plastmasės gamyba • Betono gamyba
Žaliavų apdorojimas, kurių sudėtyje yra silicio dioksido žaliavų ir smėlio	<ul style="list-style-type: none"> • Glaistymas • Stiklo gamyba įskaitant stiklo pluošto gamybą • Gumos ir plastmasės gamyba • Liejimas 	<ul style="list-style-type: none"> • Cemento gamyba • Stogų asfaltavimas • Abrazyvinių muilų ir šveitimo miltelių naudojimas gamyboje

Sergantieji silikoze turi būti tiriami dėl latentinės tuberkuliozės ir ŽIV. Rūkymas yra kitas silikoze sunkinantis rizikos veiksnys [19]. Sergantieji silikoze dažniau serga LOPL ir tai susiję ne tik su silicio kristalų dulkių koncentracija įkvepiamame ore, bet ir su rūkymu [20]. JAV silikozės registro duomenimis, 17,3 proc. sergančiųjų silikoze, kurie niekada nerūkė, nustatyta obstrukcinio tipo plaučių funkcijos sutrikimas [21].

PATOFIZIOLOGIJA

Patologiniai silikozės požymiai gali būti įvairūs: mazginė silikozė, progresuojanti masyvi fibrozė, silikoproteinozė, difuzinė intersticinė fibrozė [22–23]. Silikoziniai mazgeliai dažniausiai formuojasi virš-

tinėse plaučių dalyse, taip pat būna padidėję šaknų ir peribronchiniai limfmazgiai. Naudojant polarizuotos šviesos mikroskopą, mazgo centre gali būti matomi silicio kristalai. Progresuojant masyviai fibrozei, mazgeliai susilieja į didesnius (≥ 1 cm). Silikoproteinozė – tai ūminės silikozės skiriamasis požymis, jos patologiniai požymiai panašūs į pirminę alveolinę proteinozę – alveoliniame tarpe nustatomas teigiamas PAS histocheminis žymuo (angl. *periodic acid-Schiff-positive lipoproteinaceous material*) [24]. Šiai silikozės formai būdinga nedidelio laipsnio kolageno kaupimasis ir fibrozė, bet tais atvejais, kai nustatomi silikoziniai mazgeliai, jie būna mažesni nei esant kitoms silikozės formoms.

2 lentelė. Su silicio dioksido poveikiu susijusios ligos

Silikožė	<ul style="list-style-type: none"> Lėtinė silikožė Progresuojanti silikožė Silikoproteinožė
Infekcijos	<ul style="list-style-type: none"> Tuberkuliozė (plaučių ir ekstrapulmoninė) Kitos mikobakterinės, grybelinės ir bakterinės plaučių infekcijos
Kvėpavimo takų ligos	<ul style="list-style-type: none"> Lėtinė obstrukcinė plaučių liga
Onkologinės ligos	<ul style="list-style-type: none"> Plaučių vėžys Skrandžio, stemplės ir kt.
Autoimuninės ligos	<ul style="list-style-type: none"> Sklerodermija Reumatoidinis artritas
Inkstų ligos	<ul style="list-style-type: none"> Lėtinė inkstų liga

Įkvėpiamos silicio dalelės patenka į distalinius kvėpavimo takus ir gali skatinti reaktyviųjų deguonies formų išsiskyrimą tiesiogiai arba netiesiogiai per fagocitines ląsteles [25]. Manoma, kad silicio dioksido atpažinimo procese reikšmingi ant alveoliarinių makrofagų esantys Skavenger receptoriai [26]. IL-1 signalinis kelias ir kitų uždegiminių citokinių, tokių kaip navikų nekrozės veiksnys (TNF- α) sukelia fibrozės vystymąsi [27–29]. Be to, kaspazė-1 skatina fibroblastų augimo faktoriaus-2 sekreciją, kuris taip pat gali būti reikšmingas silikozės patogenezėje [30]. Silicio sukelta apoptozė skatina tolesnę fagocitozės ir uždegimo ciklą [27]. Eksperimentinis tyrimas su pelėmis parodė, kad kaip atsakas į silicį reaguoja ir dendritinės ląstelės, migruodamos iš alveolių į plaučių parenchimą [31]. Kito eksperimentinio modelio su pelėmis metu nustatyta, kad aktyvinama T ląstelių funkcija ekspresuojant T-limfocitų antigeną T-4 (CTLA-4) uždegimo etape ir transformuojančio augimo faktorių (TGF- β) fibrozės etape [32]. Taip pat yra duomenų, kad plaučių epitelinės ląstelės dalyvauja šiame uždegimo procese [33]. Tačiau silikozės patogenezė dar nepakankamai iširta.

DIAGNOSTIKA

Silikozės diagnostika remiasi trimis pagrindiniais principais: 1) anamneze; 2) silikozei būdingais radiologiniais pokyčiais; 3) kitų ligų, galėjusių sukelti panašius pokyčius, paneigimu.

Trys silikozės klinikinės formos:

- Ūminė *silikožė*. Ji žinoma kaip ūminė silikoproteinožė, pasireiškia dusuliu ir kosuliu. Tai reta silikozės forma. Ūmine silikoze susergama po didelės koncentracijos silicio ekspozicijos praėjus nuo kelių savaičių iki penkerių metų. Sergant ūmine silikoze, be dusulio ir drėgno kosulio gali būti karščiavimas, bendras silpnumas, svorio kritimas, pleurinio pobūdžio skausmas. Plau-

čių auskultacijos metu girdimi kreapituojantys karkalai. Progresuojantis kvėpavimo funkcijos nepakankamumas, sąlygojantis mirtį, pasireiškia praėjus keliems mėnesiams nuo diagnozės nustatymo.

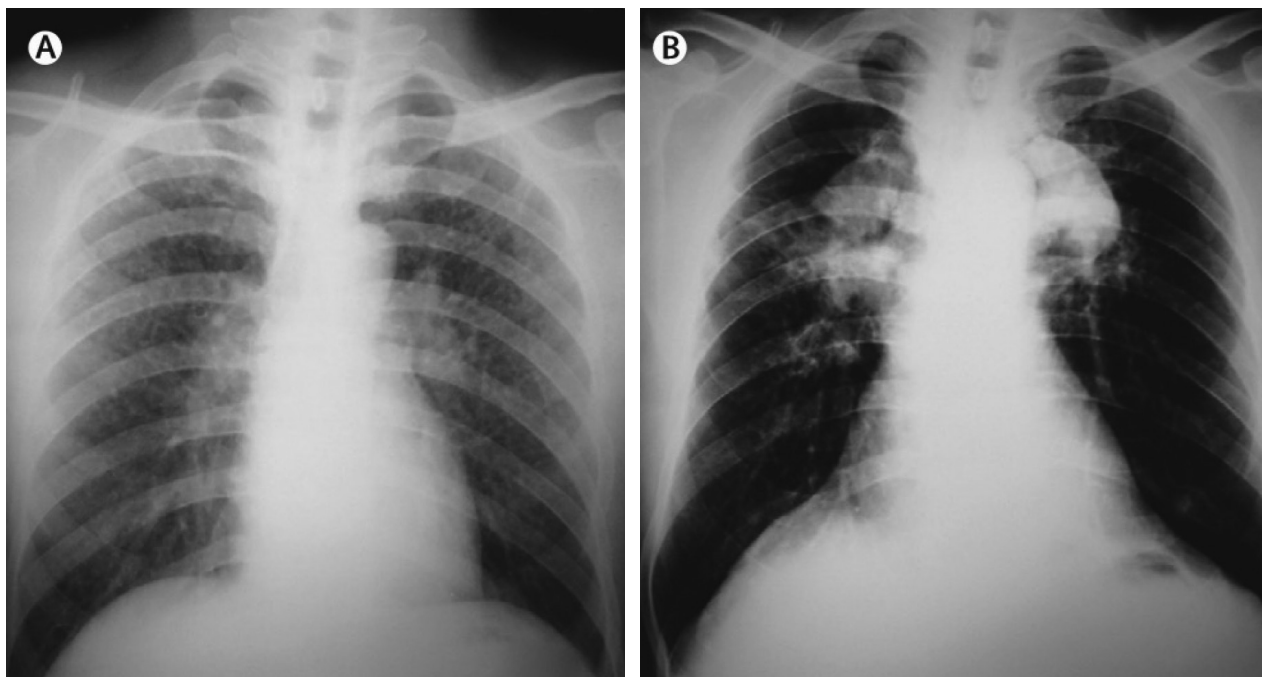
- *Greitesnės eigos silikožė* – išsivysto praėjus 5–10 metų po buvusio kontakto su siliciu ir susijusi su didesne silicio ekspozicija [34]. Sergant greitesnės eigos silikoze, simptomų gali nebūti arba jie būna nežymūs. Dažniausi simptomai yra dusulys ir kosulys. Patologiniai pokyčiai kaip ir lėtinės silikozės atveju, tačiau labiau būna pažeistas plaučių audinys ir silikoziniame mazgelyje vyrauja ląstelės o ne fibrozinis komponentas. Ligai progresuojant tiek greitesnės eigos silikožė tiek lėtinė silikožė gali sukelti masyvią plaučių fibrozę. Priežastys, kodėl vieni žmonės susergera ūmine silikoze, kiti – greitesnės eigos silikoze, nežinomos, manoma, kad tai gali sąlygoti genetiniai veiksniai [34].
- *Lėtinė silikožė* – tai dažniausiai pasitaikanti ligos forma, kuri išsivysto praėjus daugiau nei 10 metų po buvusio kontakto su siliciu [34]. Sergant lėtine silikoze, simptomų gali nebūti arba jie būna nežymūs. Dažniausias simptomas yra dusulys, tačiau jis būdingas ir sergant kitomis lėtinėmis plaučių ligomis, pvz., LOPL. Šiai silikozės formai būdingi histologinėje medžiagoje randami silikoziniai mazgeliai. Nedidelei daliai sergančiųjų lėtine silikoze gali pasireikšti progresuojanti masyvi fibrozė.

Progresuojanti masyvi fibrozė, kitaip vadinama komplikauta silikoze, kurios metu progresuoja kvėpavimo funkcijos nepakankamumas, emfizema, lėtinė plautinė širdis.

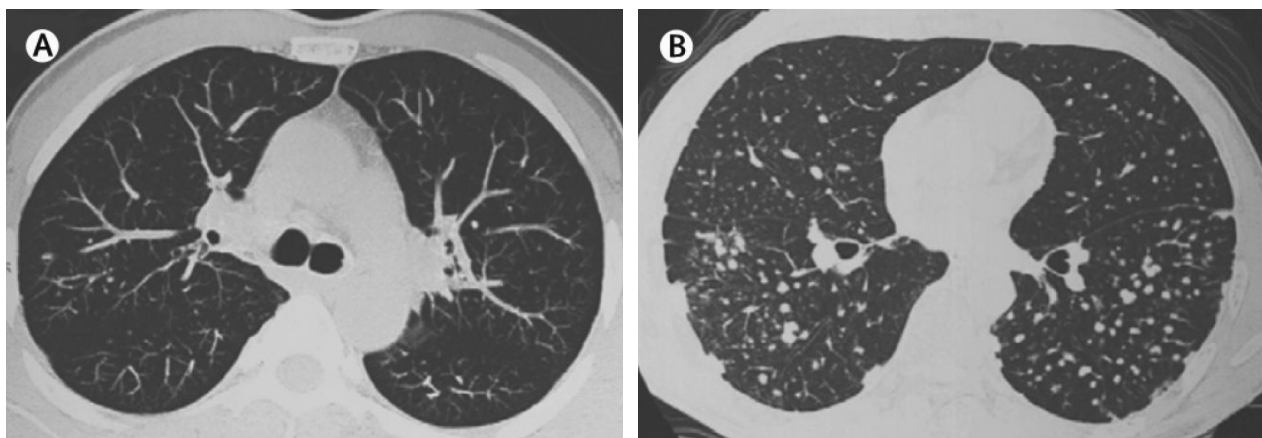
Silikozės diagnozei nustatyti labai svarbi darbo aplinkos anamnezė, nes jei radiologiškai nematoma būdingų silikozinių mazgelių, šios diagnozės nustatymas gali būti sudėtingas. Svarbu išsiaiškinti visas buvusias darbo vietas, darbo procesą, galimą kontaktą su siliciu, pakankamą ekspoziciją bei latentinį laikotarpį po buvusio kontakto [35]. Svarbus veiksnys yra kitų ligų, pvz., miliarinė tuberkuliozė, grybelinė infekcija, sarkoidozė, idiopatinė plaučių fibrozė, kitos intersticinės plaučių ligos, karcinomatozė paneigimas.

Krūtinės ląstos rentgenograma ir krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija (KT) yra pagrindiniai silikozės diagnostikos metodai (1 pav.). Paprastosios silikozės atveju matomi silikozei būdingi pokyčiai: maži apvalūs židiniai, simetriškai išsidėstę abipus, labiau viršutinėse plaučių dalyse. Šaknų ir tarpuplaučio limfmazgiai dažnai būna padidėję, juose gali būti kalkėjimo požymių. Daliai pacientų būna difuzinės intersticinės fibrozės vaizdas be anksčiau minėtų būdingų pokyčių [36–38]. Aukštos skiriamosios gebos KT yra jautresnis

Pulmonologija ir alergologija



1 pav. A – paprasta silikozė, B – progresuojanti masyvi fibrozė



2 pav. A – ankstyvoji silikozė su retai išsidėsčiusiais mažais silikoziniais mazgeliais, B – su daugiais įvairaus dydžio silikoziniais mazgeliais

tyrimo metodas, kuriuo galima nustatyti specifinius silikozei būdingus pokyčius: židinius pokyčius plaučių parenchimoje (abipus simetriški centrolobuliniai perilimfiniai mazgeliai su ryškiu krašteliu), progresuojančią masyvią fibrozę, bulas, emfizemą, pleuros, tarpuplaučio ir šaknų limfmazgių pokyčius [39–40] (2 pav.).

Sergantiems silikoze rekomenduojama atlikti spirometriją, bronchų plėtimo (dilatacijos) mėginį, plaučių tūrių, dujų difuzijos tyrimus ir pulsoksimetriją. Jeigu plaučių funkcija nesutrikusi, rekomenduojamas fizinio krūvio mėginys. Plaučių funkcijos blogėjimas siejamas su radiologinių pokyčių progresavimu lėtinės arba greitesnės eigos silikozės atveju ir tai blogina rūkymas [42]. Progresuojanti masyvi fibrozė siejama su plaučių funkcijos blogėjimu, įskaitant ir FEV_1 , $FEV_1/$

FVC santykio bei DLCO sumažėjimą. Keleto klinikinių tyrimų duomenimis, sergant lėtine arba greitesnės eigos silikoze, blogėjanti plaučių funkcija koreliuoja su krūtinės ląstos KT tyrimo metu nustatytais emfizeminiais pokyčiais, o ne su mazginiais pokyčiais [43–44].

Ūminės silikozės atveju fibrobronchoskopija ir bronchoalveolinio lavažo (BAL) skysčio tyrimas gali padėti paneigti kitas ligas: infekciją, eozinofilinę pneumoniją. Ūminės silikoproteinozės atveju BAL skystis būna neskaidrus, citologiškai matomi putoti (fagocitavę lipidų) makrofagai, alveoliniame tarpe nustatomas teigiamas PAS histocheminis žymuo. Sergant lėtine silikoze, fibrobronchoskopija diagnozei nustatyti yra netikslinga, nebent reikia paimti bronchų išplovą, BAL skystį, bronchų nuobružas tyrimui, kai įtariama infekcinė arba onkologinė liga. Transbronchinė biop-

sija lėtinės silikozės atveju nerekomenduojama, nes, histologiškai ištirti bei diagnozei nustatyti nepakanka nedidelio plaučių audinio fragmento, be to yra didelė pneumotorakso rizika. Plaučių biopsija rekomenduojama atlikti esant kitų ligų prielaidai, pvz., plaučių vėžys, tuberkuliozė, sarkoidozė ir kt. Retais atvejais, kai diagnozės nustatymas yra sudėtingas, rekomenduojama atviroji plaučių audinio biopsija (chirurginis metodas), kurio metu gaunamas didesnis medžiagos kiekis histologiniam tyrimui.

GYDYMAS

Specifinio silikozės gydymo nėra. Svarbiausia, esant radiologiniams silikozės požymiams, nutraukti tolesnį kontaktą su silicio dulkėmis. Taip pat rekomenduojama mesti rūkymą, esant bronchų obstrukcijai, skiriama bronchų plečiamųjų vaistų, skiepai nuo gripo ir pneumokokinės infekcijos bei deguonies terapija esant kvėpavimo funkcijos nepakankamumui. Pacientai turi būti stebimi dėl pneumotoraksų, plautinės širdies ir kvėpavimo funkcijos nepakankamumo progresavimo. Sisteminiai gliukokortikosteroidai gali būti skiriami ūminės silikozės atveju, siekiant sumažinti uždegimą, tačiau nėra atlikta atsitiktinės imties klinikinių tyrimų, kur būtų įrodytas gydymo sisteminiams gliukokortikosteroidais veiksmingumas. Lėtinės silikozės atveju sisteminiai gliukokortikosteroidai nerekomenduojami, be to, jie gali didinti tuberkuliozės riziką [45]. Plaučių transplantacija, kaip alternatyvus gydymo metodas, rekomenduojamas esant pažengusiai silikozei, progresuojant kvėpavimo funkcijos nepakankamumui. Vieno transplantacijos centro atliktos analizės duomenimis, sergančiųjų silikoze, kuriems atlikta plaučių transplantacija, rezultatai buvo blogesni nei sergančiųjų idiopatine plaučių fibroze [46]. Literatūroje pateikiami 19 sergančiųjų silikoze išgyvenamumo po plaučių transplantacijos duomenys: 6 mėn. išgyveno 86 proc., 1 metus – 86 proc., 3 metus – 76 proc. [47–50]. Kiti silikozės gydymo metodai yra tik eksperimentiniai: citokinų inhibitoriai (IL-1, TNF- α), gydymas antioksidantais, išskirtų iš kaulų čiulpų mononuklearinių ląstelių instaliacija į trachėją, polivinilpiridino N oksido vartojimas paranteraliai, aliuminio inhaliacijos, tetrandrinai [51–53].

Darbo saugos kontrolė ir darbo saugos priemonių naudojimas žymiai sumažino sergamumą ir mirtingumą nuo silikozės rodiklius išsivysčiusiose šalyse, tačiau vis dar pasitaiko naujų silikozės atvejų protrūkių. Pagrindinis silikozės gydymo principas – kontakto nutraukimas, nes veiksmingo, įrodymais pagrįsto gydymo nėra.

LITERATŪRA

1. CICAD document No. 24: Crystalline Silica, Quartz: Concise International Chemical Assessment Document 24. 2000. Available from: <http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/len/cicad24.pdf>

2. Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. IARC monograph summary. Lyon; 1997; vol. 68. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol68/mono68.pdf>
3. Key-Schwartz R, Baron PA, Bartley DL, RiceFL, Schlecht PC. NIOSH manual of analytical methods: determination of airborne crystalline silica. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/chapter-r.pdf>
4. World Health Organization. Fact sheet No 238: Silicosis. Geneva: WHO; May, 2000. Available at: <http://web.archive.org/web/20070510005843/http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs238/en/> [Accessed Sept 1, 2011].
5. Tse LA, Li ZM, Wong TW, Fu ZM, Yu IT. High prevalence of accelerated silicosis among gold miners in Jiangxi, China. *Am J Ind Med.* 2007; 50(12):876–80.
6. Carneiro AP, Barreto SM, Siqueira AL, Cavariani F, Forastiere F. Continued exposure to silica after diagnosis of silicosis in Brazilian gold miners. *Am J Ind Med* 2006; 49(10):811–8.
7. Kauppinen T, Toikkanen J, Pedersen D, Young R, Ahrens W, Boffetta P, et al. Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Occup Environ Med.* 2000; 57(1):10–8.
8. Health and Safety Executive. Pneumoconiosis and silicosis. Available at: <http://www.hse.gov.uk/statistics/causdis/pneumoconiosis/index.htm> [Accessed Sept 1, 2011].
9. Banks DE, Balaan M, Wang ML. Silicosis in the 1990s, revisited. *Chest.* 1997; 111(4):837–8.
10. Glenn DD. Current issues surrounding silica. *Prof Saf.* 2008; 53(2):37–46.
11. Bang KM, Attfield MD, Wood JM, Syamlal G. National trends in silicosis mortality in the United States, 1981–2004. *Am J Ind Med.* 2008; 51(9):633–9.
12. Cohen RA, Patel A, Green FH. Lung disease caused by exposure to coal mine and silica dust. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008; 29(6):651–61.
13. Seaton A, Legge JS, Henderson J, Kerr KM. Accelerated silicosis in Scottish stonemasons. *Lancet.* 1991; 337(8737):341–4.
14. Key-Schwartz R, Baron PA, Bartley DL, RiceFL, Schlecht PC. NIOSH manual of analytical methods: determination of airborne crystalline silica. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/chapter-r.pdf>
15. National Toxicity Program. Report on carcinogens. 11th ed. Research Triangle Park, NC: Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2005.
16. Rees D, Murray J. Silica, silicosis and tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007; 11(5):474–84.
17. Waternaude JM, Ehrlich RI, Churchyard GJ, Pemba L, Dekker K, Vermeis M, et al. Tuberculosis and silica exposure in South African gold miners. *Occup Environ Med.* 2006; 63(3):187–92.
18. Park HH, Girdler-Brown BV, Churchyard GJ, White NW, Ehrlich RI. Incidence of tuberculosis and HIV and progression of silicosis and lung function impairment among former Basotho gold miners. *Am J Ind Med.* 2009; 52(12):901–8.
19. Leung CC, Yew WW, Law WS, Tam CM, Leung M, Chung YW, et al. Smoking and tuberculosis among silicotic patients. *Eur Respir J.* 2007; 29(4):745–50.
20. Ehrlich RI, Myers JE, te Water Naude JM, Thompson ML, Churchyard GJ. Lung function loss in relation to silica dust exposure in South African gold miners. *Occup Environ Med.* 2011; 68(2):96–101.
21. Rosenman KD, Reilly MJ, Gardiner J. Results of spirometry among individuals in a silicosis registry. *J Occup Environ Med.* 2010; 52(12):1173–8.
22. Jalloul AS, Banks DE. The health effects of silica exposure. In: Rom WN, editor. *Environmental and occupational medicine.* 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 365–87.
23. Mossman BT, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157(5 Pt 1):1666–80.
24. Buechner HA, Ansari A. Acute silico-proteinosis: a new pathologic variant of acute silicosis in sandblasters, characterized by histologic features resembling alveolar proteinosis. *Dis Chest.* 1969; 55(4):274–8.
25. Hamilton RF Jr, Thakur SA, Holian A. Silica binding and toxicity in alveolar macrophages. *Free Radic Biol Med.* 2008; 44(7):1246–58.

Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje.

Pagrindinių vaistų nuo tuberkuliozės šalutinis poveikis

ADVERSE REACTIONS TO THE MAIN ANTITUBERCULOUS AGENTS

IEVA GAUDIEŠIŪTĖ¹, GRETA MUSTEIKIENĖ², SKAIDRIUS MILIAUSKAS², MARIUS ŽEMAITIS²

¹LSMU MA Medicinos fakultetas, ²LSMU MA Pulmonologijos klinika

¹Faculty of Medicine, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences;

²Department of Pulmonology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences

Santrauka. *Nepaisant to, kad prieš keletą dešimtmečių sukurti vaistai nuo tuberkuliozės yra pakankamai veiksmingi ir gali visiškai išgydyti ligą, jų sukeliama nepageidaujama poveikiai varijuoja nuo kliniškai nereikšmingų iki keliančių grėsmę pacientų gyvybei.*

Reikšminiai žodžiai: *vaistams jautri tuberkuliozė, izoniazidas, rifampicinas, etambutolis, pirazinamidas.*

Summary. *Despite the fact, that the first line antituberculous agents, created a few decades ago, are efficient and able to cure tuberculosis, their side effects that might manifest may vary from the clinically insignificant to the life-threatening.*

Key words: *drug-susceptible tuberculosis, isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide.*

IVADAS

Pastarąjį dešimtmetį užfiksuotas žymus progresas, siekiant optimalios tuberkuliozės (TB) kontrolės, deja ši infekcija vis dar išlieka didele visuomenės sveikatos problema PSO išskiriamose Europos regiono šalyse [1]. Nepaisant to, kad laiku diagnozuota ir pradėta gydyti liga gali būti visiškai išgydoma, 2015 m. TB buvo viena iš dešimties dažniausių mirties priežasčių pasaulyje [2]. Lietuvoje tiesioginių TB komplikacijų sąlygotų mirčių užfiksuota santykinai mažai (8 atvejai 100 000 gyventojų), tačiau sergamumas išlieka vienu didžiausių Europos Sąjungoje (ES) t. y. – 2015 m. nustatyti 56 nauji atvejai 100 000 gyventojų per metus [2]. Problemos aktualumas įpareigoja nuolat informuoti sveikatos priežiūros sistemos darbuotojus, su kokiais sunkumais galima susidurti gydant TB sergantį pacientą.

Siekiant efektyvios TB kontrolės Lietuvoje, gydymas organizuojamas, vadovaujantis tarptautiniais standartais. Nors vaistams atsparios TB gydymui sukuriama naujų preparatų, dažniau pasitaikanti vaistams jautri TB jau keletą dešimtmečių gydoma tais pačiais vaistais: izoniazidu (H), rifampicinu (R), etambutoliu (E) ir pirazinamidu (Z) [3]. Nors medikamentai veiksmingi gydant TB, jie sukelia įvairių šalutinių reiškinių, sąveiką su kitais vaistais.

IZONIAZIDAS

Isoniazidas (H) veikia slopindamas mikolinės rūgšties, esminio bakterijos sienelės komponento, gamybą [5]. *British National Formulary (BNF)* publikacijose teigiama, kad vienas dažniausių H nepageidaujamų poveikių yra periferinė neuropatija [6]. Didesnė

neuropatijos rizika yra pacientams, kurių nusilpusi imuninė sistema arba bloga inkstų funkcija [6, 7]. Tai nėščios ir žindančios moterys, infekuoti žmogaus imunodeficitu virusu (ŽIV), sergantieji cukriniu diabetu, alkoholizmu, inkstų ligomis arba blogai besimaitinantys asmenys [14]. Todėl šiems pacientams, gydant TB, indikuotina skirti 10–25 mg piridoksino per dieną profilaktiškai [14]. Retais atvejais dėl H vartojimo gali pasireikšti psichozė arba išsivystyti kepenų pažeidimas [6]. JAV atliktų tyrimų duomenimis, H sukeltas kepenų pažeidimas susijęs su vyresniu pacientų amžiumi [15]. Atlikus bandymus su gyvūnais, pastebėta, kad jauniems gyvūnams H dažniau sukelia nekrozinį kepenų pažeidimą, seniems – steatozinį [9]. Nurodoma ir nežinomo poveikio, pvz., į vilkligę panašaus sindromo, agranulocitozės, aplastinės arba hemolizinės anemijos, ginekomastijos galimybė [5, 6]. Kadangi H metabolizuojamas kepenyse, o iš organizmo pašalinamas su šlapimu, prieš skiriant gydymą būtina įvertinti inkstų bei kepenų funkcijos rodiklius [6]. Kepenų fermentų aktyvumą pakartotinai tirti rekomenduojama atsiradus kepenų pažeidimo simptomams [6, 15]. Jei pacientas vartoja alkoholį, serga kepenų ligomis arba ilgą laiką gydomas kitais hepatotoksiškais medikamentais, kepenų funkcijos rodiklių vertinimas indikuotinas kas 2–4 savaites (vyresniems nei 35 metų pacientams, netgi nesant prieš tai išvardytų būklių, kepenų fermentų aktyvumą reikėtų tirti kas 4–8 savaites) [15]. Galimos ir H sąveikos su diazepamu bei vaistais nuo epilepsijos: jis slopina diazepamo ir etosukcimido metabolizmą, taip stiprindamas šių vaistų toksinį veikimą, didina karbamezapino koncentraciją kraujo serume, tokiu

atveju labiau tikėtinas sunkus kepenų pažeidimas [5, 6]. Vartojant skrandžio rūgštingumą mažinamuosius vaistus, slopinama H rezorbcija ir silpnėja poveikis [6].

RIFAMPICINAS

Rifampicinas (R) inhibuoja RNR sintezę, slopindamas nuo DNR priklausomą bakterijų RNR polimerazės aktyvumą [5]. Tarp medikamentų, skirtų vaistams jautriai TB gydyti, R stipriausiai aktyvina citochromo P-450 sistemą [11] ir pasižymi didžiausiu citotoksiniu poveikiu [10]. Jeigu pacientui nustatoma R atspari TB (RA-TB), ligos gydymo trukmė prilygsta daugeliui vaistų atsparios TB (DVA-TB) gydymo trukmei [7, 12]. Gydant R, dažniausiai pasireiškiantys nepageidaujami poveikiai yra nespecifiniai – tai nuovargis, mieguistumas, galvos svaigimas, dispepsijos simptomai, odos niežėjimas [5]. Nurodoma, kad, vartojant R, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo dažnis yra >10 proc. [4], tuo tarpu hepatitas arba gelta pasireiškia retai [5]. Labai retais atvejais galimas inkstų funkcijos nepakankamumas arba trombocitopenija, tuomet vaisto vartojimą būtina kuo skubiau nutraukti [5]. Nenustatyto dažnio, bet labai specifiškas R šalutinis poveikis yra laikinas seilių, prakaito, ašarų, šlapimo bei išmatų nusidažymas oranžine spalva [5, 7]. Prieš skiriant R, būtina įvertinti inkstų ir kepenų funkcijos rodiklius [6]. Taikant ilgalaikį gydymą, reikalinga periodiškai tirti kepenų fermentus kraujo serume (laikantis tų pačių principų, kurie aprašyti skyriuje „Izoniazidas“) bei stebėti, ar neatsiranda pokyčių bendrajame kraujo tyrime (BKT) [6]. Kadangi R didina kepenų fermentų aktyvumą, greitėja kai kurių vaistų metabolizmas [5,6]. Todėl, gydant TB šiuo vaistu ir kartu skiriant estrogenus, kortikosteroidus, fenitoiną, sulfanilšlapalą, antihipertenzinius vaistus, antikoaguliantus arba imunosupresinius medikamentus bei kai kuriuos kitus vaistus, reikėtų įvertinti, ar šių preparatų dozės pakankamos reikiamam poveikiui pasiekti [5, 6].

ETAMBUTOLIS

Etambutolis (E) slopina fermento arabinozilio transferazę, dėl to sutrinka mikobakterijos sienelės sintezė [4]. Nurodoma, jog vartojant E, dažniausiai pasitaikantys nepageidaujami poveikiai yra psichikos (sumišimas, dezorientacija, haliucinacijos) bei nervų sistemos sutrikimai (drebulyms, galvos skausmas, svaigimas) [5]. Retais atvejais pasireiškia trombocitopenija, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, inkstų funkcijos sutrikimas bei hiperurikemija [5, 6]. Specifiški E nepageidaujami poveikiai yra spalvinis aklumas bei regėjimo aštrumo sumažėjimas, jų tikimybė padidėja vartojant dideles vaisto dozes ar esant blogai inkstų funkcijai [6, 14]. Prieš pradėdant gydymą E, rekomenduojama įvertinti inkstų funkcijos rodiklius ir patikrinti paciento regą pagal Sneleno schemą [6].

Jeigu gydymo metu atsiranda regos sutrikimų, reikalinga oftalmologo konsultacija [14]. Lyginant su H ir R, didelės praktinės reikšmės turinčios etambutolio sąveikos su kitais medikamentais nenustatyta [5, 6].

PIRAZINAMIDAS

Pirazinamidas (Z) TB mikobakterijose paverčiamas pirazinoine rūgštimi, kuri sumažina terpės pH. Tikslus šio vaisto veikimo mechanizmas nežinomas [5]. Dažnai Z nepageidaujamais poveikiais laikomi kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas (retais atvejais sukeliantis sunkų kepenų pažeidimą), jautrumas šviesai, dispepsija, pilvo diegliai, kūno masės mažėjimas bei hiperurikemija [5]. Pastebėta, kad hiperurikemija dažniausiai išsivysto gydymo pradžioje [13]. Vartojant Z, yra nedidelė artralgių, anemijos, trombocitopenijos, inkstų pažeidimo tikimybė [5]. Prieš skiriant gydymą Z, rekomenduojama iširti inkstų bei kepenų funkcijos rodiklius [6]. Kepenų fermentų aktyvumo stebėsenos savitumai aprašyti skyriuje „Izoniazidas“. Skiriant Z, taip pat rekomenduojama kas 3–4 savaites tirti šlapimo rūgšties koncentraciją kraujo serume [5]. Gydant vaistams jautrią TB, kartu vartojami Z ir R didina hepatotoksinio poveikio tikimybę [5]. Jeigu dėl besimptomės hiperurikemijos arba podagros skiriamas alopurinolis, Z koncentracija kraujo plazmoje padidėja, tuo tarpu urikozuriniams preparatams Z yra antagonistas [6, 7]. Gydant ŽIV infekciją zidovudinu, reikėtų tikėtis silpnescio Z poveikio [5]. Ypatingo atidumo reikalauja ir pacientai, sergantys cukriniu diabetu, nes Z mažina gliukozės kiekį kraujyje, taigi glikemija turėtų būti intensyviai stebima [5].

APIBENDRINIMAS

Šalutiniai preparatų poveikiai varijuoja nuo mažai kliniškai reikšmingų iki pavojingų gyvybei. Įvertinus šalutinių poveikių tikimybę, planuojami atitinkami tyrimai. Nepaisant kiekvienam vaistui specifiskų šalutinių poveikių, visi straipsnyje aprašyti medikamentai gali bloginti kepenų, inkstų funkciją arba sąlygoti kraujodaros sistemos pokyčių atsiradimo. Dėl šios priežasties, prieš skiriant gydymą, ir jo metu reikalingi kepenų fermentų aktyvumo, inkstų funkcijos rodiklių tyrimai ir BKT.

LITERATŪRA

1. European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2015. Stockholm, Sweden: ECDC; 2015.
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Geneva: WHO; 2016.
3. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Catamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/centers for disease control and prevention/infectious diseases society of America clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. Clin Infect Dis. 2016; 63(7):e147-95.

Pulmonologija ir alergologija

4. UpToDate. 2017. Available at: <https://www.uptodate.com>
5. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba. 2009. Prieiga per internetą: <http://extranet.vvkt.lt/paieska/>
6. British National Formulary. 2017. Available at: <https://www.medicinescomplete.com>
7. **Danila E, Zablockis R, Gruslys V, Šileikienė V, Žurauskas E, Blažienė A, ir kt.** Klinikinė pulmonologija. 4-asis papild. leid. Vilnius: Vaistų žinios; 2015.
8. **Balabanova Y, Radiulyte B, Davidaviciene E, Hooper R, Ignatyeva O, Nikolayevskyy V, et al.** Risk factors for drug-resistant tuberculosis patients in Lithuania, 2002–2008. *Eur Respir J.* 2012; 39(5):1266-9.
9. **Mach J, Huizer-Pajkos A, Mitchell SJ, McKenzie C, Phillips L, Kane A, et al.** The effect of ageing on isoniazid pharmacokinetics and hepatotoxicity in Fischer 344 rats. *Fundam Clin Pharmacol.* 2016; 30(1):23-34.
10. **Fatima R, Ashraf M, Ejaz S, Rasheed MA, Altaf I, Afzal M, et al.** In vitro toxic action potential of anti tuberculosis drugs and their combinations. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2013; 36(2):501-13.
11. **Nijland HM, Ruslami R, Suroto AJ, Burger DM, Alisjahbana B, Van Crevel R, et al.** Rifampicin reduces plasma concentrations of moxifloxacin in patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(8):1001-7.
12. **Falzon D, Schünemann HJ, Harausz E, González-Angulo L, Lienhardt C, Jaramillo E, et al.** World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. *Eur Respir J.* 2017; 49(3). pii:1602308.
13. **Solangi GA, Zuberi BF, Shaikh S, Shaikh WM.** Pyrazinamide induced hyperuricemia in patients taking anti-tuberculous therapy. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2004; 14(3):136-8.
14. **Leung CC, Daley CL, Rieder HL, Yew WW.** Management of adverse drug events in TB therapy. In: Lange C, Migliori GB, editors. *Tuberculosis: European Respiratory Society Monograph*; Vol. 58. Sheffield, UK: European Respiratory Society; 2012. p. 167-93.
15. **Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al.** An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174(8):935-52.

Tarpląstelinis matriksas ir jo vaidmuo sergant astma

IEVA JANULAITYTĖ, ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorija

IVADAS

Tarpląstelinis matriksas – tai neląstelinė visų audinių bei organų sudedamoji dalis, kurią sudaro dinamiškas glikoproteinų, kolagenų, glikozaminoglikanų ir proteoglikanų kompleksas. Tarpląstelinis matriksas sudaro ląstelių mikroaplinką bei skatina svarbius biocheminius ir biomechaninius signalus, reikalingus audinių morfogenezei, diferenciacijai ir homeostazei palaikyti. *In vitro* sąlygomis daugelis ląstelių gali augti tik prisitvirtinusios prie atitinkamo paviršiaus dalyvaujant tarpląstelinio matrikso baltymams, kartu jie yra ir substratas, reikalingas ląstelių migracijai. Tarpląstelinis matriksas suteikia ląstelėms ne tik mechaninę ir struktūrinę funkcijas, jis taip pat įtrauktas į audinių vystymosi, kamieninių ląstelių brandos bei vėžio vystymosi reguliaciją, nes jo fizikinės savybės leidžia dalyvauti signalo perdavimo procesuose – perduoti erdvinį signalą per ląstelių paviršiaus augimo faktorių receptorių bei adhezines molekules.

Tarpląstelinis matriksas pasižymi unikalios sudėtimi ir topologija, kuri susidaro dėl abipusio biocheminio ir biofizikinio ląstelių poveikio bei besivystančios ląstelių ir baltymų mikroaplinkos organizmui bręstant. Tarpląstelinio matrikso baltymų molekulės yra lanksčios ir elastingos, o mechaninis elastingumas atlaisvina specifines vietas, kurios gali sąveikauti su augimo faktoriais arba jų receptoriais. Matrikso sudėtis, struktūra ir kiekis gali lemti ląstelių elgseną, poliškumą, migraciją, diferenciaciją, proliferaciją bei išgyvenamumą dėl sąveikos su ląstelių citoskeletu ir taip perduoti atitinkamus signalus. Taip pat ląstelių elgseną gali sąlygoti ir integrinai bei proteoglikanai, kurie yra pagrindiniai tarpląstelinio matrikso adhezijos receptoriai, veikiantys molekulinis signalinius kelius.

Daugelį dirbtinių tarpląstelinio matrikso formų buvo bandyta pritaikyti komerciniam naudojimui bei klinikuose tyrimuose panaudojant juos išgydyti odos, ektodermos ir mezodermos, šlapimo pūslės, sąnarių, žarnyno, šlapimtakių ir diafragmos patologijas. Visa tai įrodo tarpląstelinio matrikso svarbą įvairių ligų patogenezės ir patofiziologijos vystymuisi, suteikiant tyrimams, susijusiems su tarpląstelinio matrikso remodeliacija, itin didelę svarbą.

TARPLĄSTELINIS MATRIKSAS

Tarpląstelinis matriksas – tai evoliuciškai idealiai susiformavusi organizmo biologinė statybinė medžiaga, kurią išskiria visų tipų organų ir audinių ląstelės, taip pačios susikurdamos sau dinaminę mikroaplinką [1]. Jis itin svarbus vystymosi, gijimo bei organų audinių homeostazėje. Tarpląstelinio matrikso svarbiausios funkcijos: skatinti ląstelių išgyvenamumą, ląstelių proliferaciją, citokinų sintezę, migraciją bei kontraktiškumą. Todėl sutrikusi šių baltymų pusiausvyra sąlygoja įvairias ligas – nuo fibrozės iki navikų.

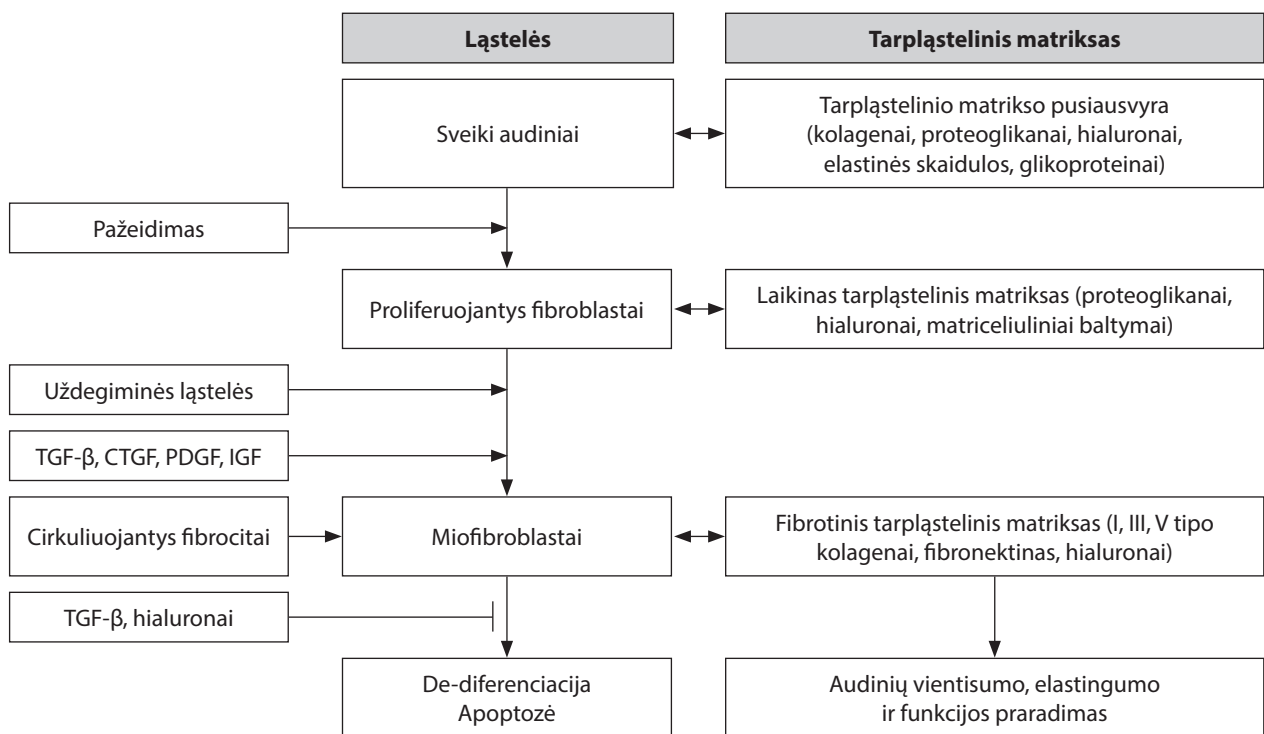
Audinio pažeidimas sukelia tarpląstelinio matrikso baltymų pusiausvyros sutrikimą, dėl proliferavusių fibroblastų, kurie pradeda gaminti kitus matrikso baltymus. Į pažeidimo vietą patekusios uždegiminės ląstelės ir įvairūs jų išskiriami augimo faktoriai bei citokinai skatina fibroblastus diferencijuoti į miofibroblastus. Miofibroblastai yra fibroblastų fenotipas, kuris yra itin aktyvus tarpląstelinio matrikso baltymų gamintojas. Sutrikus matrikso metaloproteinazių (MMP) veiklai, kurios ardo matrikso baltymus, pakinta ne tik kokybinė, bet ir kiekybinė sudėtis. Dėl šių pokyčių audinys praranda vientisumą, elastingumą bei funkcijas (1 pav.).

Tarpląstelinio matrikso struktūrinės ir funkcinės molekulės sudaro aplinką, kurioje gretimos ląstelės gali sąveikauti tiek viena su kita, tiek su jas supančia aplinka [3–5]. Jų sudarančių funkcinių ir struktūrinių molekulių išsidėstymas dar nepakankamai ištirtas, todėl visiškai susintetinti šių biomedžiagų laboratorijos sąlygomis kol kas neįmanoma. Pavieniai tarpląstelinio matrikso baltymai, pvz., kolagenas, lamininas, fibronektinas ir hialurono rūgštis gali būti izoliuoti ir panaudoti tiek *in vitro*, tiek *in vivo* eksperimentiniuose tyrimuose ir taip palengvinti ląstelių augimo ir diferenciacijos tyrimus. Praktikoje bandoma pritaikyti sveikas žarnyno, odos, kepenų, kasos tarpląstelinio matrikso formas, panaudojant jas kaip biologinę statybinę medžiagą, siekiant sukelti netiesioginę organų arba audinių remodeliaciją [6, 7].

STRUKTŪRINIAI TARPLĄSTELINIO MATRIKSO BALTymAI

Tarpląstelinį matriksą sudaro koordinuotas pluoštinių ir nepluoštinių kolagenų, elastinių skaidulų, hialu-

Pulmonologija ir alergologija



1 pav. Po audinio pažeidimo vykstančių pokyčių audiniuose ir tarpląsteliniam matrikse schema [2]

rono ir proteoglikanų tinklas. Šie baltymai veikia kaip ląstelių apsauga, kai audiniai patiria mechaninį stresą. Dažniausiai užpildą tarp ląstelių sudaro I tipo kolageno skaidulos ir fibronektinas, kurie suteikia audiniams formą. Kiti tarpląstelinį matriksą sudarantys baltymai kokybiškai ir kiekybiškai kinta priklausomai nuo audinio, organo ir jo funkcijos [8]. Pavyzdžiui, dažniausiai chondroitino sulfatas, gliukozaminoglikanai randami tarpląsteliniam matrikse, kuris sudaro kremzles, raiščius arba yra stambiųjų arterijų sienelėse, suteikdami jungiamajam audiniui struktūrinį vientisumą. Pamatines membranas sudaro jungiamasis audinys, prie kurių tvirtinasi epitelinės ląstelės, o šis reguliuoja šių funkcijas, lemia poliškumą ir ląstelių diferenciaciją.

Kolagenai

Kolagenai yra pagrindiniai tarpląstelinio matriksos baltymai, randami beveik visame organizme. Jų šeimą sudaro mažiausiai 28 skirtingi tipai ir nors ne visi įeina į tarpląstelinio matriksą sudėtį, bet visus vienija bendras struktūrinis motyvas – iš trijų baltymo subvienetų sudarytos spiralinės skaidulos. Motyvai susideda iš trijų α polipeptidinių spiralių, turinčių $(G-X-Y)_n$ pasikartojimus, kuriuose X – dažniausiai prolinas, o Y – hidroksprolinas. Kiekvienas kolagenas turi bent vieną trigubos spiralės domeną, orientuotą tarpląsteliniam matrikse, kurių pagrindu formuojasi supermolekuliai agregatai. Pagrindiniai tarpląstelinio matriksos kolagenai skirstomi į I, II, III, IV, V ir gliukozaminoglikano turintį XI tipus [9]. Šių tipų kolagenai sudaro struktūrinį audinių pagrindą bei kitų tarpląs-

telinio matriksos baltymų jungimosi vietas.

Dauguma tarpląstelinį matriksą sudarančių kolagenų vadinami pluoštiniais kolagenais. Nors klasikiniai pluoštus sudarantys kolagenai yra I ir III tipo, pirmojo tipo kiekybiškai išlieka svarbiausiu. Įvairūs baltymų sintezės bandymai, struktūrinės analizės tyrimai, kiti eksperimentai paremti naudojant būtent šio tipo kolageną, kuris yra esminis audinių mechaninei jėgai, odos, kaulų, sausgyslių, dantų, ragenos ir odenos sudėčiai. Sausgyslių vizualinis tyrimas parodė, kad I tipo kolagenas (sudarantis apie 90–95 proc. sauso audinio svorio) iš esmės yra ilgas, itin orientuotas pluoštas. Nuodugnūs tyrimai su elektroniniu mikroskopu po atitinkamo fiksavimo bei dažymo parodė, kad pluoštai sudaryti iš mažesnių, identiškų ir lygiagrečių mikrofilamentų.

Nepaisant to, kad pagrindinė kolageno funkcija yra statybinė, jis dalyvauja ir viduląsteliniam signalo perdavime. Nustatyta, kad kolagenas gali skatinti ląstelių gyvybingumą *in vitro*, slopindamas apoptozės procesą priklausomai nuo β_1 integrinų valdomų mechanizmų [10]. Taip pat kolagenas aktyviai dalyvauja reguliuojant ląstelių pasiskirstymo (pasklidimo) procesą [11]. Kita svarbi ląstelių funkcija – jų proliferacija taip pat susijusi su kolagenu, kuris, aktyvuodamas FAK signalinį kelią, nukreipia signalą tolesniam perdavimui per Src, MEL, PI3-kinazes arba p38 MAPK signalinius kelius [12]. Be to, kolagenas prisideda ir prie ląstelių migracijos valdymo per FAK ir PI3-K aktyvaciją, lemiančią padidėjusį Rac1 aktyvumą, kaip tolesnį veiksnį, lemiantį ląstelių migraciją [13, 14].

Fibronektinas

Fibronektinas – aptinkamas visame organizme, ilgos molekulinės struktūros glikoproteinas, susidedantis iš dviejų subvienetų, sujungtų disulfidiniu tilteliu. Tai daugiadomeninis baltymas, susidedantis iš pasikartojančių struktūrinių motyvų, sudarančių bendrą funkcionuojantį makrodomeną. Specifiniai fibronektino domenai gali sąveikauti su kolagenu, fibrinu, fibulynu, heparinu, TGF- β , tiek su pačiu fibronektinu [15, 16]. Hepatocitų išskiriamas fibronektinas į kraujo plazmą pasižymi tirpia savo forma, tuo tarpu fibronektinas, kurį išskiria fibroblastai, epitelio ląstelės ir kitos ląstelės, yra netirpios formos. Plazminis fibronektinas gali patekti į audinius ir tapti fibrilinio matrikso dalimi [17]. Fibronektino mRNR turi tris alternatyvius splaisingo vietas (EDA, EDB ir IIIICS), sudarančias žmogaus organizme iki 20 skirtingų geno variacijų [18]. Kiekis, kiek genas bus nuskaitomas nuo vienos iš splaisingo vietų bei sintezuojamo fibronektino proporcijos, skiriasi priklausomai nuo organizmo vystymosi stadijos bei patologinių procesų. EDA ir EDB egzonių linke nefunkcionuoti daugelyje suaugusių audinių, tačiau jie įtraukiami vykstant audinių remodeliavimosi procesams, pvz., žaizdų gijimas [19].

Kartu su gerai apibrėžta fibronektino struktūrine funkcija jis turi ir ląstelių elgsenos valdymo funkcijas dėl jo sąveikos su ląstelių integriniais [20]. $\alpha_5\beta_1$ integrino prisijungimas prie fibronektino sąlygoja signalinių molekulių ir citoskeleto komponentų kaupimąsi centrinės (angl. *focal*) adhezijos vietose bei specifinių baltymų, susijusių su centrinės adhezijos žadinimu, aktyvaciją. Po fibronektino sąveikos su ląstelių paviršiumi susidaro integrinų klasteris, kuriuo reguliuojami esminiai aktino citoskeleto remodeliavimosi etapai bei konkrečių genų raiška užtikrinant ląstelių migracijos proceso sužadinimą [21]. Fibronektinas svarbus ne tik valdant ląstelių migraciją ir jų pasiskirstymą audiniuose, jis svarbus ir ląstelės išgyvenamumui, ir proliferacijai, valdomiems nuo $\alpha_5\beta_1$ integrino priklausomais signaliniais keliais, įskaitant NF-kappaB [22].

Fibronektino polimerizacijos ir makrodomenų susiformavimo slopinimas gali suteikti naujų terapinių galimybių įvairių ligų gydymui. Atliekant tyrimus su eksperimentiniais kepenų, kraujagyslių bei fibroziniais modeliais bei panaudojant fibronektino polimerizaciją slopinamuosius peptidus, nustatytas padidėjęs kolageno kaupimasis, kartu pastebint ir ankstyvą leukocitų infiltraciją bei padidėjusią ląstelių proliferaciją. Taip pat sužadintas fibronektino kaupimasis ir kolageno sukelta audinių remodeliacija buvo eksperimentiškai valdoma pritaikant šių slopinamųjų peptidų terapiją [23, 24].

Elastinas

Elastinas yra tarpląstelinio matrikso baltymas dažniausiai randamas arterijų, odos, plaučių ir raiščių

jungiamuosiuose audiniuose [25, 26]. Elastinas kaip ir kolagenas geba formuoti pluoštus. Šie pluoštai yra pagrindinė sudedamoji odos, kraujagyslių ir plaučių dalis, kuriems jie suteikia elastingumo savybę, svarbią normaliai fiziologiniai šių organų veiklai [27]. Histologiškai nustatyta, kad elastiniai pluoštai yra sudaryti iš amorfinio elastino, apsupto mikropluoštų – privalomų amorfinio elastino pakartotinai sintezei po elastino suirimo arba žaisdų susidarymo.

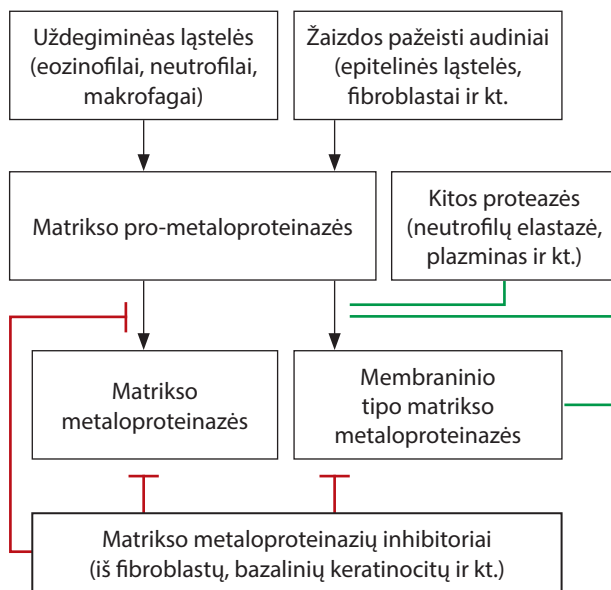
Plaučiuose bei kituose audiniuose elastiną išskiria lygiųjų raumenų ląstelės, fibroblastai ir miofibroblastai, mezotelio, endotelio ląstelės ir chondroblastai [28]. Elastino sintezė susijusi su tropoelastinu, tirpiu elastino pirmtaku, susidedančiu iš hidrofobinių ir hidrofilinių skersinių domenų, kurių santykis gali kisti kintant ir elastino savybėms. Kai tropoelastinas išskiriamas į tarpląstelinę erdvę, atitinkami fermentai sukryžiuoja peptidus ties lizino liekanomis ir suformuoja netirpaus elastino pluoštus. Tarpląstelinio matrikso sudėtyje esantį elastiną buvo siekiama panaudoti biologiniam pritaikymui, pvz., vaistų pernašai ir audinių inžinerijai [29, 30]. Šiems tikslams buvo susintetinti dirbtiniai elastinai, vadinami elastino tipo polipeptidais, kurie sudaryti iš pasikartojančių hidrofobinėje tropoelastino domeno dalyje randamų aminorūgščių.

Lamininas

Lamininas kartu su IV tipo kolagenu, nidogenu ir perlekanu, yra vienas pagrindinių pamatinės membranos komponentų. Nors tai nėra būdingas tarpląstelinis matriksą sudarantis baltymas, jis svarbus, nes pirminė laminino funkcija yra inicijuoti ląstelių sąveiką su tarpląstelinio matriksu, ypač per pamatinę membraną [31]. Lamininas sudarytas iš trijų disulfidiniais tilteliais sujungtų grandinių (α , β , γ). Iki šiol yra išskirta 12 skirtingų laminino izoformų, nors teoriškai galimų jų sudarančių grandinių derinių gali būti žymiai daugiau. Visos natūraliai randamų lamininų grandinės turi tam tikrų struktūrinių savitumų – visos dalijasi mažais sferiškais domenais, iš kurių mažiausiai vienas dalyvauja grandinės polimerizacijos procese.

Laminino izoformos sintezuojamos daugelio ląstelių, tačiau priklausomai nuo atskirų audinių poreikio. Juos išskiria visos epitelio, lygiųjų raumenų, skeleto raumenų, nervų, endotelio bei kaulų čiulpų ląstelės. Gretimoms ląstelėms lamininai turi įvairių funkcijų, įskaitant jų poveikį adhezijai, migracijai ir diferenciacijai. Signalą ląstelėms jie perduoda per integrinus, kurių dauguma lamininą atpažįsta bei prisijungia prie jo α grandinės dalių [32]. Kadangi lamininai pasižymi plačiu poveikiu audinių struktūrai ir ląstelių funkcijoms, jų kiekybiniai ir kokybiniai skirtumai sąlygoja įvairių ligų vystymąsi. Nustatytas jų poveikis naviko invazyvumui, metastazių susidarymui ir angiogenezei. Taip pat nustatyta, kad sutrikusi laminino sintezė bei proteolitinės struktūros

Pulmonologija ir alergologija



2 pav. MMP gamyba, aktyvacija ir inhibicija. Uždegiminės ląstelės (eozinofilai, neutrofilai, makrofagai) ir pažeistos ląstelės (epitelinės, fibroblastai ir kt.) sintetina neaktyvias MMP formas – pro-MMP, kurios gali būti aktyvinamos kitomis proteazėmis, nukerpančiomis molekules dalį. Taip „atsidaro“ MMP aktyvusis centras ir substratas gali prisitvirtinti. MMP gali būti išskiriama ne tik į tarpląstelinį matriksą, bet dalis gali likti prisitvirtinusios prie membranos – membraninio tipo MMP, kurios kartu kitomis proteazėmis aktyvina pro-MMP virsmą į MMP. Tam, kad būtų išlaikyta pusiausvyra tarp neaktyvių ir aktyvių MMP formų, veikia inhibitoriai, kurie gali stabdyti pro-MMP virsmą MMP bei inaktyvinti jau aktyvias formas

modifikacijos sąlygoja sąveikos tarp vėžinių ląstelių ir tarpląstelinio matrikso disreguliaciją [33].

TARPLĄSTELINIO MATRIKSO REGULIACIJA PER MATRIKSO METALOPROTEINAZES

Padidėjusi tarpląstelinio matrikso baltymų sintezė ir sutrikusi matrikso metaloproteinazių (MMP) veikla sukelia tarpląstelinio matrikso homeostazės sutrikimus. MMP yra itin svarbi tarpląstelinio matrikso apykaitos dalis, kuri dalyvauja žaizdų gijime, matrikso baltymų irime. MMP ardo tarpląstelinio matrikso baltymus, kaip atsaką į uždegimą, gyjant žaizdoms, nepažeistų audinių remodeliacijoje ir angiogenezėje, taip pat pašalina pažeistus arba perteklinius tarpląstelinio matrikso baltymus bei bakterijas, sutraukia randą [34]. Žmogaus MMP fermentų šeimai priklauso 23 nariai, kurių MMP-1, MMP-2, MMP-8 ir MMP-9 yra svarbiausi. Šie fermentai skaido kolagenus, želatiną ir proteoglikanus, skirtingos MMP gali veikti skirtingas substrato dalis. Tam, kad MMP būtų aktyvi, reikalingas cinko jonas, kuris jungiasi į fermento aktyvųjį centrą. Neutrofilai, makrofagai, epitelinės bei endotelinės ląstelės, fibroblastai, raumenų ląstelės yra pagrindinės MMP gamintojos. Dažniausia priežastis, dėl kurios

MMP netampa aktyvi, yra proteazės inhibitoriai, kuriuos sintetina anksčiau išvardyta ląstelė tam, kad MMP nesužalotų sveikų audinių ir būtų palaikoma pusiausvyra [35].

INTEGRINAI – SIGNALO PERDAVIMO MOLEKULĖS

Taigi makroskopiškai tarpląstelinis matriksas fiziškai palaiko ląstelių ir organų formą ir veikia kaip apsauginė pagalvė, pvz., reguliuoja hidrostatinį slėgį audiniuose ir organuose. Mikroskopiškai tai itin dinamiškas molekulinis tinklas, kuris geba reguliuoti ląstelių elgseną – proliferaciją, citoskeleto organizaciją, diferenciaciją, mechaninį ląstelių judėjimą substratu ir receptorinį signalo perdavimą, kurį reguliuoja integrinai.

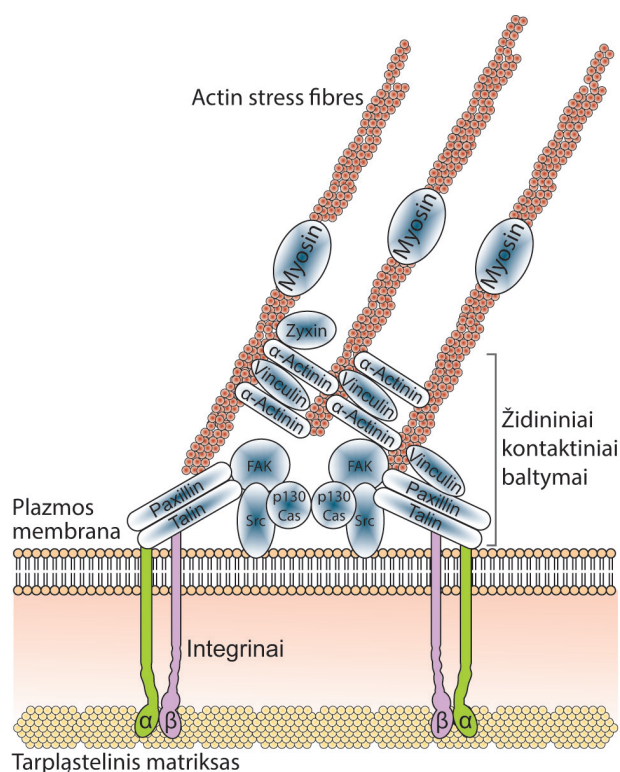
Ląstelės reaguoja į mechaninį ir biocheminį tarpląstelinio matrikso pokytį per abipusį integrinų ir citoskeleto aktino veikimą. Integrinai yra heterodimeriniai transmembraniniai receptoriai, susidedantys iš 18 α -subvienetų ir 8 β -subvienetų, kurie tarpusavyje gali būti nekovalentiškai susirišę 24 skirtingais deriniais. Integrinų dimerai geba atpažinti ir prisijungti prie jiems afiniškų tarpląstelinio matrikso molekulių matričių [36], todėl specifiniai integrinų raiškos modeliai ląstelės paviršiuje sąlygoja, prie kokių tarpląstelinio matrikso baltymų ląstelė gali prisitvirtinti [37], o integrinų sudėtis sąlygoja tolesnį signalo sklidimą ląstelės viduje, jų elgseną. Priklausomai nuo tarpląstelinio matrikso molekulinės sudėties ir fizikinių savybių, jie geba unikalios reaguoti bei sujungti mechaninius ir cheminius signalus, įtraukiant ląstelių citoskeletą, o citoskeleto organizacija pasižymi savybėmis, kuriomis jis pats nulemia, kurie specifiniai integrinai turi būti įtraukti į konkrečius ląstelę valdančius procesus. Integrinai atpažįsta ir prisijungia prie RGD aminorūgščių motyvų, kurie pirmiausia atrasti tiriant fibronektiną, tačiau vėliau šie motyvai buvo atpažinti ir daugelyje kitų tarpląstelinio matrikso baltymų sudėtyje, tokių kaip, lamininai, tenaskinai, vitronektinai ir trombospondinai [38]. Evoliuciškai susiformavęs trijų aminorūgščių motyvas Arg-Gly-Asp, efektyviai atlieka nuo integrinų priklausomos ląstelių adhezijos prisijungimo vietos funkciją. Abu – tiek α , tiek β integrino subvienetai prisijungia prie RGD sekos, tačiau kokią specifinį tarpląstelinio baltymą atpažįsta integrinas taip pat priklauso ir nuo kitų, šį RGD motyvą supančių aminorūgščių [38]. Nustatyta, kad pakankamai didelis RGD motyvų tankis, leidžiantis tiksliai erdviškai išsidėstyti ląstelių integrinams, yra būtinas norint optimaliai inicijuoti ląstelinis procesus [39], o tarpai tarp adhezijos molekulių imituoja centrinės adhezijos fiziologinius principus [40]. Todėl trumpus sintetinius peptidus, turinčius RGD aminorūgščių seką, bandyta panaudoti kontroliuojant integrinų inicijuojamą ląstelių migraciją, proliferaciją, diferenciaciją ir apoptozę sergant pvz., tromboze, osteoporoze ir vėžiu.

MOLEKULINĖS SAŪVEIKOS SUKIBIMO VIETOSE BŪDAI

Integrinai yra pagrindiniai ląstelių receptoriai įtraukti į centrinės adhezijos formavimąsi bei ląstelių migracijos procesą. Jų sąveika su aktino citoskeletu jungia aktino polimerizaciją bei adhezinių signalinių molekulių pasiskirstymą [41]. Tuo metu, kai integrinai yra neaktyvūs, jie negali prisijungti tarpląstelinio matrikso baltymų arba kitų receptorių, o tai ypač svarbu nuolat cirkuliuojančioms ląstelėms, tokioms kaip, limfocitai. Pirminė adhezija inicijuojama sukibimo baltymų, vadinamų taliniais, kurių aminorūgščių sekos $-NH_2$ galas prisitvirtina prie citoplazminėje dalyje esančios integrino uodegos β subvieneto, $-C$ galas prisitvirtina prie aktino. Tačiau, norint pasiekti maksimalią integrinų aktyvaciją, reikalinga kooperacija su kitais sukibimo baltymais, tokiais kaip, kindlinas, talinas, vinkulinas. Į centrinės adhezijos formavimosi procesą įsitraukiant vinkulinui, pereinama iš nestabilios adhezinės būsenos į taškinės centrinės adhezijos komplekso susidarymą ir tai leidžia formuoti dideliems centrinės adhezijos agregatams. Konformacinis visų α - β integrinų dimerų persiskirstymas į jų aktyviają formą leidžia pasiekti aukštą afiniškumą bei stabilų prisijungimą prie tarpląstelinio matrikso baltymų ligandų, galiausiai susidarant pilnai aktyvuotai centrinei ląstelių adhezijai, kuri veikia ir kaip signalo perdavėjas [42].

Centrinė adhezija itin svarbi ląstelių judrumui. Aktino pluoštų formavimasis dažniausiai pasireiškia kartu su lamelipodijomis pirmaujantame ląstelės kyšulio gale. Lamelipodija yra plokščia plazminės membranos praplatėjusi dalis, susiformavusi dėl dinamiško polimerizuoto aktino tinklo, kuris aktyvuojamas aktinu susijusio baltymo 2/3 (Arp2/3) komplekso, generuojančio mechanines jėgas, pakeičiančias vietinę citoskeleto dinamiką. Po to šios fizinės lazdelės sukelia ląstelės formos ir judrumo pokyčius, taip pat genų transkripciją, kuri reguliuoja ląstelių migraciją ir diferenciaciją [43–45].

Tyrimai su duomenų bazėse esama informacija bei literatūros duomenimis, identifikavo didelį kiekį molekulių, kurios sudaro „integrinų adhezomą“ [46]. Integrinų adhezoma susideda mažiausiai iš 156 atskirų komponentų, kurių dauguma yra sukibimo vietoje į adheziją įtraukti komponentai, o kiti gali būti tik laikinai susieti su sukibimo vieta tam, kad paveiktų vietos struktūrą bei signalinį aktyvumą. Kadangi citoplazminė integrinų domenų dalis neturi savaiminio katalitinio aktyvumo, jie turi pritraukti papildomas molekules, kurios prisideda prie aktino citoskeleto remodeliacijos bei suteikia centrinės adhezijos kompleksams katalitinį aktyvumą. Į integrinų adhezomą įtrauktų baltymų sąrašą įeina daug skirtingų kinazių, fosfatazių ir jungiamųjų baltymų, kurie valdo ir inicijuoja signalo perdavimo kaskadas. Keletas tirozino kinazių ir fosfatazių yra



3 pav. Centrinės adhezijos kompleksas [49]. Tarpląstelinis matriksas, integrinai ir ląstelės citoskeletas sąveikauja atitinkamose vietose, kuriose susidaro centrinės adhezijos kompleksai. Tose vietose yra dinaminių struktūrinę ir reguliacinę funkciją turinčių baltymų sankaupa, kurie perduoda užląstelininius signalus į ląstelės vidų bei gavus viduląstelininius signalus pertvarkyti išorinius integrinus į aktyvuotą jų būseną. Integrinus prisijungiantys baltymai – paxilinas (*paxillin*) ir talinas (*talins*) pritraukia centrinės adhezijos kinazę ir vinkuliną (*vinculin*) į centrinės adhezijos vietą. Aktininas (α -actinin) yra citoskeleto baltymas, kuris fosforilnamas CAK bei prisijungia prie vinkulino sukryžiuojant aktinmiozino streso pluoštus (*actin stress fibres*) ir pririša juos prie CAK vietos. Visi šie baltymai randami daugumoje centrinės adhezijos kompleksų, tačiau su membrana surišti baltymai, kaip tirozino kinazė Src ir adaptorinis baltymas p130Cas susijungia su centrinės adhezijos vieta po to, kai įvyksta integrinų jungimasis. Integrinų inicijuota CAK aktyvacija inicijuojama iš dalies dėl integrinų prisijungimo prie tarpląstelinio matrikso arba dėl nuo jėgų priklausomų pakitusių citoskeleto sąsajų. Centrinės adhezijos komplekso sudėtis nuolat kinta priklausomai nuo išorės veiksmų ir ląstelių atsako.

(Mitra S. K., Hanson D. A. & Schlaepfer D. D. Focal adhesion kinase: in command and control of cell motility. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 6, 56–68 (2005))

lokalizavęsi adhezijos vietose, kur jie būtini valdant mechanosensorinį centrinės adhezijos aktyvumą [47].

Tiriant išorinės plazminės membranos lipidinių salelių struktūrą, daugiau sužinota apie signalinių molekulių susirinkimą plazminėje membranoje. Integrinų klasterių formavimasis sukelia plazminės membranos reorganizaciją į griežtai specifinę lipidinių salelių subklasę, kaveolę (angl. *caveolae*), randamą aplink

Pulmonologija ir alergologija

centrinės adhezijos vietas, kuri efektyviai koncentruoja daugiabaltyminių signalo perdavimo kompleksą. Bet kokie pokyčiai, keičiantys ligandų prisijungimą prie integrinų, gali blokuoti ir visą signalinį kompleksą dėl greito persiskirstymo šalia kaveolės [48]. Augimo faktorių receptoriai dažnai lokalizuojasi greta kaveolės. Eksperimentais, tiriant integrinų kompleksų formavimąsi, nustatyta, kad būtent plazminė membrana reguliuoja, o endocitozės procesas koordinuoja jų aplinką, ir taip užtikrina erdvinio signalo sklaidimo reguliavimą.

TARPLĄSTELINIO MATRIKSO VAIDMUO SERGANT ASTMA

Sergant astma, vyraujantis kvėpavimo takų eozinofilinis uždegimas sutrikdo tarpląstelinio matrikso reguliaciją, pasireiškiant kiekybiniais ir kokybiniais tarpląstelinio matrikso sudėties pokyčiais bei sutrikusia už jų apykaitą atsakingų molekulinį signalinių kelių aktyvacija [50]. Tarpląstelinio matrikso kaupimasis yra vienas iš kvėpavimo takų sienelės remodeliacijos požymių, apibūdinančių astmą ir lėtinę obstrukcinę plaučių ligą [51]. Tačiau molekuliniai tarpląstelinio matrikso kaupimosi mechanizmai kol kas nepakankamai ištirti. Vienas iš būdingiausių astmos pataloginių požymių yra kvėpavimo takų sienelės sustorėjimas [52]. Šį sustorėjimą lemia bronchų lygiųjų raumenų hipertrofija ir hiperplazija, kaip ir suaktyvėjęs tarpląstelinio matrikso kaupimasis. Pagrindiniai plaučių tarpląstelinio matrikso baltymų šaltiniai yra plaučių fibroblastai ir bronchų lygiųjų raumenų ląstelės. Sergant astma, fibroblastai yra aktyvuojami įvairių citokinų, kurie skatina jų proliferaciją, kontraktiliškumą bei ląstelinę diferenciaciją į miofibroblastų fenotipą, pasižymintį žymiai didesne tarpląstelinio matrikso baltymų gamyba [53]. Aktyvinti fibroblastai savo ruožtu išskiria IL-1 β , IL-33, CXCL1, citokinus, CC tipo chemokinus [54], matrikso metaloproteinazės bei reaktyvias deguonies formas [55]. Tai sąlygoja vietinių imuninių ląstelių aktyvaciją, skatina uždegimą, uždegiminių ląstelių migraciją į plaučių jungiamąjį audinį [54]. Bronchų lygiųjų raumenų ląstelės taip pat gamina įvairius tarpląstelinio matrikso baltymus, suteikiančius audiniams struktūrą bei elastingumą. Savo ruožtu tarpląstelinis matriksas pasižymi tiesioginiu poveikiu pačių plaučių struktūrinių ląstelių aktyvumui [56]. Bronchų lygiųjų raumenų ląstelės buvo veikiamos serumu, TGF- β_1 , LTD4, kurie paskatino didesnę fibronektino, perlekano, elastino, laminino, trombospondino, chondroitino sulfato, I, II, III, IV ir V tipo kolageno, versikano bei dekorino raišką [57–60].

Sutrikusi tarpląstelinio matrikso baltymų gamyba yra susijusi su pagrindinio profibrotinio faktoriaus – transformuojančio augimo faktoriaus beta-1 (TGF- β_1) aktyvuojamais Wnt ir Smad signaliniais keliais. Didžiausius TGF- β_1 kiekius kvėpavimo takuose išskiria

eozinofilai – vienos pagrindinių astmos patogenezėje dalyvaujančių uždegiminių ląstelių. Stabilios astmos, ypač alergeno išprovokuoto ūminio astmos epizodo metu, eozinofilai migruoja į kvėpavimo takus, didina vietinę TGF- β_1 koncentraciją bei išskiria kitus svarbius citokinus, chemokinus ir augimo faktorius netoli jungiamojo audinio bei bronchų lygiųjų raumenų sluoksnių.

Tarpląsteliniam matrikse astmos metu be baltymų taip pat randama daugelis augimo faktorių ir citokinų, įskaitant fibroblastų augimo faktorių (FGF)-1,-2 ir transformuojantį augimo faktorių (TGF)- β_1 , kurie ir sukelia tarpląstelinio matrikso baltymų kaupimąsi bronchų sienelėje. Vieni iš svarbiausių augimo faktorių yra TGF- β_1 ir FGF-1, kurie stimuliuoja I ir III tipo kolageno suaktyvėjusį susidarymą bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse. Taip pat gausnesniam baltymų susidarymui įtakos turi ir sumažėjęs matrikso metaloproteinazių (MMP) aktyvumas, nes bronchų lygiųjų raumenų ląstelės lėtinį kvėpavimo takų ligų metu pradeda gaminti MMP inhibitorius [61].

APIBENDRINIMAS

Šiandien mokslininkai turi nemažai duomenų apie tarpląstelinį matriksą, tačiau tai, kaip ligų metu sutrikdoma tarpląstelinio matrikso homeostazė ir jos valdymas vis dar nepakankamai ištyrinėta patogenezės sritis. Todėl organų struktūrinių ląstelių ir tarpląstelinio matrikso tarpusavio sąveika yra nauja svarbi sritis, reikalaujanti platesnio tyrinėjimo siekiant nustatyti galimybę per tarpląstelinį matriksą valdyti struktūrinių ląstelių ir signalinių kelių, atsakingų už ligos patogenezę, aktyvumą.

LITERATŪRA

1. Bissell MJ, Aggeler J. Dynamic reciprocity: how do extracellular matrix and hormones direct gene expression? *Prog Clin Biol Res.* 1986; 249:251–62.
2. Wight TN, Potter-Perigo S. The extracellular matrix: an active or passive player in fibrosis? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011; 301(6):G950–5.
3. Kleinman HK, Philp D, Hoffman MP. Role of the extracellular matrix in morphogenesis. *Curr Opin Biotechnol.* 2003; 14(5):526–32.
4. Rosso F, Giordano A, Barbarisi M, Barbarisi A. From cell-ECM interactions to tissue engineering. *J Cell Physiol.* 2004; 199(2):174–80.
5. Brown E, Dejana E. Cell-to-cell contact and extracellular matrix: editorial overview: Cell-cell and cell-matrix interactions—running, jumping, standing still. *Curr Opin Cell Biol.* 2003; 15(5):505–8.
6. Valentin JE, Badylak JS, McCabe GP, Badylak SF. Extracellular matrix bioscaffolds for orthopaedic applications. *J Bone Joint Surg Am.* 2006; 88(12):2673–86.
7. Huang M, Khor E, Lim LY. Uptake and cytotoxicity of chitosan molecules and nanoparticles: effects of molecular weight and degree of deacetylation. *Pharm Res.* 2004; 21(2):344–53.
8. Erler JT, Weaver VM. Three-dimensional context regulation of metastasis. *Clin Exp Metastasis.* 2009; 26(1):35–49.
9. Hulmes DJ. Building collagen molecules, fibrils, and supra-fibrillar structures. *J Struct Biol.* 2002; 137(1):2–10.
10. Mooney A, Jackson K, Bacon R, Streuli C, Edwards G, Bassuk J, et al. Type IV collagen and laminin regulate glomerular me-

- sangial cell susceptibility to apoptosis via β 1 integrin-mediated survival signals. *Am J Pathol.* 1999; 155(2):599–606.
11. **Sanders MA, Basson MD.** Collagen IV regulates Caco-2 cell spreading and p130Cas phosphorylation by FAK-dependent and FAK-independent pathways. *Biol Chem.* 2008; 389(1):47–55.
 12. **Koohestani F, Braundmeier AG, Mahdian A, Seo J, Bi J, Nowak RA.** Extracellular matrix collagen alters cell proliferation and cell cycle progression of human uterine leiomyoma smooth muscle cells. *PLoS One.* 2013; 8(9):e75844.
 13. **Jean L, Yang L, Majumdar D, Gao Y, Shi M, Brewer BM, et al.** The Rho family GEF Asef2 regulates cell migration in three dimensional (3D) collagen matrices through myosin II. *Cell Adh Migr.* 2014; 8(5):460–7.
 14. **Löffek S, Hurskainen T, Jackow J, Sigloch FC, Schilling O, Tasanen K, et al.** Transmembrane collagen XVII modulates integrin dependent keratinocyte migration via PI3K/Rac1 signaling. *PLoS One.* 2014; 9(2):e87263.
 15. **Sabatier L, Chen D, Fagotto-Kaufmann C, Hubmacher D, McKee MD, Annis DS, et al.** Fibrillin assembly requires fibronectin. *Mol Biol Cell.* 2009; 20(3):846–58.
 16. **Kadler KE, Hill A, Canty-Laird EG.** Collagen fibrillogenesis: fibronectin, integrins, and minor collagens as organizers and nucleators. *Curr Opin Cell Biol.* 2008; 20(5):495–501.
 17. **Moretti FA, Chauhan AK, Iaconcig A, Porro F, Baralle FE, Muro AF.** A major fraction of fibronectin present in the extracellular matrix of tissues is plasma-derived. *J Biol Chem.* 2007; 282(38):28057–62.
 18. **Muro AF, Chauhan AK, Gajovic S, Iaconcig A, Porro F, Stanta G, et al.** Regulated splicing of the fibronectin EDA exon is essential for proper skin wound healing and normal lifespan. *J Cell Biol.* 2003; 162(1):149–60.
 19. **Caputi M, Baralle FE, Melo CA.** Analysis of the linkage between fibronectin alternative spliced sites during ageing in rat tissues. *Biochim Biophys Acta.* 1995; 1263(1):53–9.
 20. **Takagi J.** Structural basis for ligand recognition by RGD (Arg-Gly-Asp)-dependent integrins. *Biochem Soc Trans.* 2004; 32(Pt 3):403–6.
 21. **Hocking DC, Chang CH.** Fibronectin matrix polymerization regulates small airway epithelial cell migration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2003; 285(1):L169–79.
 22. **Han S, Roman J.** Fibronectin induces cell proliferation and inhibits apoptosis in human bronchial epithelial cells: pro-oncogenic effects mediated by PI3-kinase and NF- κ B. *Oncogene.* 2006; 25(31):4341–9.
 23. **Altrock E, Sens C, Wuerfel C, Vasel M, Kawelke N, Dooley S, et al.** Inhibition of fibronectin deposition improves experimental liver fibrosis. *J Hepatol.* 2015; 62(3):625–33.
 24. **Chiang HY, Korshunov VA, Serour A, Shi F, Sottile J.** Fibronectin is an important regulator of flow-induced vascular remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29(7):1074–9.
 25. **Keeley FW, Bellingham CM, Woodhouse KA.** Elastin as a self-organizing biomaterial: use of recombinantly expressed human elastin polypeptides as a model for investigations of structure and self-assembly of elastin. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2002; 357(1418):185–9.
- Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje.**

Struktūrinių plaučių ląstelių mechanobiologija ir jos pokyčių svarba sergant astma

MECHANOBIOLOGY IN STRUCTURAL LUNG CELLS AND THE IMPORTANCE OF IT'S CHANGES IN ASTHMA

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ

Santrauka. *Mechanobiologija yra nauja mokslo sritis, jungianti biologiją ir inžineriją, daugiausia dėmesio skirianti mechaninėms jėgoms bei dėl jų veikimo atsirandantiems ląstelių, audinių mechaninių savybių pokyčiams, pastarųjų įtakai ląstelių vystymuisi, diferenciacijai, fiziologijai bei atskirų ligų patogenezėi. Ne mažiau svarbi mechanobiologijos sritis yra mechanotransdukcija, nagrinėjanti molekulinis mechanizmus, per kuriuos ląstelės „jaučia“ ir reaguoja į mechaninius signalus. Ilgus metus medicinoje ieškoma genetinio ir biocheminio ligų vystymosi pagrindo, vis tik augantis susidomėjimas mechanobiologinėmis ląstelių savybėmis, atlikti tyrimai rodo, kad ląstelių mechaninių savybių, tarpląstelinio matriksa arba mechanotransdukcijos pokyčiai gali būti esminiai vystantis tokioms ligoms, kaip pvz.: aterosklerozė, fibrozė, astma, osteoporozė, širdies nepakankamumas ir vėžys. Kvėpavimo takų remodeliacija – tai negrįžtami struktūriniai kvėpavimo takų pokyčiai, susiję su prastesne astmos kontrole, sunkesne ligos eiga. Straipsnyje apžvelgiamos astmos patogenezėje dalyvaujančios pagrindinės struktūrinės ląstelės, jų mechanobiologinių savybių pokyčiai, sergant astma, bei įtaka klinikinei ligos išraiškai.*

Reikšminiai žodžiai: *astma, mechanobiologija, tarpląstelinis matriksas, bronchų lygieji raumenys, fibroblastai, citoskeletas.*

Summary. *Mechanobiology is an emerging field of science at the interface of biology and engineering that focuses on how physical forces and changes in the mechanical properties of cells and tissues contribute to development, cell differentiation, physiology and disease. A major challenge in the field is understanding mechanotransduction – the molecular mechanisms by which cells sense and respond to mechanical signals. While medicine has typically looked for the genetic and biochemical basis of disease, advances in mechanobiology suggest that changes in cell mechanics, extracellular matrix structure, or mechanotransduction may contribute to the development of many diseases, including atherosclerosis, fibrosis, asthma, osteoporosis, heart failure and cancer. Airway remodeling – irreversible airway structural changes associated with poorer asthma control and more serious disease course. The article reviews the basic structural cells participating in the pathogenesis of asthma, their mechanobiological changes and their influence on the clinical disease expression.*

Key words: *asthma, mechanobiology, extracellular matrix, airway smooth muscle, fibroblast, cytoskeleton.*

IVADAS

Molekulinė biologija – neatsiejama pažangiosios medicinos dalis. Šią sąvoką įprasta tapatinti su molekuline genetika, kartais pamirštant fizinių procesų, vykstančių ląstelėse, svarbą. Užsitęsusi ligos etiologinio veiksnio ekspozicijai, kinta ląstelių, audinių struktūra, atsiradę mechaniniai pokyčiai reikšmingai prisideda prie ligos išsivystymo, klinikinių jos simptomų pasireiškimo, nors už tai atsakingų patogenezės mechanizmų pilnai išaiškinti nepavyksta iki šiol. Todėl, siekiant geriau suprasti ligų molekulinis pagrindus, reikia tyrinėti organizme, audiniuose, ląstelėse vykstančius mechaninius pokyčius. Mechanobiologija yra nauja mokslo sritis, sujungianti biologiją ir inžineriją ir taip daugiausia dėmesio skirianti mechaninėms jėgoms

bei dėl jų veikimo atsirandantiems ląstelių, audinių mechaninių savybių pokyčiams, pastarųjų įtakai ląstelių vystymuisi, diferenciacijai, fiziologijai bei atskirų ligų patogenezėi. Ne mažiau svarbi mechanobiologijos sritis yra mechanotransdukcija, nagrinėjanti molekulinis mechanizmus, per kuriuos ląstelės „jaučia“ ir reaguoja į mechaninius signalus. Ilgus metus medicinoje ieškoma genetinio ir biocheminio ligų vystymosi pagrindo, vis tik augantis susidomėjimas mechanobiologinėmis ląstelių savybėmis, atlikti tyrimai rodo, kad ląstelių mechaninių savybių, tarpląstelinio matriksa arba mechanotransdukcijos pokyčiai gali būti esminiai vystantis tokioms ligoms, kaip, aterosklerozė, fibrozė, astma, osteoporozė, širdies nepakankamumas ir vėžys.

Astmos patogenezės tyrinėjimai visais laikais pelno

išskirtinį mokslininkų dėmesį dėl didelio ligos paplitimo. Astma serga ištis daug žmonių – daugiau nei 330 mln. planetos gyventojų, o kai kuriose pasaulio šalyse sergamumas siekia net iki 18 proc. bendrosios populiacijos (PSO duomenimis). Liga dažniau paliečia jaunos, darbingo amžiaus žmones, todėl neabejotinai susijusi su didele ekonomine našta. Ryškėja tendencijos, kad astma vis dažniau nustatoma ir vyresnio amžiaus žmonėms. Gretutinės ligos, amžiniai organizmo pokyčiai paprastai susiję su sunkesne ligos eiga, mažesniu gydymo veiksmingumu, didesniu neįgalumu ir ekonominiais kaštais. Nors astmai būdingi simptomai aprašomi jau 1870 m., tačiau išlieka daugybė ligos vystymuisi keliamų ir vis dar neatsakytų klausimų, o tai rodo patogenezės sudėtingumą, tolesnių tyrimų poreikį. Naujausi tyrimų objektai astmos patogenezės srityje – remodeliacijos procesai (jų intensyvumas), manoma reikšmingai sunkinantys ligos eigą, gydymą ir vis dažniau įvardijami kaip dominuojanti astmos patogenezės dalis.

Kvėpavimo takų struktūriniai pokyčiai lėtinio uždegimo fone atsiranda padidėjus taurinių ląstelių kiekiui, formuojantis poepitelinei fibrozei, padidėjus kolageno kaupimuisi kvėpavimo takų sienelėje, hipertrofuojant kvėpavimo takų lygiesiems raumenims, formuojantis naujoms kraujagyslėms. Pokyčiai paprastai yra negrįžtami.

Pastaraisiais metais didelio mokslininkų dėmesio sulaukia bronchų lygiųjų raumenų ląstelių struktūriniai, tarpląstelinio matriksa homeostazės pokyčiai, atsirandantys pakitus mechanobiologinėms ląstelių savybėms, mechanotransdukcijai. Naujų astmos patogenezės aspektų išaiškinimas gali turėti didelės naudos optimizuojant esamą arba kuriant naują astmos gydymo koncepciją.

SVARBIAUSIOS LĄSTELIŲ MECHANOBIOLOGIJOS SĄVOKOS BEI SĄVEIKOS PAGRINDAI

Mechanobiologija aprašo ląstelių ir jas supančios aplinkos ryšį; kaip ląstelė gali aptikti, įvertinti ir reaguoti į substrato paviršiaus rigidiškumą bei koks šių procesų vaidmuo didesnėse biologinėse sistemose.

Ląstelių savybė, nulemianti jėgų pusiausvyrą tarp jų pačių ir jas supančios aplinkos, vadinama ląstelių gebėjimu moduluoti savo standumą, o tai lemia citoskeleto elastingumą ir daro įtaką įvairiausiems ląstelėse vykstantiems procesams, mechanobiologijai (kinta mechaninis receptorių jautrumas, intraląsteliniai signalų perdavimai, branduolių mechanotransdukcija, ląstelių migracija ir kt.). Kadangi organizme ląstelės veikia ne izoliuotai, bet yra sudėtinė audiniuose, organuose vykstančių procesų dalis, todėl įvykus ląstelių pokyčiams, nukenčia ir bendrosios audinių, organų funkcijos, o tai turi įtakos ligų vystymuisi bei klinikinėms jų išraiškoms.

Vertinant mechanobiologijos vaidmenį, palaikant

ląstelių ir audinių formą, standumą, nepriklausomai nuo to, kokią audinių arba organų sistemą nagrinėjame, egzistuoja trijų lygių hierarchija: organai, audiniai → ląstelės, baltymų kompleksai → baltymai, organelės. Šios hierarchinės struktūros komponentai nuolat mechaniškai adaptuojasi prie jas supančios mikroadaptacijos, tempimo jėgos, perduodamos per nenutrūkstamą, vientisą citoskeleto filamentų sistemą. Mechaninis ląstelės jautrumas apibrėžiamas kaip ląstelės gebėjimas atpažinti ją supančią aplinką per įvairių grupių mechaniškai jautrius baltymus ir ląstelių struktūras. Mechanoreceptorių funkcijas atlieka adheziniai receptoriai ir kiti membraniniai baltymai, o informaciją iš šių receptorių citoskeletui perduoda trečioji hierarchijos grandis – mechaniniam poveikiui jautrios organelės.

Veikiant tempimo jėgomis, įvykstančios deformacijos keičia citoskeleto, ląstelės, audinio architektūrą, sukuria ekvivalentinę pasipriešinimo jėgą, tarpląstelinio matriksa komponentų remodeliaciją, kuri priklauso nuo viduląstelinės jėgos pokyčių, tam tikromis aplinkybėmis nulemia ląstelių judėjimą, migraciją. Mechaninio poveikio veikiamos ląstelės gali judėti ir sukelti audinių, organų architektūros pokyčius. Visa tai neatsiejama ląstelių fiziologijos dalis ir turi didelę įtaką palaikant audinių, organų struktūrą, organizmo homeostazę.

Paprastai trumpalaikiai arba neintensyvūs signalai reikšmingų pokyčių nesukelia, tačiau, jiems kartojantis arba stiprėjant, informacija apie nuolat vykstančias viduląstelines deformacijas perduodama į ląstelės branduolį, dėl to pakinta pastarojo struktūra, vyksta chromatinio konformacijos, transkripcijos, nulemiančios ląstelės atsaką (pvz., judėjimo tipą) į vykstančius procesus.

Taigi ląstelės ir ją supančios aplinkos mechanobiologinės savybės reikšmingai prisideda kontroliuojant ląstelės formą, vystymąsi, judrumą, audinių augimą ir architektūrą.

Svarbiausi struktūriniai elementai, atsakingi už audinių, organų struktūros palaikymą, pokyčius, atsirandančius sergant tam tikromis lėtinėmis ligomis, tame tarpe ir astma, yra ląstelės, jų jungtys ir savybės (pvz., raumenų ląstelių kontraktiliškumas, migracija), citoskeletas, tarpląstelinis matriksas ir jo baltymai.

Citoskeletas

Kaip minėta, vienas iš svarbiausių struktūrinių ląstelės elementų yra citoskeletas. Dar prieš keletą dešimtmečių manyta, kad skystoji ląstelės dalis – citozolis yra vienalytė gelio pavidalo medžiaga, kurioje yra apie 20–30 proc. tirpių laisvai difunduojančių baltymų. Gerėjant tyrimo galimybėms, nustatytas sudėtingas citoplazmos skaidulų tinklas, kitaip vadinamas ląstelės griaučiais (citoskeletu) (1 pav.). Jis suteikia ląstelei for-

Pulmonologija ir alergologija

mą, lemia jos judėjimą, sudėtingą vidinę struktūrą bei kitus ląstelės dalijimosi vyksmus. Su ląstelės griaučiais susiję baltymų sintezės sistemos komponentai, iRNR, ribosomos, daugelis citozolio fermentų. Manoma, kad 20–40 proc. citozolio vandens yra susijungę su ląstelės griaučiais. Sąveikaudami vieni su kitais, sudėtingą ląstelės griaučių tinklą ląstelėje sudaro trijų rūšių dariniai: aktino gijos, mikrovamzdeliai, tarpinės gijos.

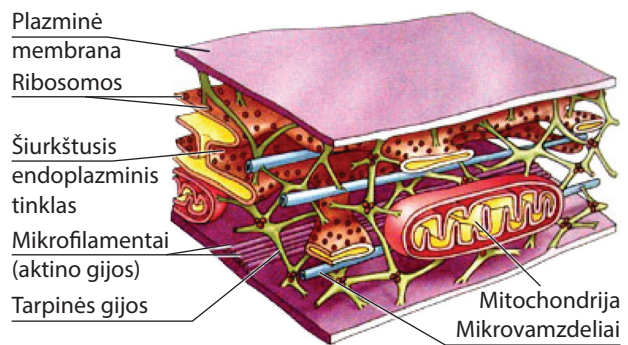
Aktino gijos yra 5–9 nm skersmens baltyminės struktūros, išsidėsčiusios ląstelės pakraštyje. Aktino gijų funkcija yra palaikyti ląstelės formą, taip pat svarbi judėjimui – raumenų susitraukimui, ląstelių judėjimui, fagocitozei, ląstelės dalijimuisi, pūslelių pernašai ir organelių judėjimui citozolyje, citozolio srovėms sudaryti. Aktino gijų yra pripildyti mikrogaureliai.

Aktinas yra vienas gausiausių gyvūnų ląstelių baltymų (po kolageno). Raumenyse jis sudaro apie 10 proc. baltymų kiekio. Žmogaus aktiną koduoja šeši genai. Žinomos šešios rūšys aktinų, kurie žymimi raidėmis: α , β , γ . Į raumens susitraukimą sukeliančias struktūras įeina α -aktinas, jo yra trys porūšiai (lygiųjų, skersaruožių ir širdies raumenų).

Aktino gijos sudaro kelias skirtingas struktūras ląstelėse: tinklus iš susikryžiusių gijų ir pluoštus iš priešingomis kryptimis arba ta pačia kryptimi išsidėsčiusių šonais sutvirtintų gijų. Tokių struktūrų funkcijos ląstelėje skirtingos. Ląstelės žievė sudaryta iš tankaus susikryžiusių siūlų tinklo, esančio po plazminė membrana. Ji atlieka ląstelės paviršinių griaučių funkciją. Ši ląstelės sritis aktyvi ląstelei judant, endocitozės metu, sudaro sąsmauką ląstelei dalijantis. Įtampas skaidulos sudarytos iš priešingos krypties aktino gijų pluoštų ir yra svarbios fibroblastų kultūros ląstelių ir amebų judėjimui. Tos pačios krypties gijų pluoštai būdingi į priekį judančioms ameboidiniu būdu ląstelių dalims. Paprastai aktino gijos negali sąveikauti vienos su kitomis, užtikrinti judėjimo, sudaryti struktūrų įvairovės ir atlikti daugelio funkcijų. Pats aktinas yra nejudrus, išskyrus kelis atvejus. Nustatyta daugiau kaip 100 rūšių pagalbinių baltymų, lemiančių aktino sudaromų struktūrų ir jų funkcijų įvairovę. Šie baltymai suskirstyti į septynias pagrindines grupes: 1) jungiamieji aktino monomerus; 2) jungiantieji aktino gijos galą; 3) kryžmai susiuvamieji; 4) pluoštus rišantys; 5) gijas nutraukiamieji; 6) jungiamieji su membrana; 7) judinamieji.

Miozinai – tai judinamieji baltymai, kurie lemia aktino gijų judėjimą ląstelėse. Miozinai turi du domenų: globulinį judinamąjį „galvutės“ ir α -spiralinį „uodegos“ domeną; yra dviejų tipų: I vadinamas neįprastu miozinu, II – įprastiniu. Raumeninėse ląstelėse susidaro labai stabilios miozino II gijos.

Mikrovamzdeliai – tai 25 nm skersmens cilindrinės struktūros, sudarytos iš baltymo tobulino. Jos išsidėsčiusios kaip spinduliai nuo ląstelės centro į pakraščius. Jų



1 pav. Citoskeleto struktūra

(<https://www.pinterest.com/pin/391813236305316381/>)

funkcijos: sudaro žiuželių ir cilių aksonemas, jų yra pamatiniuose kūneliuose ir centriolėse, jos palaiko vidinę ląstelės organizaciją ir formą, lemia organelių išsidėstymą, chromosomų ir organelių judėjimą.

Mikrovamzdeliai yra didžiausi ląstelės griaučių elementai, esantys visose eukariotinėse ląstelėse ir organizuojantys visų ląstelės griaučių išsidėstymą. Jų išsidėstymas atitinka ląstelės formą. Kultūroje auginamų ląstelių mikrovamzdeliai tarsi spinduliai tęsiasi nuo branduolio, o pailgos formos ląstelėse mikrovamzdeliai išsidėsto išilgai ilgosios ląstelės ašies. Augalų ląstelėse po plazminė membrana esantys mikrovamzdeliai lemia celiuliozės skaidulų išsidėstymą plazminės membranos išorėje, sienelės formą ir jos augimą. Mikrovamzdeliai sudaro organelių padėtį ir judėjimą palaikomųjų struktūrų pagrindą.

Tarpinės gijos yra 8–12 nm skersmens irgi baltyminės skaidulos, išsidėsčiusios skersai ląstelės, jų yra ir branduolyje. Jų kiekis ląstelėse skirtingas, daug yra epitelio ląstelėse. Šios gijos atlieka mechaninę funkciją, lemia ląstelės formos stabilumą, įeina ir į ląstelių sąlyčio sritis, sudaro branduolio laminą, sutvirtina nervų ląstelių aksonus, palaiko raumenines skaidulas.

Tarpinės gijos atitinka tarpinę jų padėtį tarp mikrovamzdelių ir aktino gijų atsižvelgiant į dydį. Jie būdingi tik gyvūnų ląstelėms, kurių paviršiuje sudaro kietą, lygaus paviršiaus skaidulų išsišakojusį erdvinį tinklą. Tarpinės gijos yra stabiliausi ir mažiausiai tirpūs ląstelės griaučių elementai. Detergentais arba druskų tirpalais galima suardyti mikrovamzdelius ir aktino gijas, pašalinti kitus citozolio baltymus, tačiau tarpinės gijos išlaiko pradinę būklę. Būtent po tokio poveikio išlikusi struktūra ir buvo pavadinta ląstelės griaučiais. Tarpinės gijos sudaro mechaninę atramą kitiems ląstelės griaučių elementams. Skirtingai nuo mikrovamzdelių ir aktino gijų tarpinės gijos sudaro skirtingi baltymai (žmogaus ląstelių tarpinių gijų baltymus koduoja apie 60 genų), kurių sudėtis priklauso nuo ląstelės rūšies. Tarpinių gijų baltymai skirstomi į: 1) rūgštieji keratinai; 2) baziniai ir neutralūs keratinai; 3) vimentinas; 4) dezminas; 5) GFA baltymas; 6) periferinas; 7) neurofilamentų baltymai; 8) lamino baltymai;

9) nestinas; yra ir saviti tam tikrų audinių ląstelėms. Daugeliui tarpinių gijų baltymų būdinga panaši tretinė struktūra. Vieni su kitais jie gali sudaryti homogijas arba heterogijas. Tarpinėms gijoms būdingas ypatingas atsparumas tempimui, nors šių gijų funkcijos dar nepakankamai iširtos. Mechaninei įtampai atspariose ląstelėse yra daug dezmosomų (ląstelių jungčių). Tarpinių gijų skaidulos jungia priešingose ląstelės pusėse esančias desmosomas. Taip jos sutvirtina visą ląstelę ir suteikia atsparumo tempimui. Keratino tarpinės gijos tarpląsteliniam užpilde sutvirtina sąlytį tarp gretimų ląstelių desmosomų ir taip sutvirtina visą audinį.

Tarpląstelinis matriksas, struktūriniai jo baltymai

Gyvybinei ląstelių veiklai svarbios ne tik vidinės, bet ir išorinės struktūros. Daugialąsčių organizmų audiniuose ląstelės supa amorfiškas biopolimerų tinklas – tarpląstelinis matriksas. Jį sudaro ląstelių viduje sintezuotos ir išskirtos medžiagos. Vienais atvejais tarpląstelinis matriksas yra kintamos sudėties beformis baltymų ir polisacharidų darinys. Kitais atvejais jis sudaro tiksliai apibrėžtas struktūras. Tai daugiau nei tarpus tarp ląstelių užpildantis inertiškas apsauginis mišinys. Jis gali valdyti žinduolių liaukų epitelio fiziologinį aktyvumą, lemti ląstelių formą, užtikrinti ląstelių sąlytį, be kurio pastarosios žūtų.

Tarpląsteliniam matrikse yra dviejų pagrindinių makromolekulių klasių, kurios svarbios audinių architektūrai palaikyti: proteoglikanų ir fibrininių (pluoštinių) baltymų. Pagrindiniai fibrininiai baltymai yra kolagenas, elastinas, fibronektinas ir lamininas. Didžiąją dalį (apie 30 proc.) tarpląstelinio matrikso struktūrinių baltymų sudaro kolagenas (sergant astma, dominuoja I, III ir IV tipų kolagenas). Kolagenas suteikia atsparumo tempimui, reguliuoja ląstelių adheziją, palaiko chemotaksį ir migraciją, tiesiogiai dalyvauja vystantis audiniams, gali veikti makrofagų funkciją, lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją, migraciją ir jų atsaką į augimo faktorius. Kolageno kiekis ir jo siūlų išsidėstymas audinyje lemia konkretaus audinio mechanines savybes.

Nustatyta, kad sergančiųjų astma kvėpavimo takų subepiteliniame sluoksnyje esantis kolageno sluoksnio storis yra susijęs su miofibroblastų (labiau aktyvia fibroblastų forma) kiekiu.

Kitas reikšmingas tarpląstelinio matrikso skaidulinis baltymas – elastinas, jo pluoštai suteikia atitrangą audiniams, kuriuos veikia kartotinis tempimas. Nuo šio baltymo labai priklauso tarpląstelinio matrikso mechaninės savybės. Elastinas suteikia tamprumo odai, plaučiams, arterijoms ir kitiems savo matmenis keičiantiems audiniams bei organams.

Trečiasis fibrininis baltymas – fibronektinas. Pastarasis dalyvauja ląstelių migracijoje, kontroliuoja ląstelės griaučių diferenciaciją ir jų palaikymą, aktyviai dalyvauja uždegiminiuose ir regeneracijos procesuose.

Adhezijos makromolekulių išsidėstymas tarpląsteliniam matrikse (fibronektinas ir vitronektinas) nustato galutinę ląstelių vietą audinių struktūrinės pertvarkos metu, pvz., gyjant žaizdoms.

Ląstelių adhezija prie tarpląstelinio matrikso baltymo fibronektino yra svarbus etapas reguliuojant ir koordinuojant ląstelių augimą, migraciją, diferenciaciją ir tarpląstelinio matrikso organizavimą. Nepriklausomai nuo astmos fenotipo, sergantiesiems šia liga nustatomas didesnis fibronektino ir kolageno kaupimasis kvėpavimo takų poepiteliniame sluoksnyje, yra būdingas ankstyvasis ligos progresavimo požymis.

Lamininas – tai glikoproteinas, vienas pagrindinių pamatinės membranos komponentų, užtikrinantis struktūrinį pagrindą beveik kiekviename organizmo audinyje. Lamininai veikia ląstelių diferenciaciją, migraciją, formą ir adheziją.

Proteoglikanai – tai glikoproteinų šeimos baltymai, kuriuose prie baltymų prijungti glikozaminoglikanai. Jų struktūroje baltymams tenka apie 5–10 proc., o glikozaminoglikanams – 90–95 proc. proteoglikanų masės. Jie užpildo didžiąją dalį tarpląstelinio matrikso erdvės ir gali sudaryti iki 30 proc. audinio sausosios masės.

Plaučių tarpląstelinis matriksas – tai struktūrinis užpildas tarp kvėpavimo takų ir plaučių parenchimos. Jis palaiko plaučių struktūrą, yra svarbus valdant uždegiminių ląstelių pasiskirstymą bei adheziją plaučiuose, skysčių pusiausvyrą, elastingumą bei gali veikti kaip uždegiminių mediatorių rezervuaras. Sergant astma, vyraujantis kvėpavimo takų eozinofilinis uždegimas sutrikdo tarpląstelinio matrikso reguliaciją, pakinta tiek kiekybinė, tiek kokybinė jo sudėtis bei sutrinka už baltymų apykaitą atsakingų molekulių signalinių kelių aktyvacija. Pagrindiniai plaučių tarpląstelinio matrikso baltymų šaltiniai yra plaučių fibroblastai ir bronchų lygiųjų raumenų ląstelės. Sergant astma, fibroblastai aktyvuojami įvairių citokinų, kurie skatina jų proliferaciją, kontraktiliškumą bei ląstelinę diferenciaciją į miofibroblastų fenotipą, pasižymintį žymiai gausesne tarpląstelinio matrikso baltymų gamyba. Aktyvinti fibroblastai savo ruožtu išskiria IL-1 β , IL-33, CXCL, citokinus, CC tipo chemokinus, matrikso metaloproteinazes bei reaktyviąsias deguonies formas. Tai sąlygoja vietinių imuninių ląstelių aktyvaciją, skatina uždegimą, uždegiminių ląstelių migraciją į plaučių jungiamąjį audinį. Bronchų lygiųjų raumenų ląstelės taip pat gamina įvairius tarpląstelinio matrikso baltymus, suteikiančius audiniams struktūrą bei elastingumą. Savo ruožtu tarpląstelinis matriksas pasižymi ir tiesioginiu poveikiu pačių plaučių struktūrinių ląstelių aktyvumui. Sutrikusi tarpląstelinio matrikso baltymų gamyba yra susijusi su pagrindinio profibrotinio faktoriaus – transformuojančio augimo faktoriaus β_1 (TGF- β_1) aktyvuojamais Wnt ir Smad

Pulmonologija ir alergologija

signaliniais keliais. Didžiausius TGF- β_1 kiekius kvėpavimo takuose išskiria eozinofilai – vienos pagrindinių astmos patogenezėje dalyvaujančių uždegiminių ląstelių. Stabilios astmos, ypač alergeno sukeltos ūminio astmos epizodo metu eozinofilai migruoja į kvėpavimo takus, didina vietinę TGF- β_1 koncentraciją bei išskiria kitus, svarbius citokinus, chemokinus ir augimo faktorius netoli jungiamojo audinio bei bronchų lygiųjų raumenų sluoksnių. Kaip eozinofilų išskirti mediatoriai sutrikdo tarpląstelinio matrikso homeostazę, vis dar neištyrinėta astmos patogenezės sritis.

Naujausiais tyrimais nustatyta, kad tarpląstelinio matrikso apykaitos sutrikimas gali turėti didelės įtakos kvėpavimo takų remodeliacijos vystymuisi. Todėl plaučių struktūrinių ląstelių ir tarpląstelinio matrikso tarpusavio sąveika yra nauja svarbi sritis, reikalaujanti platesnio tyrinėjimo, siekiant nustatyti galimybę per tarpląstelinį matriksą valdyti plaučių struktūrinių ląstelių aktyvumą sergantiesiems astma.

Ląstelių jungtys

Be citoskeleto ir tarpląstelinio matrikso audinių ląstelių sukibimui į vieną visumą, keitimuisi cheminėmis medžiagomis ir informacija labai svarbios jų plazminių membranų komponentų formuojamos struktūros, vadinamos ląstelių jungtimis.

Ląstelės, jungdamosios į audinius, formuoja specializuotas ląstelių jungtis. Labai tvirtomis jungtimis vadinamos adhezinės jungtys. Adhezija – tai ląstelių geba pasirinktinai jungtis vienai su kita arba su ląstelinio užpildo (matrikso) elementais. Ląstelių ir tarpląstelinio matrikso kontaktas medijuojamas per transmembraninius ląstelių adhezijos receptorių, pvz., integrinus, kurie sąveikauja su tarpląstelinio matrikso baltymais, taip pat ir su daugeliu citoplazmos adapterinių baltymų, citoskeleto aktinu (integrinai suriša ląstelės išorėje esančias tarpląstelinio matrikso skaidulas su ląstelės viduje esančio aktinomiozino skaidulų šakelėmis), dalyvauja signalo perdavime, todėl yra glaudus ryšys tarp pastarųjų struktūrų. Kai kurie baltymų kompleksai sąveikauja su citoplazmoje esančiomis integrinų uodegomis ir dalyvauja dvikrypčiame signalo perdavime tarp tarpląstelinio matrikso ir viduląstelinio signalinių kelių.

Žinomos dvi pagrindinės adhezinių jungčių atmainos: sąaugos ir desmosomos. Susidarant tiek vienoms, tiek kitoms adhezinėms jungtims, ypač svarbūs kadherinai. Ląstelės vienos su kitomis sukimba nuo kalcio priklausomu ryšiu tarp šalia esančių ląstelių kadherinų. Panašiai kaip sutelktinių sąlyčių integrinai sąaugų kadherinai išorinę terpę sujungia su citoplazmoje esančiais ląstelių griaučiais. Kadherino molekulių citoplazminius domenus su aktino gijomis sujungia specialūs baltymai, tarp kurių svarbiausi yra kateninai.

Desmosomos yra disko pavidalo adhezinės jungtys, esančios daugelyje audinių. Ypač daug jų yra epitelyje, kur jos išsidėsto arčiau pamatinio paviršiaus sąaugų atžvilgiu. Be adhezinių jungčių, ląstelės tarpusavyje sukimba ir kitokiomis tarpląstelinėmis jungtimis – glaudžiosiomis, plyšinėmis.

Glaudžioji jungtis yra viena tarpląstelinio jungčių rūšių, sujungianti epitelinio audinio ląsteles, taip apsaugodamos nuo skysčių išsiliejimo tarp skirtingų ląstelių sluoksnių. Pagrindiniai glaudžiąsias jungtis sudarantys baltymai yra klodinai ir okludinai. Šio tipo jungtis susidaro, kai klodinai arba okludinai, esantys vienos ląstelės membranoje, susijungia su kitos ląstelės membranoje esančiais jungties baltymais. Tokių jungčių vienoje ląstelėje gali būti labai daug – kuo jų daugiau, tuo audinio pralaidumas yra mažesnis.

Plyšinės jungtys padeda ląstelėms tiesiogiai keistis informacija, tai ypač svarbu lygiesiems (tame tarpe ir bronchų lygiesiems raumenims) bei širdies raumenims. Pro tarpląstelinį plyšį nuo vienos ląstelės iki kitos driekiasi vamzdeliai, perveriantys šalia esančių ląstelių plazmines membranas ir jungiantys jų citozolius. Plyšinių jungčių vamzdelius sudaro baltymas koneksinas.

KVĖPAVIMO TAKŲ LYGIŪJŲ RAUMENŲ LĄSTELIŲ MECHANOBIOLOGIJA

Bendrieji principai

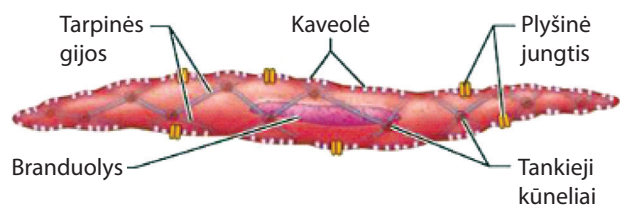
Raumeninės ląstelės griaučius (citoskeletą) sudaro baltymai, kurie sukuria tinkamas mechanines sąlygas raumeninėms skaiduloms susitraukti. Sarkomero griaučius formuoja šie pagrindiniai baltymai: titinas, nebulinas, C ir M baltymai, miomesinas, aktinas, spektrinas. Titinas jungia mioziną su Z linija, nebulinas – aktino ir miozino molekules. Titino baltymas yra atsakingas ne tik už sarkomerų susitraukimo jėgos signalo perdavimą, bet ir už pasyviąją jėgą, atsirandančią raumeninės skaidulos ištempimo metu. Raumenų gijų (miofibrilių) ir visos raumeninės skaidulos griaučius formuoja baltymai: desminas, integrinas, vimentinas, syneminas, skeleminas, distrofinas, vinkulinas. Dalis ląstelės griaučių baltymų (integrinas, spektrinas, vinkulinas) aktyviai dalyvauja perduodant signalus tarp sarkomos ir sarkometų, pvz., padeda reguliuoti Ca^{2+} jonų išsiskyrimą iš sarkoplazminio tinklo. Raumeninės skaidulos griaučiai lemia ne tik mechanines raumens savybes (tamprumą, klampumą), bet ir padeda reguliuoti jo adaptaciją, atsipalaidavimo ir kontrakcijos procesus. Lygieji raumenys gana greitai adaptuojasi prie pakitusio raumens ilgio ir, net jam sutrumpėjus, geba išlaikyti tą pačią jėgą (adaptacija ilgiu).

Bronchų lygieji raumenys iš esmės yra pasyvi struktūra, į kitų ląstelių išskiriamus bronchokonstriktinius mediatorius reaguojanti susitraukimu (2 pav.). Sveikiems žmonėms bronchų lygiųjų raumenų kontrakcija, nepaisant ją inicijuojamojo dirgiklio, įprastai nesukelia

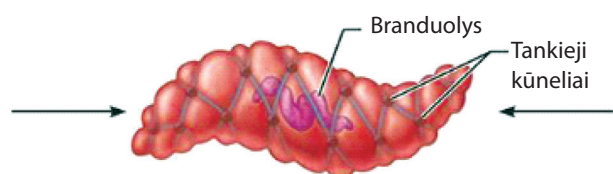
Pulmonologija ir alergologija

reikšmingos klinikinės išraiškos, tuo tarpu sergant lėtine uždegimine kvėpavimo takų liga, pvz., astma, ji yra stipresnė, pasireiškia reikšmingu apatinių kvėpavimo takų susiaurėjimu ir bronchospazmu (3 pav.). Mechaninės, struktūrinės ir biocheminės bronchų

lygiųjų raumenų kontrakcijoje dalyvaujančių baltymų savybės yra gerai ištirtos, būtent sustiprėjančios kontraktinės bronchų lygiųjų raumenų ląstelių savybės ir laikomos esminėmis astmos patogenezėje. Kontrakcijos tarpininkai, pvz., histaminas ir leukotrienai yra svarbūs sukeldami kvėpavimo takų lygiųjų raumenų sutrumpėjimą ir susitraukimą. Sergantiems astma priešingai nei sveikiems, būna didesnė bronchų lygiųjų raumenų sutrumpėjimo maksimali galia ir greitis. Padidėjusi bronchų lygiųjų raumenų susitraukimo galia ir kontraktinis bronchų hiperreaktyvumas galimai susiję su padidėjusia bronchų lygiųjų raumenų proliferacija, tačiau įtakos turi ir bronchų sienelės sustorėjimas (vykstant remodeliacijos procesams).



A. Lygiųjų raumenų skaidula ramybėje (plyšinės jungtys jungia gretimais skaidulas)



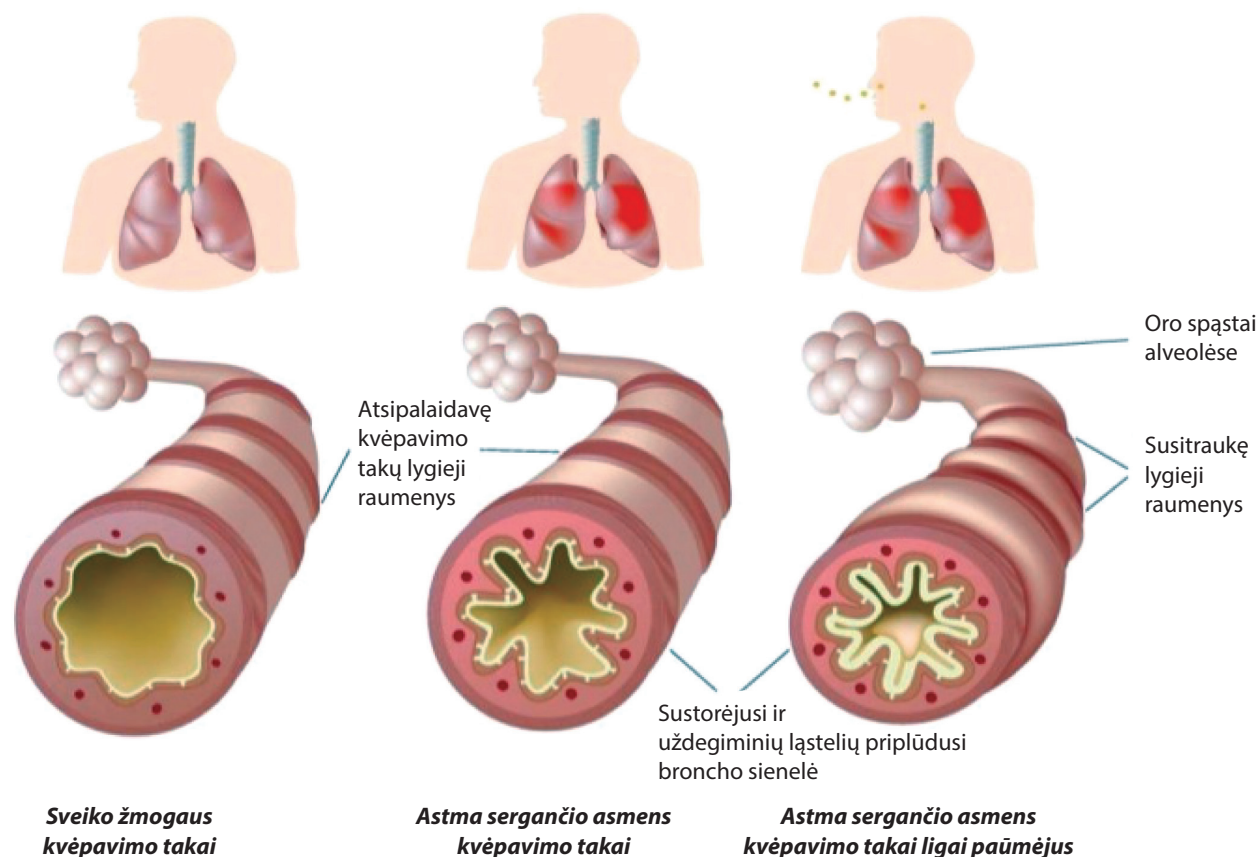
B. Susitraukusi lygiųjų raumenų skaidula (kontrakcija), susitraukusioje skaiduloje miofibrilės išsidėsčiusios įvairiomis kryptimis

2 pav. Lygiųjų raumenų skaidulos atsipalaidavimas (A) ir susitraukimas (B)

(<http://www.rtmsd.org/page/1790>)

Klinikiniai tyrimai

Bronchų lygiųjų raumenų pokyčiai sergant astma, pastebėti daugiau kaip prieš 90 metų ir tuo metu pokyčiai įvardyti kaip bronchų lygiųjų raumenų masės padidėjimas. Tačiau ilgai nerasta atsakymų į klausimus: ar pakitusi raumenų masė rodo ir pakitusias raumenų atliekamas funkcijas? Jei taip, ar tai įgimti raumenų struktūriniai pokyčiai? O gal pokyčiai įgyti lėtinio uždegimo fone? 1980–1990 m. atlikta keletas *in vitro* tyrimų, kurių rezultatai buvo prieštaringi ir šių klausimų nepavyko atsakyti. Taip nutiko to-



3 pav. Bronchų spindžių pokyčiai sergant astma

(<https://www.slideshare.net/rosesrred90/bronchospasm-during-induction>)

Pulmonologija ir alergologija

dėl, kad keleto tyrimų rezultatai parodė, jog bronchų lygieji raumenys, sergant astma, pasižymi stipresniu susitraukimu, kituose tyrimuose priešingai – skirtumo nerasta arba fiksuota mažesnė jėga. Apibendrinti visų minėtų laikotarpiu atliktų tyrimų nepavyktų, dėl mažų tiriamųjų imčių, metodologijų skirtumo, statistinių apribojimų, optimalių raumens ilgių matavimų stygiaus, nebuvo vertintos raumens kontraktinės raumens savybės ląsteliniu lygmeniu. Nė viename iš tyrimų nevertintas ir tarpląstelinio matrikso mechaninis bei uždegiminių ląstelių tiesioginis ir netiesioginis poveikis bronchų lygiesiems raumenims.

Pirmieji patikimi duomenys apie bronchų lygiųjų raumenų kontraktiškumą ląsteliniu lygmeniu publikuoti 2002 m. Tuo metu nustatyta, kad astma sergančiųjų bronchų lygieji raumenys pasižymi didesniu pajėgumu ir greitesniu raumens trumpėjimu susitraukiant palyginus su kontroline grupe. Kadangi tiriamųjų skaičius buvo mažas, tikslesnėms išvadoms padaryti reikalingi tolesni tyrimai. 2007, 2012 m. atlikti panašaus pobūdžio tyrimai su didesnėmis tiriamųjų imtimis, kurių metų taip pat nustatyta didesnė bronchų lygiųjų raumenų kontrakcija astma sergantiems asmenims.

Supratimas apie bronchų lygiųjų raumenų mechanines savybes per pastaruosius keliolika metų stipriai praplėtė ir šiuo metu gana intensyviai vykdomi tyrinėjimai teikia vilčių.

Kontraktiškumas, jo pokyčiai sergant astma

Bronchų lygieji raumenys plaučiuose išsidėstę nuo pat trachėjos iki terminalinių bronchiolių. Trachėjoje ir pagrindiniuose bronchuose jie jungia pasagos formos atvirus kremzlinius galus, skiltiniuose bronchuose, kur kremzlinių žiedų nėra – formuoja bronchų sienelės struktūrinį tęsinį. Susitraukiant bronchų lygiesiems raumenims, siaurėja bronchų spindis ir didėja pasipriešinimas įkvepiamo oro srovei. Bronchų lygiųjų raumenų kontrakcija veikiama daugybės tarpląstelinio matrikso veiksmų, nukreiptų į specifinius membranos receptorius. Pagrindiniai jų yra autonominės nervų sistemos neurotransmiteriai, epitelio mediatoriai ir uždegiminių ląstelių išskiriami mediatoriai. Jungiantis bronchų lygiųjų raumenų kontrakciją sukeliantiems veiksmams su jų receptoriais, citozolyje didėja Ca^{2+} jonų koncentracija, aktyvindama kontraktilinį raumens aparatą. Raumens susitraukimui labai svarbūs ir viduląsteliniai signaliniai keliai, kuriais agonistai sukelia Ca^{2+} jonų didėjimą, nuo laiko priklausomą Ca^{2+} jonų koncentracijos kitimą ir galiausiai raumens kontrakciją. Pagrindinis bronchokonstriktorių nervinis kelias priklauso parasimpatinei nervų sistemai ir bendrą raumenų tonusą palaiko cholinerginė inervacija. Cholinerginės skaidulos nusitęsia per *nervus vagus* iki kvėpavimo takų sienelėje esančių parasimpatinės nervų sistemos ganglijų. Parasimpatinių ganglijų tankis

yra maksimalus proksimaliniuose kvėpavimo takuose ir tęsiasi iki 5–7 bronchų kartos. Iš šių mazgų trumpi posinapsiniai pluoštai pasiekia lygiuosius raumenis. Acetilcholinai, pagrindinis parasimpatinės nervų sistemos neuromediatorius atpalaiduojamas tiek ganglijų sinapsėse, tiek postganglinėse jungtyse.

Ganglijuose acetilcholinai veikia posinapsinius nikotino cholinoceptorius, atsakingus už nervinių impulsų perdavimą ir M1 muskarino receptorius, dalyvaujančius kuriant neigiamą grįžtamąjį ryšį. Nervų ir raumens jungtyje acetilcholinai aktyvuoja postsinapsinius M3 muskarino receptorius, atsakingus už raumens susitraukimą ir lygiagrečiai presinapsinius M2 receptorius, stabdančius acetilcholino atpalaidavimą. Priešingai cholinerginei stimuliacijai, adrenerginių receptorių stimuliacija atpalaiduoja kvėpavimo takų raumenis. Nors adrenerginė žmogaus bronchų lygiųjų raumenų inervacija yra silpna, labiausiai išreikšti receptoriai yra β_2 -adrenoreceptoriai. Be visa to, adrenerginės skaidulos gali veikti parasimpatinius ganglijus, netiesiogiai kontroliuojamos kvėpavimo takų stimuliaciją. Autonominė nervų sistema taip pat gali sekretuoti bronchų lygiųjų raumenų sutraukiančiuosius ir atpalaiduojančiuosius agonistus, pvz., neuropeptidą Y, substanciją P, ATP ir neurokininus arba vazoaktyvų intestinalinį peptidą, tačiau ši sistema žmogaus kvėpavimo takuose nėra išreikšta ir jai tenka tik mažas žmogaus kvėpavimo takų funkcijas reguliuojamasis poveikis. Kaip ir kitose raumeninėse ląstelėse, taip ir bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse kontrakcija yra inicijuojama padidėjus kalcio jonų kiekiui citozolyje. Ca^{2+} atlieka pagrindinę funkciją lygiųjų raumenų susitraukimo mechanizme, tik lygiųjų raumenų susitraukimo atveju Ca^{2+} jonų koncentracijos padidėjimas sarkoplazmoje yra mažiau susijęs su jų išsiskyrimu iš sarkoplazminio tinklo, o daugiau jonų difunduoja iš tarpląstelinio matrikso.

Kai Ca^{2+} jonų koncentracija sarkoplazmoje maža, kaldesmonas (lygiuosiuose raumenyse nėra skersaruožiams būdingo troponino) jungiasi prie aktino ir blokuoja miozino galvutės (skersinio tiltelio) prisijungimą prie aktyviųjų aktino vietų, todėl lygusis raumuo būna atsipalaidavęs. Kai Ca^{2+} jonų koncentracija sarkoplazmoje didelė, Ca^{2+} jonų, t. y. kalmodulino kompleksas pašalina kaldesmoną nuo aktino ir aktyvina miozino lengvosios grandies kinazę, kuri fosforilina mioziną, todėl vyksta skersinių tiltelių ciklas ir lygusis raumuo susitraukia. Ca^{2+} jonų būna prisijungę prie miozino galvutės. Lygieji raumenys susitraukia cikliška veikiant skersiniams tilteliams ir aktinui slystant miozino atžvilgiu. Kai Ca^{2+} jonų koncentracija sarkoplazmoje padidėja nežymiai, kalmodulino sistema neaktyvinama ir kaldesmonas jungiasi prie aktino. Ca^{2+} jonai išlieka prisijungę prie miozino galvutės, todėl susidaro užrakinta skersinių tiltelių būseną ir nevyksta skersinių tiltelių ciklas.

Pulmonologija ir alergologija

Bronchų lygieji raumenys vaidina pagrindinį vaidmenį palaikant apatinių kvėpavimo takų motorinį tonusą, svarbūs bronchų sienelės remodeliacijos procese: keičia kontrakciją, skatina proliferaciją, išskiria tarpląstelinę matriksą ir taip dalyvauja vystantis bei progresuojant astmai. Daugelis kontrakcijos agonistų veikia kaip mitogeniniai dirgikliai, taip formuodami hiperreaktyvaus ir hiperplastiško bronchų lygiųjų raumenų fenotipą.

Vienareikšmiškai atsakyti, kas lemia bronchų lygiųjų raumenų hiperkontraktiškumą, sergant astma, sudėtinga, ne viskas yra iki galo aišku, o daugumą tyrimų atlikta naudojant gyvūnų modelius. Padidėjusį astma sergančiųjų bronchų lygiųjų raumenų kontraktiškumą gali lemti anomalijos bet kuriame raumens kontrakcijos proceso etape, pradedant nuo genų, jų raiškos, iki dažnesniu atveju baltymų fosforilinimo lygmens.

Labiausiai tikėtina pažaida raumens kontrakcijos mechanizme, sergant astma, yra aktyvuotos miozino lengvosios grandinės kinazės pokyčiai (AMLGK). Pastaroji yra pagrindinis bronchų lygiųjų raumenų susitraukimo reguliatorius. Padidėjęs AMLGK kiekis randamas sensibilizuotų gyvūnų ir žmonių kvėpavimo takuose. Nedidelės imties tyrimo metu sergantiesiems astma nustatytas ir didesnis AMLGK mRNA kiekis nei kontrolinėje grupėje (sveiki ir alergiją turintys, tačiau astma nesergantys asmenys). Kito tyrimo metu padidėjusi AMLGK raiška nustatyta tiek astmos, tiek lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) grupėje, tačiau atskirai analizuojant sunkios astmos pogrupį, AMLGK raiška buvo žymiai didesnė sergantiesiems astma nei LOPL. Yra ir tokių klinikinių tyrimų, kurie reikšmingo skirtumo nenustatė.

In vivo tyrimuose pastebėtas teigiamas ryšys tarp putliųjų ląstelių infiltracijos į bronchų lygiųjų raumenų, histopatologinių astmos savybių ir padidėjusio α -aktino raiškos. Be to, tęsiant tyrimus *in vitro* kulkultūrose su žmogaus ir putliosiomis ląstelėmis arba β -triptazės, po putliųjų ląstelių aktyvacijos išskiriamos serino proteazės nulėmė padidėjusią α -aktino raišką ir padidėjusią bronchų lygiųjų raumenų kontrakciją (mediatorius – TGF- β_1).

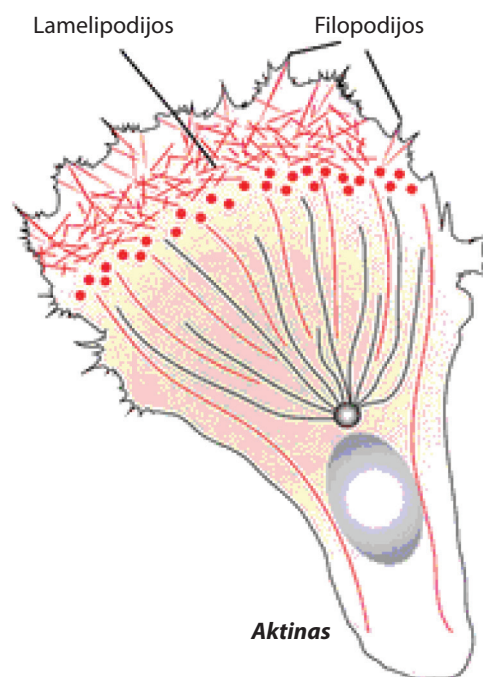
Tiesioginį spasmogeninį poveikį sergančiojo astma bronchų lygiųjų raumenų kontrakcijai gali daryti ir iš putliųjų ląstelių atpalaiduojamas histaminas. Putliosios ląstelės taip pat yra svarbus šaltinis citokinų, įskaitant Th2 citokiną IL-13, atliekantį svarbų vaidmenį astmos imunogenezėje. Bronchų lygiųjų raumenų skaidulos pačios išskiria IL-13, ypač sunkios astmos atveju, o tai tikėtina gali lemti bronchų lygiųjų raumenų hiperreaktyvumą ir sustiprinti bronchų lygiųjų raumenų kontrakciją. α -aktino raiškos anomalijos tolesniuose tyrimuose nebuvo reikšmingos arba jų visai nebuvo.

Be abejonės bronchų lygiųjų raumenų kontraktiškumo pokyčiai gali įvykti ir dėl Ca^{2+} jonų homeostazės

pokyčių, nes Ca^{2+} jonai vaidina pagrindinį vaidmenį raumeniui susitraukiant (2 pav.). Daugėja patikimų įrodymų, kad, sergant astma, ši kalčio homeostazė vis tik pakinta (signaliniai keliai, kalčio kaupimasis ir saugojimas). Be abejonės, įtakos turi ir ekstraląstelinėje erdvėje esantys Ca^{2+} jonai, pakitęs jų srautas per neįtampos kanalus, sutrikęs Ca^{2+} jonų jautrumas, padidėjusi reaktyviųjų deguonies formų (ROS) koncentracija, SMAD3 arba ORMDL3 genų polimorfizmas (SMAD3 baltymas yra signalo transdukcijos ir transkripcijos modulatorius, aktyvuojamas TGF- β , kurio vaidmuo, augant ląstelėms ir joms proliferuojant, yra neabejotinas, šis citokinas aktyviai dalyvauja kvėpavimo takų uždegiminiuose ir remodeliaciniuose procesuose sergant astma; ORMDL3 baltymas, manoma, yra svarbus kalčio homeostazei palaikyti).

Lygiųjų raumenų ląstelių migracija yra esminis tuščiavidurių organų (įskaitant kraujagysles ir kvėpavimo takus) vystymosi procesas. Manoma, kad migracija taip pat yra dalis atsako į audinių pažeidimą. Prie ląstelių migracijos prisideda daugelis išorinių signalinių molekulių ir viduląstelinio signalo perdavimo kelių. Ląstelių migracija inicijuojama, sustiprinama aktyvaus receptoriaus, kurie sukelia citoskeleto remodeliaciją ir subląstelinio ląstelės funkcinių vienetų – organelių persitvarkymą. Su minėtais procesais tiesiogiai susiję receptoriai yra su G baltymų sujungti receptoriai, ląstelių paviršiaus tirozinkinazės receptoriai ir tarpląstelinio matriksu adheziniai baltymai, ypač integrinai.

Bronchų lygiųjų raumenų ląstelės juda lamelipodijų pagalba. Lamelipodijos (4 pav.) – tai judėti (šliaužti)



4 pav. Aktino lamelipodija

(Reig G, Pulgar E, Concha ML. Cell migration: from tissue culture to embryos. *Development* 2014 141: 1999–2013)

Pulmonologija ir alergologija

ląstelei leidžiančios negausios plazminės membranos ataugos (plonos ir plačios pseudopodijos), atsirandančios išsitempiant ląstelės pagrindui. Šios ataugos prisikabina prie įvairių paviršių ir tempia ląstelę paskui save. Lamelipodijų galuose vyksta signalinių molekulių egzocitozė, būtina kryptingai ląstelių migracijos proceso eigai. Visais atvejais susidarant pseudopodijoms dalyvauja aktinas, nes lamelipodijos formuojasi veikiant aktino polimerizacijai.

Pastebėta ir galima tiesioginė tarpląstelinio matrikso įtaka bronchų lygiųjų raumenų ląstelių migracijai. Aktyvesnė bronchų lygiųjų raumenų ląstelių migracija vyksta, kai ląstelių membranos būna padengtos III ir V tipo kolageno ir fibronektino, lyginant su kolageno I tipu, elastinu ir lamininu.

Bronchų lygiųjų raumenų ląstelių migraciją skatinamieji ir slopinamieji veiksniai pateikiami lentelėje.

Vis dėl to kaip vyksta ląstelių migracija *in vivo*, išlieka neatsakytu klausimu.

FIBROBLASTŲ SVARBA, MIGRACIJOS PRINCIPAI

Jau ne vieneri metai bronchų lygiųjų raumenų ir subepiteliniai plaučių fibroblastai vadinami pagrindiniais „žaidėjais“ astmos patogenezėje (šalia pagrindinių imuninių ląstelių eozinofilų) dėl išskiriamų augimo faktorių, citokinių, chemokinių, įvairių mediatorių, tiesioginės tarpusavio sąveikos, sąveikos su uždegiminėmis ir mezenchiminėmis (pvz., epitelio) ląstelėmis. Naujausių tyrimų duomenys rodo, kad plaučių fibroblastai yra daug daugiau nei struktūrinės ląstelės-taikiniai ir gali tiesiogiai prisidėti prie uždegiminių procesų bei struktūrinių pokyčių plaučiuose. Šių ląstelių sekretuojamos medžiagos turi didelį poveikį jas supančiai aplinkai. Fibroblastai aktyviai dalyvauja plaučių tarpląstelinio matrikso depozicijos ir remodeliacijos procesuose, yra pirminis I ir III tipų kolagenų, išskirtų kaip atsakas į IL-1 β , šaltinis, taip pat augimo faktorių, tokių kaip, TGF- β , kuris indukuoja prokolageno geno raišką. Ir priešingai – kiti fibroblastų išskiriami citokinai, pvz., IL-6, lemia priešingą poveikį – atpalaiduojamas tarpląstelinio matrikso metaloproteinazės (MMP), pvz., MMP-2 (kolagenazės, želatinazės), MMP-9 (želatinazės), kas gali sukelti tarpląstelinio matrikso remodeliaciją. Taigi nors citokinai, tokie kaip, IL-1 β , skatina tarpląstelinio matrikso depoziciją per kolageno sintezę, IL-6 šeimos gali skatinti tarpląstelinio matrikso remodeliaciją aktyvuodamos MMP. Fibroblastai taip pat išskiria didelius kiekius PGE2, kurie gali veikti slopindami aplink esančių fibroblastų proliferaciją. Tačiau ryšys tarp prouždegiminių mediatorių ir priešuždegiminių prostaglandinų išsiskyrimo nežinomas.

Sergant astma, fibroblastai yra aktyvuojami įvairių citokinių, kurie skatina jų proliferaciją, kontraktiliškumą bei ląstelinę diferenciaciją į miofibroblastų fenotipą, pasižymintį žymliai didesne tarpląstelinio matrikso

Lentelė. Bronchų lygiųjų raumenų ląstelių migraciją skatinantys ir slopinantys veiksniai

Bronchų lygiųjų raumenų ląstelių migraciją lemiantys veiksniai	
Augimo veiksniai ir citokinai	BFGF, CC chemokino 19 ligandas, IL-1 β , IL-8, leukotrienas E4, PDGF, TGF β 1
Tarpląstelinis matriksas	I, III, V kolagenas, fibronektinas, lamininas, integrinai α_5 , α_V
Kiti migraciją inicijuojamieji veiksniai	Ciklodekstrinas, lizofosfatido rūgštis, trombinas, urokinazės plazminogeno aktyvatorius
Bronchų lygiųjų raumenų ląstelių migraciją slopinamieji veiksniai	
β -adrenerginiai agonistai ir PKA keliai	Dibutyryl-cAMP, formoterolis, forskolinas, cilomolastas, teofilinas, salmeterolis
Imunomoduliuojamieji veiksniai	Flutikazonas, pirimidino sintezės inhibitorius, FK778, sirolimusas,
Proteazių inhibitoriai	4-(2-aminoetil)benzenesulfonylfluorido HCl, ilomastatas, primomastatas, TIMPs 1-4
Proteinkinazės ir fosfatazės inhibitoriai	LY294002, PP1, PD98059, SB203580, U-0126, vanadatas, Y27632
Kiti ASm ląstelių migraciją slopinamieji veiksniai	Kokliušo toksinas, prostaglandinas E ₂ , retino rūgštis, SB649146 (SP-1 atvirkštinis agonistas)

baltymų gamyba. Aktyvinti fibroblastai savo ruožtu išskiria IL-1 β , IL-33, CXC, citokinus, CC tipo chemokinus, matrikso metaloproteinazes bei reaktyvias deguonies formas. Tai sąlygoja vietinių imuninių ląstelių aktyvaciją, skatina uždegimą, uždegiminių ląstelių migraciją į plaučių jungiamąjį audinį.

Fibroblastų judėjimas vyksta per lamelipodijas kaip ir lygiųjų raumenų. Žinoma, kad fibroblastų migraciją aktyvuoja sekretuojamas fibronektinas. Tyrimais įrodytas fibronektino ir I bei IV tipo kolageno poveikis fibroblastų chemotaksiui. Fibroblastų migraciją taip pat skatina ir pagrindinių uždegiminių ląstelių astmos patogenezėje eozinofilų katijoniniai baltymai. Uždegimo skatinamas struktūrinių ląstelių fibroblastų chemotaksis su remodeliacijos procesais susijęs ne tik per išskiriamas chemoaktyvias medžiagas, bet ir dėl to, kad susitelkusios ląstelės laikui bėgant nusėda tarpląsteliniam matrikse, prisideda prie tarpląstelinio matrikso homeostazės pokyčių.

APIBENDRINIMAS

Astmos patogenezė iki šiol nepakankamai ištirta. Kvėpavimo takų struktūriniai pokyčiai (remodeliacija),

atsirandantys sergant lėtine uždegimine kvėpavimo takų liga, yra negrįžtami, susiformuojantys organizmui bandant „gydyti“ pažeidimą ir paliekant „randą“. Tai turi neigiamų pasekmių ligos eigai ir gydymo sėkmei. Kvėpavimo takų remodeliacijos procesų požymiai sergant astma pastebėti dar iki pasireiškiant klinikiškiems ligos simptomams, todėl keliamas klausimas: gal kvėpavimo takų ligos yra ne pasekmė, bet priežastis? Vienareikšmiško atsakymo į šį klausimą dar nėra. Reikalingi tolesni ligos patogenezės tyrimai.

Pastaraisiais metais auga susidomėjimas struktūrinių plaučių ląstelių mechanobiologinėmis savybėmis, jų pokyčių įtaka kvėpavimo takų remodeliacijos procesams. Pagrindiniai mechanobiologines ląstelių savybes analizuojančių tyrimų taikiniai, sergant astma, yra padidėjusi bronchų lygiųjų raumenų ląstelių kontrakcija, suintensyvėjusi raumenų ląstelių ir fibroblastų proliferacija, migracija, tarpląstelinio matriksos homeostazės pokyčiai, ląstelių jungtys, citoskeleto vaidmuo.

LITERATŪRA

1. **Balestrini JL, Chaudhry S, Sarrazy V, Koehler A, Hinz B.** The mechanical memory of lung myofibroblasts. *Integr Biol (Camb)*. 2012; 4(4):410-21.
2. **Berair R, Hollins F, Brightling C.** Airway smooth muscle hypercontractility in asthma. Review article. *J Allergy (Cairo)*. 2013; 2013:185971.
3. **Bergeron C, Tulic MK, Hamid Q.** Airway remodelling in asthma: From benchside to clinical practice. *Can Respir J*. 2010; 17(4):e85-e93.
4. **Firszt R, Francisco D, Church TD, Thomas JM, Ingram JL, Kraft M.** Interleukin-13 induces collagen type-1 expression through matrix metalloproteinase-2 and transforming growth factor- β 1 in airway fibroblasts in asthma. *Eur Respir J*. 2014; 43(2):464-73.
5. **Gefen A, editor.** Cellular and biomolecular mechanics and mechanobiology. Berlin; New York: Springer; 2011. Series: Studies in Mechanobiology, Tissue Engineering and Biomaterials. Vol. 4.
6. **Gerthoffer WT.** Migration of airway smooth muscle cells. *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 5(1):97-105.
7. **Hocking DC.** Fibronectin matrix deposition and cell contractility: implications for airway remodeling in asthma. *Chest*. 2002; 122(6):275S-8S.
8. **Holgate ST, Davies DE, Lackie PM, Wilson SJ, Puddicombe SM, Lordan JL.** Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105(2 Pt 1):193-204.
9. **Yamauchi E, Shoji S, Nishihara M, Shimoda T, Nishima S.** Contribution of lung fibroblast migration in the fibrotic process of airway remodeling in asthma. *Allergol Int*. 2008; 57(1):73-8.
10. **Jacobs ChR, Hayden H, Kwon RY.** Introduction to cell mechanics and mechanobiology. New York: Garland Science; 2012.
11. **Januskevicius A, Vaitkiene S, Gosens R, Janulaityte I, Hoppenot D, Sakalauskas R, et al.** Eosinophils enhance WNT-5a and TGF- β 1 genes expression in airway smooth muscle cells and promote their proliferation by increased extracellular matrix proteins production in asthma. *BMC Pulm Med*. 2016; 16(1):94.
12. **Johnson PR, Burgess JK, Ge Q, Boustany S, Twigg SM, Black JL.** Connective tissue growth factor induces extracellular matrix in asthmatic airway smooth muscle. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173(1):32-41.
13. **Knight D.** Epithelium-fibroblast interactions in response to airway inflammation. *Immunol Cell Biol*. 2001; 79(2):160-4.
14. **Makinde T, Murphy RF, Agrawal DK.** The regulatory role of TGF- β in airway remodeling in asthma. *Immunol Cell Biol*. 2007; 85(5):348-56.
15. **Matsumoto H, Moir LM, Oliver BG, Burgess JK, Roth M, Black JL, et al.** Comparison of gel contraction mediated by airway smooth muscle cells from patients with and without asthma. *Thorax*. 2007; 62(10):848-54.
16. **Ma X, Cheng Z, Kong H, Wang Y, Unruh H, Stephens NL, et al.** Changes in biophysical and biochemical properties of single bronchial smooth muscle cells from asthmatic subjects. *Am J Physiol*. 2002; 283(6):L1181-9.
17. **Mildažienė V, Jarmalaitė S, Daugelavičius R.** Ląstelės biologija. Kaunas: Vytauto Didžiojo universiteto leidykla; 2004. p. 69-95.
18. **Ouedraogo N, Roux E.** Physiology of airway smooth muscle contraction: an overview. *J Pulm Respir Med*. 2014; 4(6):221-6.
19. **Pelaia G, Renda T, Galleli L, Vatrella A, Busceti MT, Agati S, et al.** Molecular mechanisms underlying airway smooth muscle contraction and proliferation: implications for asthma. *Respir Med*. 2008; 102(8):1173-81.
20. **Reig G, Pulgar E, Concha ML.** Cell migration: from tissue culture to embryos. *Development*. 2014; 141(10):1999-2013.
21. **Role of mechanobiology in shaping cells and tissues.** Available at: <https://www.mechanobio.info/what-is-mechanobiology/#ITEM-2471-8>
22. **Sagi I, Gaffney JP, editors.** Matrix metalloproteinase biology. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2015.
23. **Sanderson MJ, Delmotte Ph, Bai Y, Perez-Zogbhi JF.** Regulation of airway smooth muscle cell contractility by Ca²⁺ signaling and sensitivity. *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 5(1):23-31.
24. **Schwartz MA.** Integrins and extracellular matrix in mechanotransduction. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010; 2(12):a005066.
25. **Sutcliffe A, Hollins F, Gomez E, Saunders R, Doe C, Cooke M, et al.** Increased nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4 expression mediates intrinsic airway smooth muscle hypercontractility in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185(3):267-74.
26. **Tee S, Bausch AR, Janmey PA.** The mechanical cell. *Curr Biol*. 2009; 19(17):R745-8.
27. **Zuyderduyn S, Sukkar MB, Fust A, Dhaliwal S, Burgess JK.** Treating asthma means treating airway smooth muscle cells. *Eur Respir J*. 2008; 32(2):265-74.

Lėtinės tromboembolinės plautinės hipertenzijos diagnostika ir gydymas

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION

SKAIDRIUS MILIAUSKAS¹, DEIMANTĖ HOPPENOT¹, MARIUS ŽEMAITIS¹, EGLĖ EREMINIENĖ²

¹LSMU MA Pulmonologijos klinika, ²LSMU MA Kardiologijos klinika

¹Department of Pulmonology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences;

²Department of Cardiology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences

Santrauka. Lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija (LTPH) – tai liga, sąlygota lėtinės plaučių arterijų (dažniausiai stambiųjų) obstrukcijos. Negydant šios ligos, prognozė yra bloga. Kai pažeidžiamos pagrindinės plaučių kraujagyslės, pirmojo pasirinkimo LTPH gydymo metodas yra plaučių endarterektomijos operacija. Rečiausiai taikomas gydymas balionine angioplastika. Esant neoperabiliiai LTPH, skiriamas gydymas tirpiosios guanilatciklazės stimulatoriumi – riociguatu.

Reikšminiai žodžiai: plautinė hipertenzija, lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija, plaučių endarterektomija.

Summary. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a distinct form of pulmonary hypertension due to chronic obstruction of the pulmonary artery tree. If left untreated, the prognosis is poor. Pulmonary endarterectomy is the choice of treatment if main pulmonary arteries are affected. Balloon angioplasty is the new less common treatment method. In case of inoperable CTEPH a new medication – riociguat is available.

Key words: pulmonary hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary endarterectomy.

Lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija (LTPH) – liga, sąlygota lėtinės plaučių arterijų (dažniausiai stambiųjų) obstrukcijos [1]. Manoma, kad LTPH atsiranda dėl vieno arba kelių endotelizuotų plaučių trombų, kurie neištirpsta, bet sukelia lėtinę plaučių arterijų medžio obstrukciją, smulkiųjų kraujagyslių arteriopatiją, taip pat aukštą plaučių kraujagyslių pasipriešinimą, progresuojantį dešiniojo skilvelio nepakankamumą [2, 3]. Negydant šios ligos, prognozė bloga [4, 5].

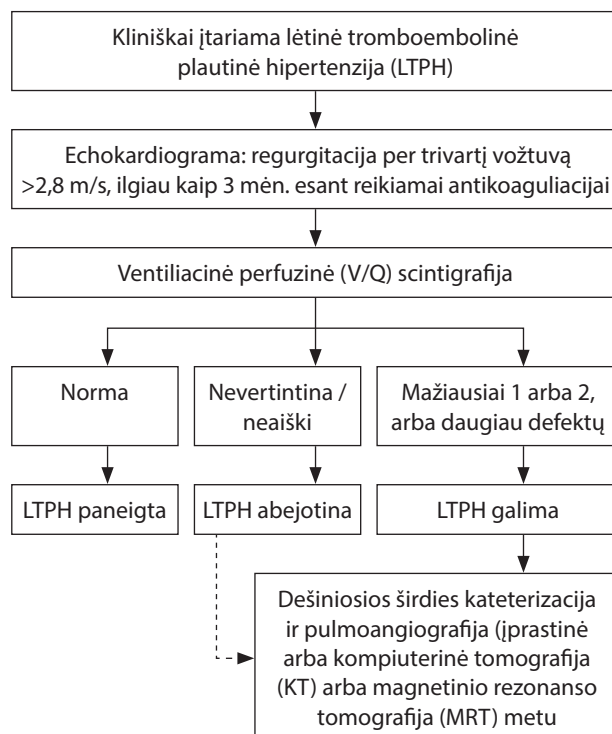
Pagal naujausią plautinės hipertenzijos klasifikaciją, LTPH priskiriama ketvirtai plautinės hipertenzijos grupei [6]. Atkreiptinas dėmesys į tai, kad ketvirta plautinės hipertenzijos grupė 2015 m. Europos respiratologų draugijos (ERS) ir Europos kardiologų draugijos (ESC) yra patikslinta ir išplėsta (1 pav.). Tai viena prekapiliarinės plautinės hipertenzijos grupių. Manyta, kad per dvejus metus po persirgtos plaučių embolijos nustatoma 0,1–9,1 proc. LTPH atvejų [7, 8]. Neseniai publikuota 16 klinikinių tyrimų metaanalizė, kur 4047 ligoniai buvo stebėti daugiau nei dvejus metus po ūminio plaučių embolijos epizodo [4]. Iš 1186 visų pakartotinai atvykusių tiriamųjų, dalyvavusių dviejuose tyrimuose, sergamumas LTPH buvo 0,56 proc. (95 proc. patikimumo intervalas (PI) 0,1–1,0). Remiantis keturių tyrimų rezultatais, tarp 999 išgyvenusiųjų po plaučių embolijos, LTPH buvo nustatyta 3,2 proc. (95 proc. PI 2,0–4,4). Devynių atliktų tyrimų rezultatai

rodo, jog tarp 1775 išgyvenusiųjų po plaučių embolijos ir nesergančių sunkiomis gretutinėmis ligomis, LTPH nustatyta 2,8 proc. (95 proc. PI 1,5–4,1). Tiek pasikartojanti giliųjų kojų venų tromboembolija, tiek ir plaučių embolija be aiškios priežasties buvo reikšmingai susijusios su didesne LTPH rizika: šansų santykis atitinkamai 3,2 (95 proc. PI 1,7–5,9) ir 4,1 (95 proc. PI 2,1–8,2). Nenaudojant dešinėsios širdies kateterizacijos LTPH diagnozei patvirtinti, sergamumas LTPH 12 tyrimų buvo 6,3 proc. (95 proc. PI 4,1–8,4). Šiuo metu rutininė patikra dėl LTPH po persirgtos plaučių embolijos nerekomenduojama [6]. Manoma, kad LTPH atsirasti įtakos turi netinkamas gydymas antikoagulantais, didelės trombinės masės, liekamieji trombai, venų tromboembolijų kartojimasis [9–12]. Sergantiesiems LTPH, gali būti randama antifosfolipidinių antikūnų arba lupus antikoaguliantas ir padidėjęs VIII krešėjimo faktoriaus kiekis [6]. LTPH išsivystymo mechanizmai neaiškūs. Manoma, kad daliai ligonių po plaučių embolijos dėl infekcijos, uždegimo ir kitų veiksnių remodeliuojasi kraujagyslės. Stambiųjų kraujagyslių obliteracijai įtakos turi hiperkoaguliacija, didelis trombocitų skaičius bei „nesuiręs“ fibrinogenas. Su blogesne LTPH prognoze ir didesniu dažniu taip pat siejama ir splenektomija, ventrikulioatrialinis nuosruvis dėl hidrocefalijos bei lėtinis osteomielitas. Nereikėtų užmiršti, kad be stambiųjų plaučių arterijų obstrukcijos galimas ir smulkiųjų kraujagyslių pažeidimas. Vyrų

1 lentelė. Plautinės hipertenzijos klasifikacija

<p>1. Plaučių arterijos hipertenzija</p> <p>1.1. Idiopatinė</p> <p>1.2. Paveldima</p> <p> 1.2.1. BMPR2</p> <p> 1.2.2. Kitos mutacijos</p> <p>1.3. Sukelta vaistų ir toksinų</p> <p>1.4. Susijusi su:</p> <p> 1.4.1. Jungiamojo audinio ligomis</p> <p> 1.4.2. ŽIV infekcija</p> <p> 1.4.3. Portine hipertenzija</p> <p> 1.4.4. Įgimta širdies liga</p> <p> 1.4.5. Šistosomioze</p>	<p>4. Plautinė hipertenzija dėl plaučių ligos ir (arba) hipoksijos</p> <p>4.1. LOPL</p> <p>4.2. Intersticinė plaučių liga</p> <p>4.3. Kitos plaučių ligos su mišria restrikcija arba obstrukcija</p> <p>4.4. Kvėpavimo sutrikimai miegant</p> <p>4.5. Alveolinė hipoventiliacija</p> <p>4.6. Nuolatinis buvimas aukštikalnėse</p> <p>4.7. Plaučių vystymosi sutrikimai</p>
<p>2. Plaučių venų okliuzinė liga arba plaučių kapiliarų hemangiomatozė</p> <p>2.1. Idiopatinė</p> <p>2.2. Paveldima</p> <p> 2.2.1. EIF2AK4</p> <p> 2.2.2. Kitos mutacijos</p> <p>2.3. Sukelta vaistų, toksinų ir spinduliuotės</p> <p>2.4. Susijusi su:</p> <p> 2.4.1. Jungiamojo audinio ligomis</p> <p> 2.4.2. ŽIV infekcija</p> <p>2.5. Persistuojanti naujagimių plautinė hipertenzija</p>	<p>5. Lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija ir kitos plaučių arterijų obstrukcijos</p> <p>5.1. Lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija.</p> <p>5.2. Kitos plaučių arterijų obstrukcijos.</p> <p> 5.2.1. Angiosarkoma</p> <p> 5.2.2. Kiti intravaskuliniai navikai</p> <p> 5.2.3. Arteriitas</p> <p> 5.2.4. Įgimtos plaučių arterijų stenozės</p> <p> 5.2.5. Parazitai (hidatidozė)</p>
<p>3. Plautinė hipertenzija dėl kairiosios širdies ligos</p> <p>3.1. Sistolinė disfunkcija</p> <p>3.2. Diastolinė disfunkcija</p> <p>3.3. Vožtuvų liga</p> <p>3.4. Įgimta, įgyta kariojo skilvelio įtekėjimo, ištekėjimo trakto obstrukcija</p> <p>3.5. Įgimta, įgyta plaučių venų stenozė</p>	<p>6. Plautinė hipertenzija su neaiškiais ir (arba) daugiafaktoriniais mechanizmais</p> <p>6.1. Kraujo ligos: lėtinės hemolizinės anemijos, mieloproliferacinės ligos, splenektomija</p> <p>6.2. Sisteminės ligos: sarkoidozė, plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė, limfangiomiolejomatozė, neurofibromatozė</p> <p>6.3. Metaboliniai sutrikimai: glikogeno sankaujų liga, Gaucher liga, skydliaukės sutrikimai</p> <p>6.4. Kitos: plaučių tumoro trombozinė angiopatija, fibrozuojantis mediastinitas, lėtinis inkstų nepakankamumas (su (be) dialize), segmentinė plautinė hipertenzija</p>

ir moterys serga vienodai dažnai. Vidutinis ligonių amžius – 63 metai. Klinikiniai simptomai dažniausiai nespecifiniai ir išryškėja atsiradus dešiniojo skilvelio nepakankamumui. Nuo simptomų pradžios iki diagnozės nustatymo paprastai praeina 14 mėn. Klinikiniai simptomai panašūs į ūminės plaučių embolijos arba idiopatinės plaučių arterijos hipertenzijos simptomus. LTPH diagnozuojama, kai 3 mėn. tinkamai gydant antikoaguliantais, nustatomi šie požymiai: 1) atliekant invazinį hemodinaminį tyrimą, vidutinis plaučių arterijos kraujospūdis ≥ 25 mm Hg st., kai plaučių arterijos pleištinis kraujospūdis ≤ 15 mm Hg st.; 2) mažiausiai vienas (segmentinis) perfuzijos defektas, nustatytas perfuzinės plaučių scintigrafijos tyrimu, arba plaučių arterijų obstrukcija pavirtinta daugiasluoksnės KT tyrimu su angiografija, arba pulmoangiografijos tyrimu [6]. LTPH diagnostikos algoritmas pateikiamas 1 pav. Ventilacinė, perfuzinė plaučių scintigrafija – privalomas pirmos eilės tyrimas įtariant LTPH. Jos jautrumas – 96–97 proc., specifiskumas – 90–95 proc. Esant idiopatinei plaučių arterijos hipertenzijai arba plaučių venų okliuzinei ligai, perfuzine plaučių scintigrafija nustatoma subsegmentinių kraujotakos defektų arba jų nerandama.



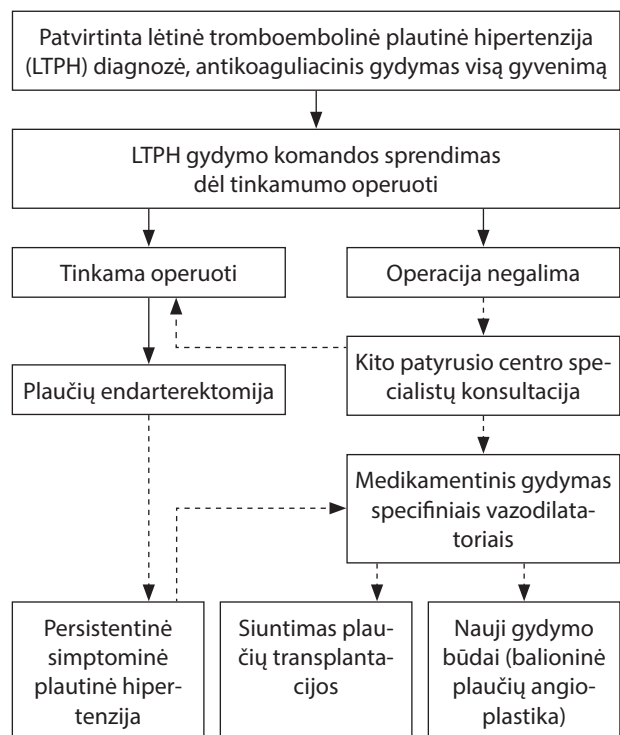
1 pav. Lėtinės tromboembolinės plautinės hipertenzijos diagnostikos algoritmas

Pulmonologija ir alergologija

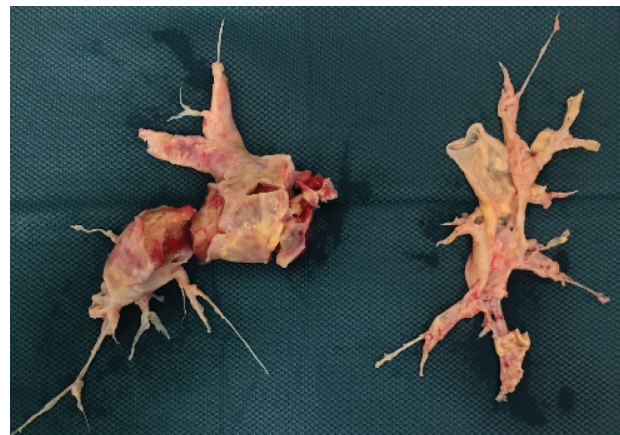
LTPH gydymo algoritmas pateikiamas 2 pav. Jeigu yra centriniai plaučių kraujotakos pažeidimai, pasirinktinis metodas LTPH gydyti yra plaučių endarterektomijos operacija [12]. Europos specializuotuose centruose pooperacinis mirštamumas – 4,7 proc. [6]. Operacija atliekama dirbtinės kraujotakos ir gilios hipotermijos sąlygomis. Daugeliu atvejų kraujotaka pilnai normalizuojasi, žymiai sumažėja simptomų. Svarbiausias tinkamumo operuoti kriterijus – galimybė pasiekti trombus pagrindinėse, skiltinėse ir segmentinėse plaučių arterijose. Jeigu operacija negalima, prognozė bloga. 3 pav. pateikiama sergančio LTPH operacinė endarterektominė medžiaga. Akreiptinas dėmesys į tai, kad operuoti ligoniai turi vartoti antikoaguliantus (varfariną, rivaroksabaną arba kitą naująjį antikoaguliantą) visą gyvenimą. Be endarterektomijos daliai ligonių bandoma atlikti plaučių arterijų balioninę angioplastiką. LTPH gydyti svarbūs ne tik antikoaguliantai, bet ir diuretikai, o esant lėtiniam kvėpavimo nepakankamumui – nuolatinis gydymas deguonimi. Nėra visuotinai priimto sutarimo, ar šiems ligoniams reikia implantuoti į *vena cava* filtrą. LTPH gydymas specifiniais vazodilatoriais skiriamas šiais atvejais: 1) kai LTPH sergančiam ligoniui operacija negalima (distalinių kraujagyslių liga); 2) kai yra persistentinė arba liekamoji plautinė hipertenzija po endarterektomijos operacijos; 3) kai operacija nepriimtina rizikinga. Šiuo metu vienintelis patvirtintas vaistas suaugusiųjų persistentinei ar rekurentinei LTPH gydyti po operacijos arba kai ligoniui operacija negalima – riociguatas. Tai tirpus geriamasis guanilatciklazės stimulatorius. Jis pagerina LTPH sergančiųjų fizinio krūvio toleravimą ir funkcinę klasę. Šiuo metu gydymas riociguatu Lietuvoje kompensuojamas.

LITERATŪRA

1. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2001; 345(20):1465–72.
2. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107(23 Suppl 1):122–30.
3. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(25 Suppl):D92–9.
4. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu AT, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J.* 2017; 49(2). pii: 1601792.
5. Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2014; 130(6):508–18.
6. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2015; 46(4):903–75.
7. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J.* 2013; 41(2):462–8.



2 pav. Lėtinės tromboembolinės plautinės hipertenzijos gydymas



3 pav. Plaučių endarterektomijos pooperacinė medžiaga

8. Pengo V, Lensing AW, Prins MH; Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004; 350(22):2257–64.
9. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cosmi B, Cushman M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ.* 2011; 342:d813.
10. Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol.* 2012; 87(Suppl 1):S63–7.
11. Heit JA, Lahr BD, Petterson TM, Bailey KR, Ashrani AA, Melton LJ 3rd. Heparin and warfarin anticoagulation intensity as predictors of recurrence after deep vein thrombosis or pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Blood.* 2011; 118(18):4992–9.
12. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 141(3):702–10.

Suaugusiųjų skiepijimas

VACCINATION FOR ADULTS

IEVA BAJORIŪNIENĖ

LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Department of Immunology and Allergology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences

Santrauka. Skiepai – tai veiksmingas ir saugus būdas apsaugoti įvairaus amžiaus žmones nuo tam tikrų gyvybei arba sveikatai pavojingų infekcinių ligų. Suaugusiesiems rekomenduojamas skiepijimas atsižvelgiant į amžiaus bei rizikos grupes.

Reikšminiai žodžiai: suaugusiųjų skiepijimas.

Summary. Vaccination is a highly effective method of preventing certain infectious diseases. Immunization saves millions of lives and is widely recognized as one of the world's most successful and cost-effective health interventions. Vaccines are generally very safe and serious adverse reactions are uncommon. Vaccine recommendations for adolescents and adults are based on a variety of factors including age, overall health status, and medical history.

Key words: adult vaccination.

ĮVADAS

Pagal PSO rekomendacijas, daugelyje šalių, taip pat ir Lietuvoje, pagal tam tikrus skiepijimų planus atliekama užkrečiamųjų ligų profilaktika – skiepijimas (vakcinacija). Procedūros metu į organizmą suleidžiamas skiepas, turintis tam tikrų ligos sukėlėjo komponentų antigenų. Jie sužadina organizme imuninį atsaką, kurio metu susidaro efektorinės ląstelės, antikūnai, atminties ląstelės. Tai yra imunizacijos esmė ir patikimiausias bei saugiausias apsaugos nuo infekcinių garantas. Po skiepo suleidimo atsiradusio imuninės sistemos pokyčio, imuniteto trukmė būna įvairi: priklauso nuo skiepų rūšies, imuninės sistemos savitumų. Pakartotinis skiepijimas leidžia sužadinti organizme dar intensyvesnį imuninį atsaką. Imunoprofilaktiką pagal skiepų kalendorių kasmet rekomenduoja Valstybinės sveikatos priežiūros įstaigos, atsižvelgdamos į naujausius infekcinių ligų epidemiologinius tyrimus bei mokslinius atradimus.

SKIEPIJIMO VERTĖ

Remiantis PSO duomenimis, dėl skiepais valdomų infekcijų (difterijos, stabligės, kokliušo, tymų) sumažėjimo kasmet apsaugoma nuo mirties 2–3 mln. įvairaus amžiaus asmenų. Šis skaičius galėtų būti net 1,5 mln. didesnis, jei skiepai pasiektų visas pasaulio šalis. Nepaisant to, skiepijimas yra viena sėkmingiausių ir ekonomiškai efektyvių visuomenės sveikatos intervencijų. Skiepai lėmė, kad pasaulyje ir Lietuvoje išnyko raupai, baigia išnykti poliomielitas. Per 2015 m. apie 86 proc. kūdikių visame pasaulyje buvo paskiepyti difterijos, stabligės, kokliušo skiepais, apsaugančiais juos nuo šių infekcijų sukeltos sunkios negalios arba net mirties. Iki 2015 m. net 126 šalyse skiepijimas šiais skiepais siekė 90 proc.

SKIEPIJIMO ISTORIJA LIETUVOJE

Pirmieji skiepijimai Lietuvoje atlikti dar XVIII amžiaus pabaigoje. 1808 m. Vilniuje pradėjo veikti prof. J. Franko įkurtas Vakcinacijos institutas. Švietėjiškos veiklos dėka, pasklidus žinioms apie skiepijimą, daugiausia dėmesio susilaukė skiepų nuo raupų. Skiepai nuo šios infekcijos buvo privalomi, todėl 1936 m. užfiksuotas paskutinis raupų atvejis Lietuvoje. 1897 m. Vilniuje atidarytoje Pastero stotyje imtos gaminti ir pasiutligės skiepai. XX amžiaus viduryje imta visuotinai skiepyti vaikus nuo difterijos, kokliušo, stabligės. Pastarosios du dešimtmečius šalyje veikia Užkrečiamųjų ligų profilaktikos ir kontrolės centras, vykdoma tarptautinius standartus ir rekomendacijas atitinkanti Nacionalinė imunoprofilaktikos programa.

IMUNINIS ATSAKAS

Skiepai (vakcina) tai yra biologinis preparatas, turintis ligos sukėlėjų antigenų. Dabar galime naudotis įvairių rūšių skiepais: susilpnintomis arba inaktyvuotomis viso organizmo arba tam tikrų molekulių (pvz., toksoidų arba polisacharidų) skiepais, yra ir eksperimentiniai deoksiribonukleorūgšties ir rekombinantiniai vektorių skiepai. Skiepai gali būti suleidžiami į odą, poodį, raumenis, lašinami arba įpurškiami į kvėpavimo takus, geriamieji. Praėjus kelioms savaitėms po skiepijimo, atsiranda specifiniai antikūnai ir efektorinės ląstelės, taip pat ir atminties T ir B limfocitai, išsivysto imunitetas. Antrinis imuninis atsakas vyksta greičiau ir intensyviau. Tai pagrindinis skiepijimo principas. Jo trukmė ir pakartotinio skiepijimo poreikis priklauso nuo daugelio veiksnių: skiepų rūšies arba organizmo imuninės sistemos būklės.

Pulmonologija ir alergologija

SUAUGUSIŲJŲ SKIEPIJIMAS

Vadovaujantis Lietuvos Respublikos vaikų profilaktinių skiepimų kelendoriumi pasiektos didelės įvairių vaikų amžiaus grupių skiepavimo apimtys. Dėl pastaraisiais metais matomų demografinių pokyčių visuomenėje, prailgėjusio žmonių išgyvenamumo ir medicinos mokslų pasiekimų įvairių rizikos grupių suaugusiųjų skiepimas, siekiant juos apsaugoti nuo užkrečiamųjų ligų, kurios gali būti kontroliuojamos skiepais, tampa labai reikšmingas. Kol kas suaugusiųjų skiepimas negali pasigirti pakankamu įrodymais pagrįstų veiksmingumo ir saugumo duomenų kiekiu, nors skiepų poreikiu neabejojama. Skaičiai rodo, kad 2009–2012 m. nuo sezoninio gripo paskiepyta (valstybės kompensuojamais ir mokamais skiepais) tik 6–8 proc. suaugusiųjų, o vyresnių nei 65 metų grupėje paskiepyta vidutiniškai 10 proc. Tai vienas mažiausių rodiklių Europos Sąjungoje. Europos sąjungos Tarybos ir PSO rekomendacijose skatinama pasiekti 75 proc. vyresnio amžiaus asmenų skiepavimo mastą. Europos ligų prevencijos ir kontrolės centras taip pat paskelbė gaires, kuriose rekomenduoja taikyti panašaus skiepavimo mastą ir jaunesnio amžiaus asmenims, turintiems lėtinių sveikatos sutrikimų. Per daugelį metų Vakarų Europos šalys bei JAV įgijo patirties bei pasiekė didesnes suaugusiųjų skiepavimo apimtis. Tai yra esminis pasiekimas, galintis sumažinti mirčių ir neįgalumo nuo skiepais valdomų ligų dažnį, taip pat dėl šios priežasties valstybės ir žmonių patiriamas išlaidas. Suaugusiųjų skiepavimo rekomendacijas 2013 m. yra

1 lentelė. Suaugusiesiems rekomenduojami skiepai

HiB	Konjuguoti B tipo <i>Haemophilus influenzae</i> skiepai
HZV	<i>Herpes zoster viruso</i> skiepai
MenACWY arba MCV4	Meningokokinė konjuguota keturvalentė vakcina nuo A, C, W135 ir Y serotipų meningokokinės infekcijos
MenB	Meningokokinė rekombinantinė adsorbuota vakcina nuo B serotipo meningokokinės infekcijos
MenC	Meningokokinė konjuguota vakcina nuo C serotipo meningokokinės infekcijos
MMR	Tymų, epideminio parotito, raudonukės vakcina
PCV13	Pneumokokinė polisacharidinė konjuguota 13-valentė vakcina
PPSV23	Pneumokokinė polisacharidinė 23-valentė vakcina
Td	Difterijos, stabligės toksoidų vakcina.
Tdap	Difterijos, stabligės toksoidų ir neląstelinio kokliušo vakcina
VAR	<i>Varicella viruso</i> vakcina
VHA	Virusinio hepatito A vakcina
VHB	Virusinio hepatito B vakcina
ŽPV	Žmogaus papilomos viruso vakcina

2 lentelė. Saugusiųjų skiepimas pagal amžiaus grupes

Vakcina	18–25 m.	26–49 m.	50–59 m.	60–64 m.	≥65 m.
Sezoninė gripo	1 dozė kasmet prieš gripo sezoną				
Td/Tap	Po skiepavimo Td arba Tap, revakcinacija kas 10 metų				
MMR	1 arba 2 dozės				
VAR	2 dozės				
HZV				1 dozė	
ŽPV moterims	3 dozės				
Erkinio encefalito	3 dozės ir revakcinacija po 3 metų				
PCV13	1 dozė				1 dozė
PPSV23	1 arba 2 dozės				1 dozė
HepA	2 arba 3 dozės				
HepB	3 dozės				
MenACWY, MCV4	1 arba daugiau, priklauso nuo indikacijos				
MenB	2 arba 3 dozės				

Nerekomenduojama. Rekomenduojama suaugusiesiems pagal atitinkamą amžiaus grupę, nesant duomenų apie skiepimą arba buvusias infekcijas. Rekomenduojama suaugusiesiems pagal rizikos grupes.

Pulmonologija ir alergologija

3 lentelė. Saugusiųjų skiepėjimas pagal rizikos grupes

Skiepai	Nėštumas	Imunodeficitas	ŽIV, CD4+ kiekis		Asplėnija	Lėtinės inkstų ligos/IFN	Širdies, plaučių lėtinės ligos	Lėtinės kepenų ligos	Cukrinis diabetas	Sveikatos priežiūros specialistai	
			< 200 ląstelių/mcl	≥ 200 ląstelių/mcl							
Gripo		1 dozė kasmet prieš gripo sezoną									
Td, Tdap	1 dozė	Po skiepėjimo Td arba Tap, revakcinacija kas 10 metų									
MMR	Kontraindikuotina					1 arba 2 dozės					
VAR	Kontraindikuotina					2 dozės					
HZV	Kontraindikuotina					1 dozė					
ŽPV		3 dozės iki 25 metų									
PCV13		1 dozė									
PPSV23		1,2 arba 3 dozės									
HepA								2 arba 3 dozės			
HepB								3 dozės			
MenACWY, MCV4		1 dozė									
MenB					1 arba 2 dozės						

□ Nerekomenduojama. ■ Draudžiama. ■ Rekomenduojama suaugusiesiems pagal atitinkamą amžiaus grupę, nesant duomenų apie skiepėjimą arba buvusias infekcijas. ■ Rekomenduojama suaugusiesiems pagal rizikos grupes.

4 lentelė. Bendrosios kontraindikacijos ir atsargumo priemonės skiepiant suaugusiuosius

Skiepai	Kontraindikacija	Atsargumo priemonė
Visi skiepai, rekomenduojami suaugusiesiems	Sunkios reakcijos: anafilaksija išitikusi po prieš tai skirtų skiepų dozės	Vidutinio sunkumo arba sunkios eigos ūminė liga su (be) karščiavimu

5 lentelė. Papildomos kontraindikacijos ir atsargumo priemonės skiepiant suaugusiuosius (pagal rizikos grupes ir skiepų rūšis)

Skiepai	Kontraindikacijos	Atsargumo priemonės
Td/Tdap	Encefalopatija (sąmonės sutrikimas, traukuliai, koma), atsiradę per 7 paras nuo paskutinių skiepų (difterijos, kokliušo, stabligės), nesant kitos encefalopatijos priežasties	<ul style="list-style-type: none"> Guillain-Barre sindromas per 6 sav. paskiepėjus stabligės toksoidu. Buvusi III tipo padidėjusio jautrumo reakcija po difterijos arba stabligės skiepų. Nestabili neurologinė liga, traukuliai, progresuojanti encefalopatija kokliušo skiepams.
MMR, VAR, HZV	Sunkus įgimtas imunodeficitas, ilgalaikė imunosupresija arba chemoterapija, nėštumas	<ul style="list-style-type: none"> Antikūnų, turinčių kraujo produktų, skyrimas per pastaruosius 11 mėn. Trombocitopenija Tuberkulino mėginio poreikis Gydymo priešvirusiniais vaistais poreikis (nutraukti 14 dienų)
PCV13	Buvusios sunkios alerginės reakcijos bet kuriems skiepams, turintiems difterijos toksoido	
ŽPV		Nėštumas
Sezoninio gripo vakcina		<ul style="list-style-type: none"> Guillain-Barre sindromas per 6 sav. paskiepėjus gripo skiepais. Alergija kiaušiniui (sunkios eigos ligos arba būklės, reikalaujančios adrenalino arba kitos skubios intervencijos)

Pulmonologija ir alergologija

parengęs Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centras, 2015 m. išleistas Infektologų draugijos ir įvairių specialybių gydytojų parengtos metodinės rekomendacijos padeda skiepijant įvairiomis lėtinėmis ligomis sergančius suaugusiuosius. Suaugusiesiems rekomenduojami skiepai nurodyti 1 lentelėje.

REKOMENDUOJAMI SKIEPAI PAGAL AMŽIAUS GRUPES

Ilgėjanti gyvenimo trukmė per pastaruosius dešimtmečius keičia Europoje demografinius rodiklius. Net penktadalis žmonių Europoje yra vyresni nei 65 metų. Prognozuojama, kad 2030 m. šis skaičius išaugs iki 25 proc. Tai labai svarbus pokytis visai sveikatos priežiūros sistemai. Vienas svarbesnių sprendimų yra skiepais valdomų infekcijų ir sergamumo jomis bei mirtingumo nuo jų valdymas. Suaugusiųjų skiepavimo vertė ir rekomendacijos iki šiol nėra pakankamai gerai apspręstos. Viena aišku, kad sveiki ir lėtinėmis ligomis sergantys asmenys turi skirtingus apsaugos bei skiepų skyrimo poreikius. Įgyvendinant profilaktines priemones, daugelio Europos Sąjungos šalių sveikatos priežiūros specialistų parengė rekomenduojamus skiepų sąrašus: rekomenduojami skiepai suaugusiesiems pagal amžiaus (2 lentelė) bei rizikos grupes (3 lentelė).

SAUGUMAS

Skiepams keliami dideli reikalavimai: itin kruopščiai tikrinama jų kokybė, saugumo standartai, stebima jų gamybos ir tiekimo tvarka, registruojami nepageidau-

jami reiškiniai. Prieš skiepijant, eikėtų įvertinti galimas kontraindikacijas, atkreipti dėmesį į atsargumo priemones ir taip apsaugoti nuo nepageidaujamų šalutinių poveikių. Žinomos bendrosios (4 lentelė) ir specialiosios (5 lentelė) kontraindikacijos bei atsargumo priemonės skiepijant suaugusiuosius. Būtina žinoti ir kitas, su skiepais susijusias aplinkybes. Kai kurie skiepai, pvz., MMR, gali būti skiriami tą pačią dieną su VAR arba HZV. Jeigu ne, tuomet atskiri skiepai skiriami kas 28 d. Imunosupresinis gydymas steroidais, kurių dozė atitinka 20 mg geriamojo prednizolono ir vartojama dvi savaites arba ilgiau, reikalauja skiepimą atidėti bent mėnesiui, baigus gydymą. Skiepijant sergančiuosius imuninės sistemos ligomis arba vartojančius imuninę sistemą slopinamąjį gydymą skiepais, būtina išanalizuoti visus duomenis apie šių skiepų galimus šalutinius poveikius. Tam tikras laiko intervalas turi būti tarp skiepavimo ir pakaitinės terapijos imunoglobulinų turinčiais kraujo pakaitalais. Be to, skiepai nuo tymų gali laikinai slopinti tuberkulino odos testo rezultatus.

LITERATŪRA

1. Čaplinskas S. Kas skatina infekcinių ligų atgimimą. Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas. 2013; 17(7):486-502.
2. Tamošiūnas V, Pumputienė I, Kvietkauskaitė R. Imunologijos ir imunotechnologijos pagrindai. Vilnius: Versus aureus; 2015.
3. Ambrozaitis A, sudaryt., red. Suaugusiųjų rizikos grupių skiepavimo Lietuvoje rekomendacijos 2015. Vilnius; 2015.
4. Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centras. Prieiga per internetą: <<http://www.ulac.lt>>
5. World Health Organization. Immunization. Available at: <<http://www.who.int/topics/immunization/en>>

Eozinofilų įtaka bronchų lygiųjų raumenų remodeliacijai sergant astma

ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS, IEVA JANULAITYTĖ, VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

LSMU MA Pulmonologijos klinikos mokslininkų grupė: prof. R. Sakalauskas, doktorantai A. Januškevičius, Ieva Janulaitytė, V. Kalinauskaitė-Žukauskė, dr. D. Hoppenot ir dr. S. Vaitkienė, vadovaujama prof. K. Malakauskos ir bendradarbiaudama su Nyderlandų Groningeno universiteto Molekulinės farmakologijos departamentu (atstovas doc. R. Gosens), nuo 2014 m. kovo iki 2016 gruodžio vykdė Lietuvos mokslo tarybos finansuotą projektą „Eozinofilų įtaka bronchų lygiųjų raumenų remodeliacijai sergant astma“ (finansavimo sutarties Nr. MIP-010/2014).

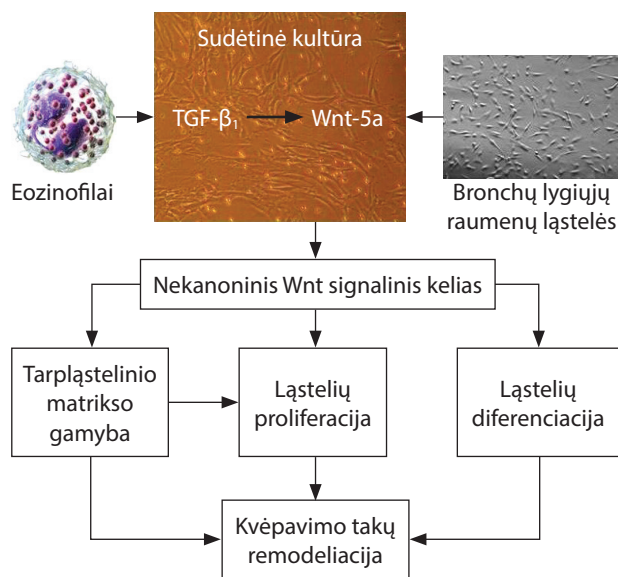
Astma yra lėtinė uždegiminė kvėpavimo takų liga, kuriai būdinga išnykstanti bronchų obstrukcija ir bronchų hiperreaktyvumas, padidėjęs aktyvuotų uždegiminių ląstelių ir uždegiminių mediatorių kiekis. Nors astmos etiologija pakankamai gerai iširta, ligos patogenezė, įskaitant molekulinis ligos išsivystymo mechanizmus, iki šiol nepakankamai iširta. Labiausiai pastebimas ir svarbiausias kvėpavimo takų struktūrinis pokytis yra bronchų lygiųjų raumenų masės padidėjimas ir bronchų spindžio susiaurėjimas. Šiuos pokyčius lemia suintensyvėjusi bronchų lygiųjų raumenų ląstelių proliferacija, padidėjęs ląstelių dydis bei gausesnė tarpląstelinio matrikso baltymų gamyba [1]. Eozinofilai yra pagrindinės uždegiminės ląstelės, įtrauktos į astmos patogenezę bei prisidedančios prie bronchų lygiųjų raumenų remodeliacijos vystymosi. Eozinofilai – tai cirkuliuojantys granulocitai, kurie gali migruoti į kvėpavimo takus, reaguodami į imunologinius ir uždegiminius dirgiklius [2]. Veikiant interleukinui-5 bei CCL11 ir CCL5 citokinams, eozinofilai migruoja į kvėpavimo takus, prisitvirtina prie aktyvuotų endotelio ląstelių ir po diapedezės proceso gali kontaktuoti su kvėpavimo takų membranoje esančiomis struktūrinėmis ląstelėmis (bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis, plaučių fibroblastais, epitelio ląstelėmis) [3]. Eozinofilai veikia šias ląsteles dvejopai: netiesiogiai, per išskiriamus įvairius citokinus, chemokinus, augimo faktorius arba reaktyviausias deguonies formas; tiesiogiai (adhezijos būdu), t. y. po jų prisitvirtinimo prie struktūrinių ląstelių adhezijos molekulių per savo paviršinius integrinus [4]. Toks eozinofilų poveikis gali prisidėti prie sutrikusios ląstelių proliferacijos, diferenciacijos, tarpląstelinio matrikso gamybos ir molekulinis signalinių kelių aktyvacijos taip prisidedant prie bronchų lygiųjų raumenų remodeliacijos vystymosi (1 pav.).

Wingless, integrinės-1 (Wnt) signalinis kelias re-

guliuoja įvairius organų vystymosi procesus, todėl sutrikusi jo aktyvacija sąlygoja galimą įvairių ligų išsivystymą [5]. Kumawat ir kt. (2013) pirmą kartą nustatė nekanoninio Wnt signalinio kelio, aktyvuojamo Wnt-5a ligando, ir transformuojančio augimo faktoriaus- β_1 (TGF- β_1) reikšmę bronchų lygiųjų raumenų ląstelių savybėms sergant plaučių ligomis [6]. Šio tyrimo metu buvo norima išsiaiškinti, ar eozinofilai turi įtakos Wnt ligandų raiškai, kuris, kartu su TGF- β_1 , galėtų sukelti bronchų lygiųjų raumenų ląstelių aktyvumo pokyčius, įskaitant jų proliferaciją, tarpląstelinio matrikso baltymų gamybą bei įvairių citokininų išskyrimą (1 pav.).

TYRIMO TIKSLAS

Ištirti eozinofilų įtaką bronchų lygiųjų raumenų remodeliacijai sergant astma.



1 pav. Tyrimo teorinės prielaidos

Moksliniai darbai

TYRIMO UŽDAVINIAI

- Įvertinti eozinofilų poveikį bronchų lygiųjų raumenų ląstelėms, nustatant TGF- β_1 ir Wnt-5a) gamybą sergant astma.
- Įvertinti eozinofilų integrinų įtaką bronchų lygiųjų raumenų ląstelių proliferacijai sergant astma.
- Ištirti alergeno poveikį eozinofilų integrinų sąveikai su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis ir Wnt-5a baltymo gamybai.

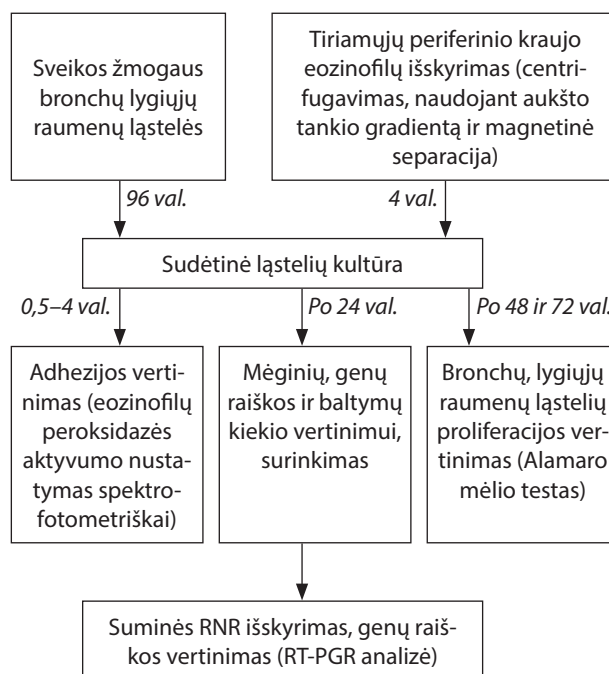
TIRIAMŲJŲ KONTINGENTAS

Moksliniame tyrime dalyvavo 19–49 metų nerūkantys asmenys, kurie tirti ir gydyti LSMUL KK Pulmonologijos klinikoje. Iš viso į tyrimą įtraukti 39 asmenys: 22 sergantieji astma ir 17 sveiki asmenys (kontrolinė grupė). Kiekvienas iš tiriamųjų pasirašė informuoto asmens sutikimo formą bei atitiko įtraukimo ir neįtraukimo kriterijus. Beveik visiems astma sergantiesiems pacientams nustatytas didesnis eozinofilų kiekis periferiniame kraujyje bei padidėjęs eozinofilų skaičius indukuotuose skrepliuose. Kiekvienam tiriamajam atliktas inhaliacinis bronchų provokacinis mėginys su namų dulkių erkių *Dermatophagoides pteronyssinus* alergenu didėjančiomis koncentracijomis (0,1, 1,0, 10,0 ir 33,3 IR/ml). Mėginys laikomas teigiamu, kai FEV1 nuo pradinės vertės sumažėja ne mažiau 20 proc. Siekiant įgyvendinti tyrime iškeltus uždavinius, buvo sudaromos individualios tiriamųjų kraujo eozinofilų ir linijinių bronchų lygiųjų raumenų ląstelių sudėtinės kultūros imituojuojant *in vivo* vykstančią šių dviejų ląstelių tipų tarpusavio sąveiką.

TYRIMO EIGA

Atvykti į Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Pulmonologijos kliniką tiriamieji buvo kviečiami du kartus. Atrankos vizito metu (pirmas vizitas) patikrinti įtraukimo, neįtraukimo kriterijai, atliktas plaučių funkcijos tyrimas, bronchų provokacinis mėginys su metacholinu ir alerginiai odos dūrio mėginiai. Antro vizito metu atlikta spirometrija prieš ir po bronchų provokacinio mėginio su specifiniu alergenu *D. pteronyssinus*, paimta periferinio kraujo, indikuoti skrepliai, išskiriami eozinofilai ir sudaromos sudėtinės ląstelių kultūros su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis.

Po sudėtinių kultūrų sudarymo vertinama eozinofilų adhezija prie bronchų lygiųjų raumenų ląstelių laiko etapais (nuo 30 iki 240 min.) matuojant eozinofilų peroksidazės (EPO) aktyvumą spektrofotometriiniu metodu, naudojant specifinį EPO substratą. Bronchų lygiųjų raumenų ląstelių proliferacija po sąveikos su eozinofilais matuota vertinant *AlamarBlue*® reagento redukciją, priklausančią nuo ląstelių metabolinio aktyvumo praėjus 48 ir 72 val. nuo sudėtinės kultūros sudarymo. Renkami mėginiai augimo faktorių, už eozinofilų adheziją prie bronchų lygiųjų raumenų



2 pav. Darbo planas ir tyrimo metodika

ląstelių atsakingų paviršiaus integrinų, tarpląstelinio matriksio baltymų įvertinimui bei genų raiškos analizei. WNT-5A ir TGF- β_1 , paviršiaus integrinų, kolageno ir fibronektino genų raiškos vertintos realaus laiko polimerazinės grandininės reakcijos (RL-PGR) metodu (2 pav.).

PAGRINDINIAI REZULTATAI

Eozinofilų integrinų raiška

Nustatėme, kad iš astma sergančių asmenų eozinofilų išskirtoje mRNR integrinų subvienetų raiška buvo padidėjusi atitinkamai: α_4 raiška – $3,7 \pm 1,0$ karto, α_M raiška – $4,6 \pm 1,4$, β_1 raiška – $4,1 \pm 1,1$, β_2 raiška – $16,8 \pm 4,9$ karto lyginant su sveikų asmenų eozinofilais. Taip pat nustatėme, kad didesnis eozinofilų integrinų α_4 , α_M , β_1 ir β_2 mRNR kiekis lėmė padidėjusią jų adheziją prie bronchų lygiųjų raumenų ląstelių. Kiekvienam tiriamajam buvo sudaryta sudėtinė kultūra su eozinofilais, išskirtais iš asmens periferinio kraujo, ir bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis. Po 24 val. inkubacinio laikotarpio pastebėjome, kad sergančiųjų astma eozinofiluose buvo $6,0 \pm 1,8$ karto didesnis integrino α_4 mRNR kiekis, lyginant su eozinofilais, kurie nebuvo inkubuojami sudėtinėje kultūroje ($p < 0,05$). Kitų integrinų raiškai, tiek sveikų, tiek sergančiųjų astma grupėse sudėtinės kultūros sudarymas įtakos neturėjo.

Eozinofilų adhezija

Eozinofilų adhezija prie bronchų lygiųjų raumenų ląstelių buvo reikšmingai padidėjusi astma sergančiųjų grupėje visais vertintais laiko etapais (nuo 30 iki 240 min.) lyginant su sveikų asmenų grupės eozinofilų

adhezijos reikšmėmis. Nustatėme, kad integrinų blokavimas su RGDS peptidu procentine dalimi reikšmingai sumažino eozinofilų adheziją abiejose tiriamųjų grupėse. Kontrolinės grupės adhezijos reikšmė sumažėjo vidutiniškai $9,54 \pm 0,71$ proc., o integrinų blokavimas astma sergančiųjų grupėje adheziją sumažino vidutiniškai $13,53 \pm 2,70$ proc. Taip pat nustatėme, kad inhaliacinis bronchų provokacinis mėginys su specifiniu alergenu lėmė padidėjusią astma sergančiųjų eozinofilų adheziją.

TGF- β_1 kiekybiniai matavimai

Nustatėme didesnę TGF- β_1 geno raišką sergančiųjų astma eozinofiluose lyginant su sveikų asmenų. Inhaliacinis bronchų provokacinis mėginys su specifiniu alergenu dar labiau padidino skirtumus tarp tiriamųjų grupių. Taip pat nustatėme, kad eozinofilai didina TGF- β_1 geno raišką bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse abiejų grupių sudėtinėse kultūrose, tačiau astma sergančiųjų grupėje padidėjimas buvo reikšmingai didesnis. Eozinofilų integrinų blokavimas sumažino jų įtaką bronchų lygiųjų raumenų ląstelėms abiejų tiriamųjų grupėse. Šie duomenys buvo patvirtinti baltymų koncentracijos tyrimais iš surinkto sudėtinės kultūros supernatanto, kurie atitiko gautus genų raiškos rezultatus

Eozinofilai skatina WNT-5a ir tarpląstelinio matrikso baltymų gamybą

Praėjus 24 val. po sudėtinės kultūros sudarymo su sergančiųjų astma eozinofilais, nustatyta, kad WNT-5a geno raiška bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse padidėjo $4,80 \pm 1,34$ karto, kolageno geno raiška – $2,13 \pm 0,23$ karto, lyginant su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis be sąveikos su eozinofilais. Nerasta reikšmingų genų raiškos pokyčių bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse po inkubacijos su eozinofilais išskirtais iš sveikų asmenų. Taip pat nustatyta, kad eozinofilai, išskirti tiek iš astma sergančiųjų, tiek iš sveikų asmenų, reikšmingai padidino fibronektino geno raišką bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse lyginant su kontrolinėmis bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis, be sąveikos su eozinofilais, atitinkamai $1,71 \pm 0,25$ ir $1,73 \pm 0,20$ karto. Sumažėjusi eozinofilų adhezija prie bronchų lygiųjų raumenų ląstelių arba tarpląstelinio matrikso baltymų paviršiaus, blokuojant RGDS peptidu, turėjo reikšmingą WNT-5a, fibronektino ir kolageno genų raiškos slopinamąjį poveikį.

Eozinofilų sukelta bronchų lygiųjų raumenų ląstelių proliferacija

Sergančiųjų astma eozinofilai labiau skatino bronchų lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją, lyginant su sveikų asmenų eozinofilais, atitinkamai – 21 ir 5 proc. Po bronchų lygiųjų raumenų ląstelių inkubacijos su eozinofilais, kurių integrinai buvo blokuoti, šių ląste-

lių proliferacija sumažėjo nuo 21 iki 10,5 proc. ribos astma sergančiųjų grupėje, o sveikų asmenų grupėje proliferacija sumažėjo nuo 5 iki 2,15 proc.

IŠVADOS

Gavus eksperimentinių tyrimų rezultatus, padarytos tokios išvados:

- Dėl intensyvesnės paviršiaus integrinų raiškos eozinofilai pasižymi stabilesne ir tvirtesne adhezija prie bronchų lygiųjų raumenų ląstelių sergant astma.
- Sergant astma eozinofilai skatina Wnt-5a ir TGF- β_1 genų raišką bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse ir sąlygoja padidėjusią fibronektino ir kolageno gamybą.
- Sergančiųjų astma eozinofilai labiau skatina bronchų lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją, lyginant su sveikų asmenų eozinofilais, patikimai prisidedami prie bronchų lygiųjų raumenų remodeliacijos vystymosi.
- Eozinofilų integrinų blokavimas patikimai slopina jų adheziją bei įtaką Wnt-5a, TGF- β_1 , tarpląstelinio matrikso baltymų genų raiškai bei bronchų lygiųjų raumenų ląstelių proliferacijai sergant astma.
- Inhaliacinis bronchų provokacinis mėginys su specifiniu alergenu skatino eozinofilų aktyvumą, įskaitant jų adheziją bei įtaką bronchų lygiųjų raumenų ląstelių proliferacijai.

PRAKTINĖ TYRIMO REIKŠMĖ

Šio mokslinio tyrimo rezultatai suteikia naujos informacijos apie astmos patogenezę. Nustatėme, kad:

1. Eozinofilų poveikis bronchų lygiųjų raumenų ląstelėms, sergant astma yra svarbi tiesioginė jų adhezija per integrinų-ligando sąveiką.
2. Padidėjusi tarpląstelinio matrikso pgamyba sergant astma priklauso nuo eozinofilų aktyvuojamo TGF- β_1 -Wnt signalinių kelių tarpusavio sąveikos.
3. Bronchų lygiųjų raumenų remodeliacija gali būti iš dalies kontroliuojama blokuojant eozinofilų integrinus ir taip slopinant jų adheziją prie bronchų lygiųjų raumenų ląstelių bei nuo integrinų priklausomą signalo perdavimą.

REZULTATŲ SKLAIDA

Remiantis gautais rezultatais, publikuoti du straipsniai užsienyje leidžiamuose periodiniuose mokslo leidiniuose, turinčiuose cituojamumo rodiklį (Impact factor) Clarivate Analytics (buvusi Thomson Reuters) Web of Science duomenų bazėje:

- Januskevicius A, Gosens R, Sakalauskas R, Vaitkiene S, Janulaityte I, Halayko AJ, Hoppenot D, Malakauskas K. Suppression of Eosinophil Integrins Prevents Remodeling of Airway Smooth

Moksliniai darbai

Muscle in Asthma. *Frontiers in Physiology*. 2016; 7:680.

- Januskevicius A, Vaitkiene S, Gosens R, Janulaityte I, Hoppenot D, Sakalauskas R, Malakauskas K. Eosinophils enhance WNT-5a and TGF- β_1 genes expression in airway smooth muscle cells and promote their proliferation by increased extracellular matrix proteins production in asthma. *BMC pulmonary medicine*. 2016 Jun 13;16(1):94.

Taip pat pristatyta 11 mokslinių tezių – trys Lietuvos ir aštuonios užsienyje vykusiame tarptautinėse konferencijose, publikuoti trys mokslo populiarinimo darbai tyrimo tematika. Tyrimo metu gauti rezultatai buvo panaudoti dviem bakalauro ir dviem magistro baigiamiesiems darbams.

LITERATŪRA

1. Araujo BB, Dolhnikoff M, Silva LF, Elliot J, Lindeman JH, Ferreira DS, et al. Extracellular matrix components and regulators in the airway smooth muscle in asthma. *Eur Respir J*. 2008; 32(1):61-9.
2. Possa SS, Leick EA, Prado CM, Martins MA, Tibério IF. Eosinophilic inflammation in allergic asthma. *Front Pharmacol*. 2013; 4:46.
3. Doeing DC, Solway J. Airway smooth muscle in the pathophysiology and treatment of asthma. *J Appl Physiol*. 2013; 114(7):834-43.
4. Barthel SR, Johansson MW, McNamee DM, Mosher DF. Roles of integrin activation in eosinophil function and the eosinophilic inflammation of asthma. *J Leukoc Biol*. 2008; 83(1):1-12.
5. Sharma S, Tantisira K, Carey V, Murphy AJ, Lasky-Su J, Celedón JC, et al. A role for Wnt signaling genes in the pathogenesis of impaired lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181(4):328-36.
6. Kumawat K, Menzen MH, Bos IS, Baarsma HA, Borger P, Roth M, et al. Noncanonical WNT-5A signaling regulates TGF-beta-induced extracellular matrix production by airway smooth muscle cells. *FASEB J*. 2013; 27(4):1631-43.

Plaučių embolijos klinikinės išraiškos ir rizikos veiksnių sąsajų tyrimas

PULMONARY EMBOLISM CLINICAL EXPRESSION AND RISK FACTORS INTERFACE INVESTIGATION

VYKINTAS ČELKYS, SKAIDRIUS MILIAUSKAS

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Department of Pulmonology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences

Santrauka. Pacientų tyrimo dėl plaučių embolijos (PE) atranka prasideda nuo šios ligos įtarimo. Į šį tyrimą buvo įtraukti asmenys, kurių klinikinis pasireiškimas svyravo nuo besimptomų būklių iki ūminių, gyvybei grėsmingų klinikinių išraiškų, susirgę staiga ir tie, kuriems simptomai progresavo lėtai. Buvo vertinami žinomi rizikos veiksniai, jų pasireiškimo dažnis ir sąsajos su klinicine išraiška, ieškoma naujų PE išsivystymą galinčių predisponuoti rizikos veiksnių. Plati pacientų atranka sudarė sąlygas vertinti PE pasireiškimo variantus priartinant juos prie kasdienės praktikos.

Reikšminiai žodžiai: plaučių embolija (PE), klinikinė išraiška, rizikos veiksniai.

Summary. Selection of patients for diagnostic tests for acute pulmonary embolism begins with suspicion of the disease determined by clinical expression, risk factors, understanding of the pathogenesis. Patients enrolled for this study had a broad spectrum of clinical expression – from asymptomatic to severe cases, life threatening conditions, severe and mild progression disease course. It was appreciated all known risk factors, theirs frequencies, interface with clinical expression, was looking for new, pulmonary embolism predisposal risk factors. Broad patients selection allowed proper pulmonary embolism evaluation approximate to daily practice.

Key words: Pulmonary embolism, clinical expression, risk factors.

IVADAS

Plaučių embolija – viena dažniausių sergamumo ir mirtingumo priežasčių, nuo kurios Europoje kasmet miršta apie 300 000 žmonių: apie 3/4 gydymo įstaigose, apie 1/4 – visuomenėje [1]. Autopsijos duomenimis, ūminė PE yra sunkiai diagnozuojama liga [2, 3]. Geresnės diagnostikos galimybės turėtų pagerinti šios ligos atpažinimą ir ankstyvą diagnostiką [4, 5], kita vertus, sėkmingas diagnostinių algoritmų naudojimas prasideda nuo ligos patogenezės ir klinikinių išraiškų supratimo. Šio tyrimo tikslas – ištirti plaučių embolijos klinikinės išraiškos ir rizikos veiksnių sąsajas.

METODAI

Išanalizuoti 88 pacientų, gydytų LSMUL Kauno klinikų Pulmonologijos ir imunologijos skyriuje dėl nedidelės rizikos plaučių embolijos nuo 2015 m. spalio 1 dienos iki 2016 m. balandžio 1 dienos duomenys. Duomenys surinkti ūminės PE stacionarinio gydymo metu. Vertintos sąsajos tarp PE klinikinės išraiškos ir rizikos veiksnių. Sąsajos vertintos taikant neparametrinę chi kvadrato (χ^2) kriterijų pagal Mantelio-Haenzelio (Linear-by-Linear) formulę, kiekybiniai parametrai vertinti taikant Pirsono (Pearson) koreliacijos koeficientą.

REZULTATAI

Į tyrimą įtraukti 40 vyrų ir 48 moterys, kurių amžiaus vidurkis – $67,45 \pm 14,71$ 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 daugiau nei septynioms paroms nuo simptomų pradžios (37,65 proc.). Per pirmąją parą – 35,22 proc. pacientų, kurie buvo vyresnio amžiaus (Pearson koreliacija, $p=0,05$), dažniau kreipėsi į skubiosios pagalbos skyrių ($p=0,027$), skundėsi ūminiu dusuliu ($p=0,002$), lėtai progresuojančiu dusuliu ($p=0,000$), ūminiu pleurinio tipo skausmu ($p=0,05$), sirgo arterine hipertenzija ($p=0,000$). Vertinant klininius požymius, dažniausiai nustatytas 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 arba T dantelio pokyčiai bent dvejose derivacijose (61,54 proc.), $S_1Q_3T_3$ požymis (56,41 proc.), neigiamas T V_1-V_3 derivacijose (51,85

Moksliniai darbai

proc.). Ūminiai dešinės širdies perkrovos echokardiografiniai pokyčiai statistiškai reikšmingai dažniau nustatyti 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 pirmąją parą nuo simptomų pradžios į skubiosios pagalbos skyrių dažniau kreipiasi vyresnio amžiaus žmonės dėl ūminių simptomų, sergantys ir arterine hipertenzija.
3. Rūkaliai turi didesnę PE pasikartojimo riziką.
4. Esant nors vienam ūminiam dešinės širdies perkrovos EKG požymiui, kartu yra ir bent vienas dešinės širdies perkrovos echokardiografinis požymis.

DISKUSIJA

Plaučių embolijos diagnozės vyresnio amžiaus žmonėms nustatymas yra gana sudėtingas, nes klinikinė išraiška dažniau būna netipinė arba simptomai priskiriami gretutinėms ligoms, arba ignoruojami; vertinami kaip susiję su vyresniu paciento amžiumi. Vis dėlto mūsų tyrimo metu registruotas vidutinis amžius PE nustatymo metu yra didesnis nei panašia metodika atliktų daugelio kitų tyrimų metu [6, 7]. Atliekant literatūros apžvalgą, nepavyko rasti duomenų apie paciento simptomų ir vietos, į kurią kreipėsi pagalbos, sąsajas, tačiau tikėtina, kad turintys mažiau išreikštus ir varginančius simptomus pacientai linkę kreiptis į šeimos gydytoją nei vykti į skubiosios pagalbos skyrių, kur vis dėlto vyksta didžioji dalis pacientų ir tai atitinka mokslinių tyrimų duomenis [8]. Autoriai taip pat mano, kad priėmimo skyriuose, įtariant PE, tiriami apie 1,5 proc. visų atvykusių pacientų [6].

Dažniausias pacientų, sergančių PE, skundas yra dusulys, pleurinio tipo krūtinės skausmas, tačiau mūsų tyrimo metu tiksliai pacientų nebuvo klausama apie ortopnėjos simptomus, tai, apžvelgiant literatūros duomenis, yra vienas dažniau pasitaikančių simptomų. Sinkopės išstikio tik nedidelę dalį sirgusiųjų ūmine PE. Klinikiniai PE požymiai užfiksuoti mūsų tyrime nebūdingi: dažniausiai nustatytas įsotinio deguonimi sumažėjimas, kuris, galbūt, susijęs su vyresnio amžiaus daugiau gretutinių ligų turinčių pacientų radiniais sunkesnės klinikinės būklės pacientų hospitalizavimu tretinio lygio gydymo įstaigoje, prastesne rankų pirštų kraujotaka SpO_2 matavimo metu arba priėmimo-skubiosios pagalbos skyriaus gydytojų sąmoningai dokumentuojamais prastesniais objektyviais parametrais hospitalizuojant pacientą. Kiti klininiai požymiai: tachipnėja, tachikardija atitinka sisteminių apžvalgų duomenis [9].

Netikėtų rezultatų neaptikta, vertinant elektrokardi-

ografinius pokyčius, būdingus ūminei PE – pokyčiai didžiąja dalimi atitinka literatūroje pateikiamus pokyčius ir jų dažnį: ST segmento arba T dantelio pokyčiai bent dviejose derivacijose, $S_1Q_3T_3$ požymis, neigiamas T V_1-V_3 derivacijose, kai pokyčiai elektrokardiogramoje susiję su struktūriniais arba hemodinaminiais pokyčiais randamais echoskopijos metu [10].

Skirtingai nuo sistemines apžvalgose pateikiamų duomenų rastos sąsajos tarp rūkymo ir pakartotinės PE epizodo, galimai sąlygotos mažos pacientų imties, prastesne nei didžiosiose Vakarų šalyse, lėtinių ligų, sukeltų rūkymo ir susijusių su PE rizika, diagnostika [7]. Kita vertus, žinoma, kad rūkymas veikia protromboziškai ir sukelia endotelio disfunkciją, sąlygodamas didesnę išeminių komplikacijų riziką [11], tai atitiktų mūsų tyrime nustatytas sąsajas.

Vis dažniau PE nustatoma atsitiktinai, tai yra nesukelianti jokių klinikinių simptomų. Tokių pacientų gydymas išlieka diskutuotinas. Ateityje, galbūt, būtų tikslinga tokių pacientų ilgalaikę stebėseną, vertinant baigtis skiriant skirtingą gydymą antikoagulantais arba visai negydant besimptomės PE.

LITERATŪRA

1. **Arya R.** Venous thromboembolism prevention. London: Department of Health; 2009.
2. **Rubenstein I, Murray D, Hoffstein V.** Fatal pulmonary emboli in hospitalized patients (An autopsy study). *Arch Intern Med.* 1988; 148(6):1425–6.
3. **Stein PD, Henry JW.** Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest.* 1995; 108(4):978–81.
4. **Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al.**; PIOPEP II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism (PIOPEP II). *N Engl J Med.* 2006; 354(22):2317–27.
5. **Stein PD, Woodard PK, Weg JG, Wakefield TW, Tapson VF, Sostman HD, et al.**; PIOPEP II Investigators. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPEP II investigators. *Am J Med.* 2006; 119(12):1048–55.
6. **Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yussen RD, Hales CA, et al.** Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPEP II. *Am J Med.* 2007; 120(10):871–9.
7. **Stein PD, Saltzman HA, Weg JG.** Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1991; 68(17):1723–4.
8. **Venkatesh AK, Kline JA, Courtney DM, Camargo CA, Plewa MC, Nordenholz KE, et al.** Evaluation of pulmonary embolism in the emergency department and consistency with a national quality measure: quantifying the opportunity for improvement. *Arch Intern Med.* 2012; 172(13):1028–32.
9. **Stein PD, Willis PW 3rd, DeMets DL.** History and physical examination in acute pulmonary embolism in patients without preexisting cardiac or pulmonary disease. *Am J Cardiol.* 1981; 47(2):218–23.
10. **Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al.** Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest.* 1991; 100(3):598–603.
11. **Vyssoulis GP, Karpano EA, Kyvelou SMG, Adamopoulou DN, Vlachopoulos CB, Cokkinos DV, et al.** The effect of smoking on inflammation, prothrombotic state and endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2009; 16(2):47–53.

Sergančiųjų obstrukcine miego apnėja ir vaistams atsparia arterine hipertenzija apklausa

TELEPHONE SURVEY OF PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND DRUG RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION

EGLĖ PAULAUSKAITĖ, GUODA PILKAUSKAITĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Department of Pulmonology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences

Santrauka. Tyrimo tikslas. Telefoninės apklausos metu įvertinti sergančiųjų obstrukcine miego apnėja (OMA) ir vaistams atsparia arterine hipertenzija (AH) gydymą. **Metodai.** Išanalizuoti visų 2015 m. Pulmonologijos klinikos Miego laboratorijoje tirtų pacientų dokumentuoti duomenys. Atrinkti pacientai, kuriems diagnozuota vidutinio sunkumo arba sunki OMA (apnėjų ir hipopnėjų indeksas >15/val.), iš anamnezės žinoma, jog serga vaistams atsparia AH ir buvo rekomenduotas gydymas nuolatinio teigiamo slėgio ventiliacija (angl. continuous positive airway pressure, CPAP). Atlikta atrinktų pacientų telefoninė apklausa apie OMA ir vaistams atsparios AH gydymą. **Rezultatai.** Įtraukimo į tyrimą kriterijus atitiko ir sutiko dalyvauti apklausoje 28 asmenys. Visi pacientai (n=28) dėl diagnozuotos vidutinio sunkumo ir sunkios OMA gydymui miego metu naudota CPAP ventiliacija. Tyrimo metu pastebėta, kad devyniems pacientams (32,1 proc.) vaistams atsparios AH gydymas išliko toks pats, kaip prieš nustatant OMA ir pradedant gydymą CPAP ventiliacija, 19 pacientų (67,9 proc.) AH gydymas per tą laikotarpį buvo pakoreguotas arba sumažinus vartojamų vaistų dozę (n=8), arba nutraukus vieno iš anksčiau vartotų antihipertenzinių vaistų skyrimą (n=11). Vartojamų antihipertenzinių vaistų skaičius sumažėjo tiems pacientams, kurių AHI buvo didesnis, lyginant su pacientų, kurių vaistams atsparios AH gydymas nepakito arba buvo sumažintos vaistų dozės. **Išvados.** Sergančiųjų OMA ir vaistams atsparia AH telefoninė apklausa parodė, kad, taikant gydymą CPAP ventiliacija ir kartu skiriant antihipertenzinius vaistus, pasiekta geresnė AH kontrolė. Vaistams atsparios AH gydymui vartotų vaistų skaičiaus sumažinimas, taikant gydymą CPAP ventiliaciją buvo pastebėtas tiems OMA sergantiems pacientams, kurių AHI buvo didesnis. Didesnės imties prospektyvieji tyrimai padėtų išsiaiškinti gydymo CPAP ventiliacija naudą sergantiesiems vaistams atsparia AH.

Reikšminiai žodžiai: obstrukcinė miego apnėja, vaistams atspari arterinė hipertenzija, nuolatinio teigiamo slėgio ventiliacija.

Summary. Objective. The aim of the telephone survey was to assess the progress of treatment in patients with obstructive sleep apnea (OSA) and drug-resistant hypertension (RH). **Methods.** The medical records of all patients who had a polysomnography at Pulmonology department's Sleep Laboratory in 2015 were reviewed. Study subjects were patients with RH and moderate or severe OSA (apnea-hypopnea index (AHI) >15 per hour). **Results.** 28 patients met the criteria and agreed to participate in the telephone survey. All patients with OSA and RH were using CPAP therapy. The antihypertensive drug regimen was unaltered in 9 patients (32.1%) but modified in 19 patients (67.9%) by either dose reduction (n=8) or by discontinuing 1 antihypertensive drug. The survey has showed that patients whose treatment was modified by discontinuing 1 drug had higher AHI compared with patients whose treatment was unchanged or reduced the drug dose. **Conclusions.** It was noticed that CPAP therapy with antihypertensive treatment were associated with better blood pressure control in hypertensive patients with OSA. Larger prospective trials are needed to confirm the benefit of CPAP therapy in patients with RH.

Key words: obstructive sleep apnea, drug resistant hypertension, continuous positive airway pressure (CPAP).

Moksliniai darbai

IVADAS

Daugiau nei 70 proc. sergančiųjų vaistams atsparia arterine hipertenzija (AH), serga ir obstrukcine miego apnėja (OMA) [1]. Literatūros duomenys, kaip gydymas nuolatinio teigiamo slėgio ventiliacija (angl. *continuous positive airway pressure*, CPAP) daro įtaką arterinio kraujo spaudimo (AKS) kontrolei yra prieštaringi.

OMA yra lėtinė liga, pasireiškianti pasikartojančiais kvėpavimo sustojimo epizodais miegant esant epizodinei hipoksijos ir miego fragmentacijai. Jos paplitimas siekia nuo 4 iki 6 proc. vidutinio amžiaus žmonių populiacijoje ir didėja priklausomai nuo amžiaus [2]. Per pastarąjį dešimtmetį atlikta nemažai tyrimų, kurie parodė, kad OMA yra dažna AH priežastis ir susijusi su padidėjusia širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizika. Maždaug 50–56 proc. asmenų, kuriems nustatyta OMA, sirgo ir AH, o 30–40 proc. sergančiųjų AH rasta ir OMA [3].

AH yra vienas dažniausių širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizikos veiksnių. Net 12–27 proc. pacientų AH yra atspari medikamentiniam gydymui. Vaistams atsparia AH laikoma AH, kai skiriant mažiausiai tris antihipertenzinius vaistus optimaliomis dozėmis, iš kurių vienas yra diuretikas, nepavyksta pasiekti tikslingo arterinio kraujo spaudimo (AKS) [4, 5]. Remiantis JAV arterinės hipertenzijos asociacijos gairėmis (angl. *American Heart Association Guidelines*) OMA yra viena dažniausių vaistams atsparios AH priežasčių [4]. Patogenezės mechanizmai, siejantys OMA ir AH dar nepakankamai ištirti. Manoma, kad pasikartojantys kvėpavimo sustojimai įvyksta kartu su epizodine hipoksija, tai sukelia hipoksemiją, audinių ir ląstelių hipoksiją ir sąlygoja mikroprabudimus, miego fragmentaciją. Epizodinė hipoksija sukelia simpatinės nervų sistemos aktyvaciją prabudimų metu. Dėl sumažėjusio deguonies kiekio kraujyje stimuliuojami periferinių arterijų chemoreceptorai, baroreceptorai, didinamas simpatinės nervų sistemos aktyvumas, taip didėja arterinis kraujo spaudimas [12]. Kitas svarbus rizikos veiksnys, kuris skatina tiek vaistams atsparios AH išsivystymą, tiek OMA, yra nutukimas.

OMA gydymas, taikant CPAP ventiliaciją, laikomas patogenetiniu. Pastaraisiais metais daugėja klinikinių tyrimų, kurie nagrinėja gydymo CPAP ventiliacija reikšmę AH kontrolei. Gydymas CPAP ventiliacija slopina simpatinės nervų sistemos aktyvumą, mažina laisvųjų deguonies radikalų gamybą ir kraujagyslių endotelio disfunkciją, sukeltą OMA [10]. Gydymas CPAP ventiliacija turėtų pagerinti ir AKS kontrolę pacientams, kurie serga kartu OMA ir AH. Deja, klinikinių tyrimų duomenys vis dar išlieka prieštaringi. Šio tyrimo tikslas – telefoninės apklausos metu įvertinti sergančiųjų OMA ir vaistams atsparia AH gydymą.

METODIKA

Išanalizuoti visų 2015 m. Kauno klinikų Pulmonologijos klinikos tirtų pacientų, kuriems buvo atlikta polisomnografija, duomenys. Atrinkti pacientai, kuriems buvo diagnozuota vidutinio sunkumo arba sunki OMA (apnėjų ir hipopnėjų indeksas >15/val.), iš anamnezės žinoma, jog serga vaistams atsparia AH ir buvo rekomenduotas gydymas CPAP ventiliacija. Tiriamųjų amžius, lytis, antropometriniai duomenys: kūno masės indeksas (KMI), juosmens ir kaklo apimtis, mieguistumo įvertinimas pagal Epworth skalės rezultatus, polisomnografijos tyrimo metu nustatytas apnėjų ir hipoapnėjų indeksas (AHI), medikamentinis atsparios vaistams AH gydymas, prieš pradėdant taikyti gydymą CPAP ventiliacija, buvo surinkti iš medicininės dokumentacijos. Atlikta atrinktų pacientų telefoninė apklausa apie OMA ir vaistams atsparios AH gydymą.

Duomenų analizė atlikta naudojant statistinės programos paketą „SPSS 17.0“. Dydžiai, pasiskirstę ne pagal normalųjį skirstinį, pateikiami kaip mediana (25 ir 75 procentilės). Neparimetrinių kintamųjų skirtumui tarp dviejų grupių palyginti taikytas Wilkoxsono (*Wilcoxon*) testas. Daugiau nei dviejų nepriklausomų imčių požymių skirtumui palyginti taikytas Kruscall-Wallis testas. Reikšmingumo lygmuo, tikrinant statistines hipotezes, pasirinktas 0,05.

REZULTATAI

Į tyrimą įtraukimo kriterijus atitiko 34 pacientai. Apklausoje dalyvauti sutiko 28 pacientai: 22 vyrai (79 proc.) bei 6 moterys (21 proc.). Iš jų 26 pacientams nustatyta sunki OMA, 2 – vidutinio sunkumo OMA. Tiriamųjų charakteristikos pateikiamos 1 lentelėje.

Visi pacientai (n=28) dėl diagnozuotos vidutinio sunkumo ir sunkios OMA gydymui miego metu naudojo CPAP ventiliaciją mažiausiai 5 val. per naktį (vidutiniškai – 6–8 val.). Vartotų antihipertenzinių vaistų

1 lentelė. Sergančiųjų obstrukcine miego apnėja ir vaistams atsparia arterine hipertenzija charakteristikos

Požymis	Duomenys
Amžius, metai	60 (54–69)
KMI, kg/m ²	41,32 (35,69–47,13)
Liemens apimtis, cm	130 (117–136)
Kaklo apimtis, cm	45 (43–50)
Epworth mieguistumo skalė, balai	9 (5–15,50)
AHI, kvėpavimo įvykiai/val.	70,85 (39,65–85,85)
Antihipertenziniai vaistai, n	4 (3–5)

KMI – kūno masės indeksas; AHI – apnėjų hipopnėjų indeksas; duomenys pateikiami kaip mediana (25 ir 75 procentilės).

2 lentelė. Sergančiųjų obstrukcine miego apnėja ir vaistams atsparia arterine hipertenzija antropometrinių duomenų ir obstrukcinės miego apnėjos sunkumo rodiklių palyginimas

Požymis	Antihipertenzinių vaistų vartojimas nepakito (1 grupė)	Sumažėjo vartojamų antihipertenzinių vaistų dozė (2 grupė)	Sumažėjo vartojamų antihipertenzinių vaistų skaičius (3 grupė)	p
Amžius, metai	64 (52–70)	50 (57–71)	60 (55–68)	0,87
KMI, kg/m ²	37,4 (31,95–46,43)	43,16 (38,34–49,13)	41,96 (36,23–47,34)	0,33
Kaklo apimtis, cm	45 (43–46)*	49 (46–53)*	45 (41–50)	0,15
Liemens apimtis, cm	130 (117–137)	133 (118–148)	131 (121–135)	0,55
AHI, įvykių/val.	39,6 (26–71,15)§	78,15 (37,92–84,85)	85,90 (59,40–94,60)§	0,13
Epworth mieguistumo skalė, balai	6 (5–15,5)	12 (4,5–19,75)	10 (6–14)	0,52

Duomenys pateikiami kaip mediana (25 ir 75 procentilės); Kruskal Wallis testas; * – p<0,05 palyginus 1 ir 2 grupę, § – p<0,05 palyginus 1 ir 3 grupę, reikšmingų skirtumų tarp 2 ir 3 grupių nerasta.

skaičius reikšmingai sumažėjo taikant gydymą CPAP ventilacija (Wilcoxon testas, p=0,001). Tyrimo metu pastebėta, kad devyniems pacientams (32,1 proc.) vaistams atsparios AH gydymas išliko toks pats kaip ir prieš nustatant OMA ir pradėdant gydymą CPAP ventilacija, 19 pacientų (67,9 proc.) AH gydymas per tą laikotarpį buvo pakoreguotas arba sumažinus vartojamų vaistų dozę (n=8), arba nutraukus vieno iš anksčiau vartotų antihipertenzinių vaistų skyrimą (n=11). Siekiant išsiaiškinti, kuo skiriasi pacientai, kuriems buvo pakoreguotas AH gydymas, atliktas tiriamųjų amžiaus, antropometrinių duomenų ir OMA sunkumo rodiklių palyginimas, suskirsčius pacientus į tris grupes pagal antihipertenzinių vaistų vartojimo pokytį (2 lentelė).

DISKUSIJA

Ši telefoninė apklausa parodė, kad sergančiųjų vidutinio sunkumo ir sunkia OMA gydymas CPAP ventilacija gali pagerinti vaistams atsparios AH kontrolę. Tyrimo metu išnagrinėti visų 2015 m. Pulmonologijos klinikos Miego laboratorijoje tirtų pacientų medicininės dokumentacijos duomenys. Bandyta apklausti visus pacientus, atitinkančius vidutinio sunkumo ir sunkios OMA ir vaistams atsparios AH kriterijus, bet šeši pacientai atsisakė dalyvauti apklausoje, taigi atsakomumas siekė 82,4 proc. Buvo vertinamas vartojamų antihipertenzinių vaistų skaičius, jų dozės ir AKS kontrolė prieš pradėdant gydymą CPAP ventilacija ir praėjus maždaug vieneriems metams. Rezultatai parodė, kad 67,9 proc. pacientų (n=19 iš 28) buvo koreguotas antihipertenzinis gydymas sumažinant vaistų dozę arba nutraukiant vieno iš antihipertenzinio vaistų skyrimą, rodo, jog OMA ilgalaikis gydymas CPAP ventilacija turi teigiamą poveikį ir vaistams atsparios AH gydymui bei geresnei jos kontrolei.

Kliniškai įrodyta, kad OMA – vienas iš rizikos veiksnių, sąlygojančių AH atsiradimą ir blogesnius jos

gydymo rezultatus [5, 7, 8]. Atlikta keletas klinikinių tyrimų, kurie vertino gydymo CPAP ventilacija poveikį AKS sergantiesiems OMA. Pastebėta, kad gydymas CPAP ventilacija padeda sumažinti AKS ir dienos, ir nakties metu pacientams, kuriems diagnozuota OMA [10]. Tarptautinės arterinės hipertenzijos gairės rodo, jog net minimalus arterinio kraujo spaudimo sumažėjimas (2–3 mm Hg st. sistolinio AKS) gali turėti didelę klinikinę reikšmę širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizikai ir mirštamumo nuo jų sumažėjimui [9]. Vidutinio AKS sumažėjimas nuo 5 iki 10 proc. AH sergantiems pacientams gali sumažinti infarkto riziką net iki 40 proc. [9]. Iki šiol tik keli klinikiniai tyrimai vertino CPAP ventilacijos reikšmę gydant OMA ir vaistams atsparia AH sergančius pacientus. Pastebėtas kliniškai reikšmingas AKS sumažėjimas, ypač nakties metu ir būtent tiems pacientams, kurie gerai toleravo gydymą CPAP. Pastebėta, jog gydomasis poveikis yra tada, kai gydymas CPAP ventilacija naudojamas ne mažiau kaip 4 val. per naktį [9]. Šiuos rezultatus pagrindė ir iki šiol bene didžiausios imties klinikinis tyrimas HIPARCO [10]. Tai daugiacentris tyrimas, kurio metu į tyrimą įtraukti 194 pacientai, kurie sirgo vaistams atsparia AH ir OMA. Pastebėta, kad, taikant gydymą CPAP ventilacija ir medikamentinį AH gydymą, sumažėjo vidutinis ir diastolinis AKS, lyginant su kontroline grupe, kai buvo skirtas tik medikamentinis AH gydymas.

Šio tyrimo duomenimis, vartojamų antihipertenzinių vaistų skaičius sumažėjo tiems pacientams, kurių AHI buvo didesnis, lyginant su pacientų, kurių vaistams atsparios AH gydymas nepakito arba buvo sumažintos vaistų dozės. KMI ir liemens apimtys skirtumų tiriamųjų, kuriems koreguotas ir nekoreguotas gydymas antihipertenziniais vaistais, nebuvo, nors kaklo apimtis buvo didesnė pacientų, kuriems sumažėjo vartojamų antihipertenzinių vaistų dozė, taikant gydymą CPAP ventilacija. Neturime paaiškinimo, kodėl šie skirtumai išryškėjo, nors literatūroje yra duomenų apie skysčių

Moksliniai darbai

pasiskirstymo organizme svarbą OMA sunkumui, ypač miego metu gulint horizontalioje padėtyje. Nutukimo įtaka OMA ir vaistams atsparios AH išsivystyme jau nagrinėtas ne viename tyrime ir įrodytas patogenetinių mechanizmų persidengimas [11]. Taigi planuojant tolesnius tyrimus, būtina vertinti ir antropometrinių rodiklių dinamiką.

Šiame tyrime tiriamieji teigė, kad gydymą CPAP ventiliacija toleravo gerai ir naudojo daugiau nei 4 val. miego metu. Šio tyrimo trūkumai buvo maža tiriamųjų imtis ir tai, jog ilgalaikis gydymo CPAP ventiliacija poveikis AKS nebuvo vertinamas atliekant 24 val. AKS stebėseną, kaip tą rekomenduoja Amerikos širdies asociacijos gairės [10]. Nebuvo objektyvizuota gydymo CPAP ventiliacija trukmė, nes ji vertinta tik klausiant tiriamųjų, kiek vidutiniškai valandų per naktį naudoja CPAP ventiliaciją. Be to, šioje apklausoje nebuvo jokių kriterijų, kurie padėtų įvertinti CPAP ventiliacijos kokybę. Ši apklausa yra pilotinis tyrimas prieš numatomą prospektyvų tyrimą, kurio metu bus tiriamas gydymo CPAP įtaka sergant sisteminėmis ir plaučių kraujagyslių ligomis. Planuojamo tyrimo metu būtina vertinti CPAP ventiliacijos trukmę ir kokybę pagal CPAP ventiliatorių atminties laikmėnose fiksuojamus duomenis, rodančius ventiliacijos naudojimo trukmę, išliekančius kvėpavimo įvykius bei oro srovės nuotėkius.

IŠVADOS

Sergančiųjų OMA ir vaistams atsparia AH telefoninė apklausa parodė, kad taikant gydymą CPAP ventiliacija ir kartu skiriant antihipertenzinius vaistus, pasiekta geresnė AH kontrolė, tai rodo mažesnių vaistų dozių arba vartojamų antihipertenzinių vaistų skaičiaus poreikis. Vaistams atsparios AH gydymui vartotų vaistų skaičiaus sumažinimas, taikant gydymą CPAP ventiliaciją pastebėtas tiems sergantiesiems OMA, kurių AHI buvo didesnis. Didesnės imties prospektyvieji tyrimai padėtų išsiaiškinti gydymo CPAP ventiliacija naudą sergantiesiems vaistams atsparia AH.

LITERATŪRA

1. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001; 19(12):2271–7.
2. Durjın J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea–hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163(3 Pt 1):685–9.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al.; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003; 42(6):1206–52.
4. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension*. 2011; 57(6):1076–80.
5. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011; 57(5):898–902.
6. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al.; ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007; 25(9):1751–62.
7. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008; 51(6):1403–19.
8. Martknez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somoza M, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310(22):2407–15.
9. Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Sleep Med*. 2012; 8(5):587–96.
10. Dernaika TA, Kinasevitz GT, Tawk MM. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2009; 5(2):103–7.
11. Marcus JA, Pothineni A, Marcus CZ, Bisognano JD. The role of obesity and obstructive sleep apnea in the pathogenesis and treatment of resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2014; 16(1):411.
12. Lozano L, Tovar JL, Sampol G, Romero O, Jurado MJ, Segarra A, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J Hypertens*. 2010; 28(10):2161–8.

Mokslinės tezės

Rūkymo ir laboratorinių tyrimų rezultatų reikšmė prognozuojant skreplių kultūros konversiją sergantiesiems plaučių tuberkulioze

GRETA MUSTEIKIENĖ, SKAIDRIUS MILIAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Tikslas. Nustatyti, kurie veiksniai yra svarbiausi norint prognozuoti skreplių kultūros konversiją po 1 mėn. tiesiogiai stebimo tuberkuliozės (TB) gydymo stacionare.

Metodai. Į tyrimą įtraukti 52 pacientai (40 vyrų ir 12 moterų, amžiaus vidurkis – 46,5 metų), kuriems pirmą kartą nustatyta vaistams jautri plaučių TB. Prieš pradėdant gydymą pacientai buvo apklausti apie rūkymo įpročius, išmatuotas kūno masės indeksas (KMI), atlikti bakteriologiniai TB nustatymo tyrimai (mikroskopija, pasėlis) ir laboratoriniai tyrimai (C reaktyvusis baltymas, vitaminas D, albuminas). Po 1 mėn. gydymo pakartoti bakteriologiniai skreplių tyrimai ir įvertinta, ar įvyko kultūros konversija. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant programą „SPSS 23.0“. Analizei taikytas Mann-Whitney U koeficientas bei šansų santykis. Rezultatai pateikti kaip vidurkis ± standartinis nuokrypis.

Rezultatai. Kultūros konversija po 1 mėn. nustatyta 20 (38,5 proc.) pacientų. Pacientų, patyrusių konversiją, grupė nesiskyrė nuo nepatyrusių konversijos grupės pagal amžių, lytį, KMI ir vitamino D koncentraciją serume ($p > 0,05$). Nustatyta, kad gydymo pradžioje konversijos grupėje buvo mažesnis CRB ($23,9 \pm 7,25$ mg/l) nei kitoje grupėje ($69,2 \pm 11,54$ mg/l), $p = 0,001$; didesnė albumino koncentracija ($38,2 \pm 1,23$ g/l, kitoje grupėje – $33,69 \pm 1,19$ g/l, $p = 0,012$) bei lėtesnis TB mikobakterijų augimas pasėlyje (*M. tuberculosis* vidutiniškai išaugo per $20,2 \pm 2,88$ dienas, o kitoje grupėje – $12,53 \pm 1,35$ dienas, $p = 0,015$). Tiriamieji, kurie rūkė daugiau nei 20 pakmečių turėjo 5,96 karto didesnę riziką konversijai neįvykti, palyginus su tais, kurie rūkė mažiau ($p = 0,045$). Pagrindinis veiksnys, įtakojantis konversiją, buvo rūgščiai atsparių bacilų (RAB) kiekis skrepliuose prieš pradėdant gydymą. Pacientai, kurių skrepliuose rasta 2+ arba daugiau RAB, turėjo 16,25 didesnę riziką nepatirti konversijos, nei tie, kurių skrepliuose RAB rasta mažiau ($p < 0,001$).

Išvados. Didžiausia rizika nepatirti konversijos po 1 mėn. gydymo nustatyta tiems pacientams, kurių skrepliuose prieš gydymą randama daugiausia RAB, ir tiems, kurie rūkė daugiau kaip 20 pakmečių.

Paciento rankų padėties ir kvėpavimo sulaikymo būdo įtaka plaučių arterijų KT angiografijos kokybei

J. SILIŪNAITĖ¹, E. KAVALIŪNAITĖ², A. ADALAITIS², L. VELIČKIENĖ¹, N. PACKEVIČIENĖ¹, G. GUOBYTĖ¹, J. ZAVECKIENĖ¹, A. JANKAUSKAS¹

¹Kauno klinikų Radiologijos klinika, ²LSMU MA Medicinos fakultetas

Įvadas. Diagnozuojant plaučių emboliją KT tyrimu, esminis veiksnys tyrimo kokybei yra pakankama kontrastinės medžiagos koncentracija plaučių arterijose. Plaučių arterijų kontrastavimosi intensyvumą įtakoja daug veiksnių: jodo koncentracija kontrastinėje medžiagoje, paciento kūno masės indeksas, širdies funkcija, paciento rankos, kurioje yra intraveninis kateteris, padėtis, KT aparato techninės charakteristikos. Kvėpavimo sulaikymas įkvėpimo ir iškvėpimo fazėse taip pat gali reikšmingai įtakoti vaizdų kokybę dėl Valsalvos reiškinio. Šio tyrimo tikslas – palyginti pacientų rankų padėties ir kvėpavimo sulaikymo būdo įtaką kontrastinės medžiagos tankiui plaučių arterijoje.

Metodai. Prospektyviojo tyrimo metu 37 pacientams plaučių arterijų KT angiografija atlikta iškvėpimo fazėje,

Moksliniai darbai

ranka, į kurią leidžiama kontrastinė medžiaga, buvo iškelta (tiriamoji grupė). Kontrolinę grupę sudarė 50 pacientų, kuriems KT angiografija atlikta negilaus įkvėpimo metu, ranka, į kurią leidžiama kontrastinė medžiaga, buvo iškelta. Plaučių arterijų KT angiografija atlikta Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Skubiosios pagalbos „GE Light speed 16“ aparatu. Skenavimo parametrai buvo vienodi abiejose grupėse, skenavimo pradžia pasirinkta subjektyviai, pagal kontrasto sekimo plautiniame kamiene duomenis. Tankis plautiniame kamiene, kylančiojoje ir nusileidžiančiojoje aortoje išmatuoti „Cedara I-Reach 4.4“ programa. Statistinė analizė atlikta naudojant neporinį T testą (Windows Excel), duomenys statistiškai reikšmingi, kai $p < 0,05$.

Rezultatai. Vidutinė jodo koncentracija kontrastinėje medžiagoje tiriamojame grupėje ir kontrolinėje grupėje buvo 350 ± 17 mg/ml ir 351 ± 20 mg/ml, suleistos medžiagos kiekis atitinkamai – 93 ± 10 ml ir 98 ± 7 ml. Kontrastuoto kraujo tankis plautiniame kamiene grupėje su kvėpavimo sulaikymu iškvėpime ir iškelta ranka ir kontrolinėje grupėje reikšmingai tarpusavyje nesiskyrė (atitinkamai – 360 ± 129 HV ir 365 ± 126 HV; $p > 0,05$). Kylančiojoje bei nusileidžiančiojoje aortoje kontrastuoto kraujo tankis tarp grupių taip pat reikšmingai nesiskyrė (tiriamojame ir kontrolinėje grupėse atitinkamai – 297 ± 111 HV ir 272 ± 64 HV; $p > 0,05$ bei 270 ± 110 HV ir 240 ± 63 HV; $p > 0,05$).

Išvados. Paciento rankos padėtis ir kvėpavimo sulaikymo būdas kontrastinės medžiagos koncentracijos vidurkio plautiniame kamiene reikšmingos įtakos neturėjo.

Abiejose grupėse nustatyta didelė tankio plautiniame kamiene standartinė deviacija, vadinasi kokybiškas ir diagnostinis KT angiografinis tyrimas yra kompleksinė problema, kurią reikia spręsti atsižvelgiant į visus veiksnius.

Trombocitų skaičius bei neutrofilų ir limfocitų santykis sergant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu

AKVILINA ŽIŪKAITĖ, NERINGA VAGULIENĖ, MARIUS ŽEMAITIS, SKAIDRIUS MILIAUSKAS

Tikslas. Nustatyti sergančiųjų NSLPV, kuriems nustatytos EGFR mutacijos, trombocitų skaičiaus bei neutrofilų ir limfocitų (N/L) santykio reikšmę gydymo eigai.

Metodai. Atlikta retrospektyvioji sergančiųjų lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, kurių navikiniame plaučių audinyje nustatytos EGFR geno mutacijos ir skirtas gydymas EGFR TKI, duomenų analizė. Atsižvelgiant į trombocitų skaičiaus ir N/L santykio medianą, sergantieji suskirstyti į dvi grupes.

Rezultatai. Padidėjęs trombocitų skaičius nustatytas 48,9 proc. (24/49) moterų, 18,7 proc. (3/16) vyrų ($p < 0,05$); 40,0 proc. (6/15) rūkalių, 54,5 proc. (18/33) nerūkančiųjų ($p > 0,05$); 50,0 proc. (23/46) adenokarcinomos ir 50,0 proc. (1/2) didelių ląstelių karcinomos plaučių vėžio histologiniam tipui ($p > 0,05$). Padidėjęs N/L santykis nustatytas 54,5 proc. (18/33) moterų, 43,7 proc. (7/16) vyrų ($p > 0,05$); 60,0 proc. (9/15) rūkalių, 100,0 proc. (1/1) buvusių rūkalių, 45,5 proc. (15/33) nerūkančiųjų ($p > 0,05$); 47,8 proc. (22/46) adenokarcinomos ir 100,0 proc. (2/2) didelių ląstelių karcinomos plaučių vėžio histologiniam tipui ($p > 0,05$). Sergantiesiems NSLPV, kuriems nustatytas padidėjęs trombocitų skaičius, bendrasis atsakas į gydymą buvo 48,3 proc. (14/29), stabili ligos eiga – 50,0 proc. (9/18), ligos progresavimas – 50,0 proc. (1/2) ($p > 0,05$), o sergantiesiems NSLPV, kuriems nustatytas padidėjęs N/L santykis, bendrasis atsakas į gydymą buvo 44,8 proc. (13/29), stabili ligos eiga – 55,5 proc. (10/18), ligos progresavimas – 100,0 proc. (2/2) ($p > 0,05$).

Sergantiesiems NSLPV, kuriems trombocitų skaičius ir N/L santykis yra padidėjęs, gyvenimo be ligos progresavimo trukmė nustatyta reikšmingai trumpesnė palyginus su sergančiaisiais NSLPV, kuriems šie rodikliai nepadidėję (1 lentelė).

Išvados. Pacientams, kuriems yra padidėjęs trombocitų skaičius ir N/L santykis, nustatytas reikšmingai trumpesnis laikotarpis iki ligos progresavimo nei pacientams, kuriems šie rodikliai nepadidėję.

1 lentelė. Gyvenimo be ligos progresavimo trukmė

Tiriamųjų grupės	Gyvenimo be ligos progresavimo trukmės mediana	95 proc. PI	p
Trombocitų skaičius padidėjęs	10,90	6,90–14,90	<0,05
Trombocitų skaičius nepadidėjęs	15,37	13,16–17,50	
N/L padidėjęs	10,90	7,07–14,73	<0,05
N/L nepadidėjęs	15,37	13,24–17,50	

Integrinai – molekulės atsakingos už eozinofilų ir bronchų lygiųjų raumenų ląstelių tarpusavio sąveiką sergant astma

ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS¹, IEVA JANULAITYTĖ¹, DEIMANTĖ HOPPENOT²,
VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ², KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}

¹LSMU MA Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorija, ²LSMU MA Pulmonologijos klinika

Įvadas. Eozinofilai prisitvirtina prie bronchų lygiųjų raumenų ląstelių adhezijos principu dėl paviršiaus integrinų sąveikos su adhezijos molekulėmis. Mes manome, kad eozinofilų prisitvirtinimas prie bronchų lygiųjų raumenų ląstelių gali prisidėti prie kvėpavimo takų remodeliacijos vystymosi dėl gausesnės bronchų lygiųjų raumenų ląstelių išskiriamų tarpląstelinio matrikso baltymų gamybos bei intensyvesnės jų proliferacijos sergant astma.

Tikslas. Ištirti integrinų reikšmę eozinofilų ir bronchų lygiųjų raumenų ląstelių sąveikoje sergant astma.

Metodai. Tyrime buvo sudaromos individualios sudėtinės kultūros tarp linijinių bronchų lygiųjų raumenų ląstelių bei išskirtų eozinofilų iš 22 sergančiųjų astma bei 17 kontrolinės grupės asmenų kraujo. Eozinofilų adhezija buvo vertinama matuojant eozinofilų peroksidazės aktyvumą *in vitro*; TGF- β_1 , WNT-5a, fibronektino, kolageno bei $\alpha M\beta_2$ ir $\alpha_4\beta_1$ integrinų genų raiškos vertintos pritaikant tikrojo laiko polimerazinės grandininės reakcijos analizę; bronchų lygiųjų raumenų ląstelių proliferacija matuota naudojant Alamaro mėlio reagentą; eozinofilų integrinai blokuoti Arg-Gly-Asp-Ser (RGDS) peptide.

Rezultatai. Sergančiųjų astma eozinofilai pasižymi patikimai labiau išreikštais $\alpha_4\beta_1$ ir $\alpha M\beta_2$ integriniais bei stabilesne adhezija prie bronchų lygiųjų raumenų ląstelių. Taip pat sergančiųjų astma eozinofilai turėjo didesnę įtaką fibronektino, kolageno, TGF- β_1 , WNT-5a genų raiškai bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse bei šių ląstelių proliferacijai, lyginant su sveikų asmenų eozinofilų poveikiu. Integrinų aktyviojo centro blokavimas RGDS peptidu patikimai sumažino sergančiųjų astma eozinofilų adheziją prie bronchų lygiųjų raumenų ląstelių bei jų poveikį TGF- β_1 , WNT-5a, tarpląstelinio matrikso baltymų genų raiškai bei bronchų lygiųjų raumenų ląstelių proliferacijai. Sveikų asmenų eozinofilų integrinų blokavimas turėjo silpnesnį poveikį lyginant su eozinofilais, išskirtais iš sergančiųjų astma periferinio kraujo.

Išvados. Sergant astma pakinta eozinofilų sąveikos su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis intensyvumas ir taip sutrikdoma tarpląstelinio matrikso baltymų gamyba bei bronchų lygiųjų raumenų ląstelių proliferacija.

In vivo aktyvinti eozinofilai skatina tarpląstelinio matrikso baltymų – kolageno ir fibronektino genų raišką bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse sergant alergine astma

IEVA JANULAITYTĖ¹, ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS¹, DEIMANTĖ HOPPENOT²,
KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}

¹LSMU MA MF Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorija,

²LSMU MA MF Pulmonologijos klinika

Alerginė astma (AA) sergančiųjų kraujo eozinofilai adhezuodami prie bronchų lygiųjų raumenų ląstelių aktyvina tarpląstelinio matrikso baltymų gamybą (Januškevičius ir kt., 2016), kuri lemia kvėpavimo takų remodeliaciją.

Tikslas. Ištirti *in vivo* aktyvintų eozinofilų poveikį bei įvertinti tarpląstelinio matrikso baltymų – kolageno ir fibronektino genų raišką bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse sergant alergine astma.

Metodai. Ištirti 9 sergantieji AA ir 10 sveikų asmenų (SA). Eozinofilai buvo *in vivo* aktyvuojami atliekant bronchų provokacinį mėginį su *D. pteronyssinus* alergenu. Kraujo tiriamiesiems buvo imama prieš ir 24 val. po bronchų provokacinio mėginio specifiniu alergenu. Eozinofilai išskirti naudojant aukšto tankio gradiento centrifugavimą ir magnetinę separaciją bei sudaromos sudėtinės kultūros su linijinėmis bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis. Eozinofilų adhezija vertinta praėjus 30–240 min. nuo sudėtinės kultūros sudarymo matuojant

Moksliniai darbai

eozinofilų peroksidazės aktyvumą. Kolageno ir fibronektino genų raiška nustatyta atliekant realaus laiko PGR analizę praėjus 24 val. po sudėtinių kultūrų sudarymo.

Rezultatai. Prieš bronchų provokacinį mėginį specifiniu alergenu eozinofilų adhezija prie bronchų lygiųjų raumenų ląstelių buvo reikšmingai intensyvesnė AA grupėje lyginant su SA. Praėjus 24 val. po bronchų provokacinio mėginio AA grupės kraujo eozinofilų adhezija tapo intensyvesnė lyginant su adhezija prieš provokacinį mėginį. Sveikų asmenų grupėje eozinofilų adhezijos pokyčių nepastebėta. Taip pat nustatėme, kad prieš bronchų provokaciją kolageno ir fibronektino genų raiška bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse po sudėtinės kultūros sudarymo su AA eozinofilais buvo intensyvesnė lyginant su SA. Po bronchų provokacinio mėginio kolageno ir fibronektino genų raiška bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse suintensyvėjo lyginant su pradiniais AA rezultatais, kai po bronchų provokacijos SA eozinofilai bronchų lygiųjų raumenų ląstelių tiriamų genų raiškai įtakos neturėjo.

Išvados. *In vivo* aktyvinti eozinofilai pasižymi intensyvesne adhezija prie bronchų lygiųjų raumenų ląstelių, o tai galimai lemia padidėjusią tarpląstelinio matriksio baltymų – kolageno ir fibronektino genų raišką jose lyginant su neaktyviais eozinofilais sergant alergine astma. Galima daryti prielaidą, kad alergeno provokuojami astmos epizodai skatina kvėpavimo takų remodeliacijos procesą.

Plaučių tuberkuloze sergančių pacientų rentgeno vaizduose matomų požymių sąsajos su laboratorinių tyrimų rezultatais

AKVILĖ KABLYTĖ¹, SIMAS GIEDRYS¹, JURGITA ZAVECKIENĖ², GRETA MUSTEIKIENĖ³, SKAIDRIUS MILIAUSKAS³

¹LSMU MA Medicinos fakultetas, ²LSMU MA Radiologijos klinika, ³LSMU MA Pulmonologijos klinika

Tikslas. Įvertinti sergančiųjų plaučių tuberkuloze s rentgeno nuotraukose matomų požymių pasireiškimo priklausomybę nuo laboratorinių tyrimų rezultatų.

Metodika. Tirti 72 pacientai, kurie Romainių tuberkuliozės ligoninėje gydyti dėl bakteriologiškai patvirtintos, pirmą kartą nustatytos plaučių tuberkuliozės. Analizuotos krūtinės ląstos rentgenogramos: įvertintas didelių (>4 cm), mažų (<4 cm) židinių, konsolidacijos bei irimo buvimas. Iš ligos istorijų surinkti šie duomenys: C reaktyviojo baltymo (CRB) ir albumino koncentracija prieš gydymą. Atsižvelgiant į skreplių mikroskopijos rezultatus, pacientai suskirstyti į dvi grupes: kai gydymo pradžioje rūgščiai atsparių bacilų skrepliuose rasta – RAB (+), kai nerasta – RAB (-). Statistinė analizė atlikta naudojantis „SPSS v24.0“. Taikytas *Mann-Whitney U* kriterijus bei chi kvadrato (χ^2) testas. Duomenys statistiškai reikšmingi, kai $p < 0,05$.

Rezultatai. Palyginus abi grupes, nustatyta, kad pacientams, kurių skrepliuose rasta RAB, dažniau nustatytas irimas plaučiuose (71,2 proc. lyginant su 30,8 proc., kai RAB nerasta) bei įvairaus dydžio židiniai: maži – 88,1 proc. (lyginant su 53,8 proc.), dideli – 100 proc. (lyginant su 84,6 proc.), $p < 0,05$.

Plaučių audinio irimas nustatytas 63,9 proc. pacientų, iš kurių abiejuose plaučiuose – 32,61 proc. konsolidacija nustatyta 79,2 proc. Dideli židiniai buvo rasti 97,2 proc. pacientų, maži – 81,9 proc. pacientų.

Didesnė CRB ir mažesnė albumino koncentracija kraujyje nustatyta tiems pacientams, kurių rentgenogramose aptiktas irimas, konsolidacija arba maži židiniai plaučiuose ($p < 0,05$).

CRB ir albumino koncentracija nuo didelių židinių radimo rentgenogramose nepriklausė.

Išvados:

1. Pacientams, kuriems nustatomos rūgščiai atsparios lazdelės skrepliuose, krūtinės ląstos rentgenogramose dažniau aptinkami židiniai ir irimas.
2. Rentgenogramose nustačius plaučių audinio irimą, konsolidaciją ir mažus židinius, randamos didesnės CRB bei mažesnės albumino koncentracijos.

Sergančiųjų astma ir besiskundžiančių lėtiniu kosuliu gyvenimo kokybės bei kosulio hiperjautrumo sindromo vertinimas

RŪTA ŠEDLECKAITĖ², IEVA MERKYTĖ², KRISTINA BIEKŠIENĖ²

¹LSMU MA Medicinos fakultetas, ²LSMU MA Pulmonologijos klinika

Tyrimo tikslas. Įvertinti pacientų, sergančių astma ir besiskundžiančių lėtiniu kosuliu, gyvenimo kokybę ir kosulio hiperjautrumo sindromą.

Tyrimo metodai. 2016–2017 m. Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje apklausti 103 pacientai, sergantys astma ir besiskundžiantys lėtiniu kosuliu. Astma pacientams buvo naujai diagnozuota, o lėtiniu kosuliu laikytas kosulys, išliekantis ilgiau nei 8 savaites. Tyrimui atlikti pasirinktas anoniminės apklausos metodas. Pacientams pateikti du lietuvių kalba validuoti klausimynai. Gyvenimo kokybė vertinta naudojant Gyvenimo kokybės klausimyną, skirtą pacientams, besiskundžiantiems lėtiniu kosuliu ir Vizualine analogine skale (VAS), o kosulio hiperjautrumo sindromas vertintas Hullo kosulio hiperjautrumo klausimynu. Gyvenimo kokybės klausimyną sudaro 19 klausimų, kurie suskirstyti į tris sritis: fizinę, psichologinę ir socialinę. Klausimyno atsakymai vertinami nuo 1 iki 7 balų. Didesnis balų skaičius rodo geresnę gyvenimo kokybę. Hullo kosulio hiperjautrumo klausimyną sudaro 14 klausimų, kurie vertinami nuo 1 iki 5 balų. Surinkus 13 balų ir daugiau, vertinama, jog pacientas turi kosulio hiperjautrumo sindromą. Kosulio intensyvumas vertintas VAS.

Aprašomoji ir lyginamoji statistinė duomenų analizė atlikta naudojant statistinį paketą „SPSS Statistics 17.0“.

Rezultatai. Tiriamųjų amžiaus vidurkis – 49,5±13,8 metų, moterų sudarė 56,1 proc. (n=58). Vidutinė kosulio trukmė – 30,2±17,8 savaitės. Rūkalių buvo 34,5 proc. (n=35), o metusių rūkyti – 15,2 proc. (n=16).

Pacientai nurodė, jog lėtinis kosulys stipriai veikia jų gyvenimo kokybę (VAS 54,6±21,3). Taip pat pacientai nurodė, kad juos vargina intensyvus kosulys (VAS 63,4±24,2). Sergančiųjų astma ir besiskundžiančių lėtiniu kosuliu labiausiai sutrinka psichologinė gyvenimo kokybė (3,7±1,3), mažiausiai – fizinė (4,6±1,2). Pacientus labiausiai vargina: negalėjimas sulaukyti kosulio (4,6±1,3), sumažėjusi energija (4,3±1,2), dirbti trukdantis kosulys (4,0±1,1), baimė jog kosulys gali reikšti sunkios ligos požymius (3,8±0,9), kosulio įkyrėjimas (3,7±0,8). Dauguma tiriamųjų turi kosulio hiperjautrumo sindromą (57,3 proc.). Pacientus labiausiai vargina spaudimas krūtinės ląstoje arba švokštimas kosint (1,8±0,6), kosulys, kylantis kalbant (1,7±0,5), atsikrenkštimas (1,6±0,5), gerklės perštėjimas arba kąsnio pojūtis gerklėje (1,6±0,5), kosulys daugiau būdravimo metu nei užmigus (1,5±0,4).

Išvados. Lėtinis kosulys blogina sergančiųjų astma ir besiskundžiančių lėtiniu kosuliu gyvenimo kokybę. Labiausiai sutrinka psichologinė gyvenimo kokybė.

Dauguma sergančiųjų astma ir besiskundžiančių lėtiniu kosuliu turi kosulio hiperjautrumo sindromą.

Biocheminių kraujo rodiklių padidėjimo bei kliniškai išreikštos anemijos dažnis plaučių tuberkuliozės gydymo metu ir jų įtaka gydymo baigtims

IEVA GAUDIEŠIŪTĖ¹, GRETA MUSTEIKIENĖ², SKAIDRIUS MILIAUSKAS²

¹LSMU MA Medicinos fakultetas, ²LSMU MA Pulmonologijos klinika

Tikslas. Nustatyti kepenų fermentų, inkstų funkcijos sutrikimo, hiperurikemijos, kliniškai išreikštos anemijos dažnį, gydant vaistams jautrią plaučių tuberkuliozę (TB) bei galimą šių rodiklių įtaką gydymo baigtims, taip pat kepenų fermentų padidėjimo dažnį skirtingose amžiaus grupėse bei priklausomai nuo alkoholio suvartojimo.

Metodika. Analizuotos visų pacientų, 2015 m. gydytų dėl vaistams jautrios plaučių TB Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų filiale Romainių tuberkuliozės ligoninėje, ligos istorijos. Statistinė analizė atlikta naudojant „SPSS 20.0“, grupių palyginimui taikytas Chi kvadrato testas. Duomenys statistiškai reikšmingi, kai $p < 0,05$.

Rezultatai. 214 pacientų gydyti dėl vaistams jautrios TB. 89 iš jų nustatytas kepenų fermentų kiekio padidėjimas serume, 65 (30,4 proc.) išsivystė gydymo metu ir vertintas kaip sąlygotas vaistų. 26 pacientams padidėjo alanininės aminotransferazės (ALT), 32 – asparagininės aminotransferazės (AST), 50 – gama-glutamil transpeptidazės (GGT) kiekis. Dažniausiai nustatytas bent vieno fermento padidėjimas iki trijų kartų daugiau nei viršutinė normos riba (78,5 proc.), daugiau nei 5 kartus – 10,8 proc. Padidėjimo dažnis dviejose amžiaus grupėse (iki 50 metų (47,2 proc.) ir vyresnių (52,8 proc.)) nesiskyrė. 7 pacientams (3,3 proc.) nustatyta hiperurikemija; 9 (4,2 proc.) – naujai atsiradęs inkstų funkcijos sutrikimas; 68 (31,8 proc.) – kliniškai išreikšta anemija. AST kiekio padidėjimas ir anemija dažniau nustatyta pacientams, kurie vartojo alkoholį ($p < 0,05$). 83,2 proc. gydytų pacientų pasveiko, 11,7 proc. – mirė. Nustatytas letalios gydymo baigties ryšys su kliniškai išreikšta anemija ($p < 0,01$). Dažniau pasveiko pacientai, kurių kepenų fermentų rodmenys padidėjo iki 5 kartų, lyginant su viršutine normos riba; daugiau mirė tiriamųjų, kurių kepenų fermentų kiekis buvo padidėjęs > 5 kartų nei viršutinė normos riba ($p = 0,035$).

Išvados:

1. Kepenų fermentų kiekio serume padidėjimas – vienas iš dažniausių šalutinių TB gydymo poveikių. Hiperurikemija ir inkstų funkcijos rodmenų padidėjimas pasireiškė rečiau.
2. Beveik trečdaliui tiriamųjų nustatyta kliniškai reikšminga anemija.
3. Kepenų fermentų padidėjimas daugiau nei 5 kartus, lyginant su viršutine normos riba, bei anemija gali turėti sąsają su letalia gydymo baigtimi.
4. Hepatotoksinis vaistų poveikis vienodai dažnai pasireiškė abiejose amžiaus grupėse, bet dažniau asmenims, kurie gausiai vartojo alkoholį.

Kraujo eozinofilų skaičiaus sąsajos su bronchų reaktyvumu sergant alergine astma

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ¹, DEIMANTĖ HOPPENOT², KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}
¹LSMU MA Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorija, ²LSMU MA Pulmonologijos klinika

Įvadas. Alerginės astmos patogenezėje svarbiausi eozinofilai, kurie sukelia kvėpavimo takų uždegimą, pasireiškiantį padidėjusiu bronchų reaktyvumu. Deja, iki šiol nepakankamai ištirtos kraujo eozinofilų skaičiaus sąsajos su specifiniu ir nespecifiniu bronchų hiperreaktyvumu.

Tikslas. Įvertinti sergančiųjų alergine astma kraujo eozinofilų skaičiaus sąsajas su specifiniu ir nespecifiniu bronchų hiperreaktyvumu.

Metodika. Ištirti šeši alergine astma sergantys asmenys, kurių plaučių funkcija buvo normali, kliniškai astmos simptomai pasireiškė ne trumpiau kaip vienerius metus, per paskutinį mėnesį iki tyrimo nebuvo astmos paūmėjimui būdingų simptomų, pacientai nevartojo įkvėpiamųjų gliukokortikoidų. Visiems tiriamiesiems atlikti bronchų provokaciniai mėginiai su metacholinu ir *Dermatofagoides pteronyssinus* alergenu, įvertintas eozinofilų skaičius kraujyje prieš ir po bronchų provokacinio mėginio su alergenu. Gauti duomenys apdoroti statistine programa „SPSS 21.0“.

Rezultatai. Tiriamųjų amžiaus vidurkis – 35,7±9,9 metų, vidutinis kraujo eozinofilų skaičius prieš provokacinį mėginį specifiniu alergenu – 0,38±0,20 × 10⁹/l, po provokacinio mėginio – 0,53±0,21 × 10⁹/l, eozinofilų skaičiaus skirtumas – 0,17±0,14 × 10⁹/l. Nustatyta vidutinė metacholino dozė, kuri sukėlė FEV1 sumažėjimą 20 proc. (PD_{20M}) – 0,10±0,09 mg, vidutinė alergeno dozė, kuri sukėlė FEV1 sumažėjimą 20 proc. (PD_{20A}) – 17,5±13,0 IR/ml. Sąsajos tarp prieš ir po bronchų provokacinio mėginio su alergenu kraujyje esančių eozinofilų skaičiaus, jų skirtumo ir PD_{20M} bei PD_{20A} pateikiamos lentelėje.

	PD _{20M} , mg	p vertė	PD _{20A} , IR/ml	p vertė
Eozinofilų skaičius kraujyje prieš provokacinį mėginį specifiniu alergenu (×10 ⁹ /l)	R = -0,739	NR (0,094)	R = 0,736	NR (0,096)
Eozinofilų skaičius kraujyje provokacinį mėginį specifiniu alergenu (×10 ⁹ /l)	R = 0,842	0,035	R = 0,918	0,001
Eozinofilų skaičiaus skirtumas kraujyje (×10 ⁹ /l)	R = -0,328	NR	R = 0,123	NR

R – koreliacijos koeficientas, NR – nereikšminga.

Išvados. Nustatytos stiprios sąsajos tarp eozinofilų skaičiaus kraujyje po bronchų provokacinio mėginio *Dermatophagoides pteronyssinus* alergenu ir specifinio bei nespecifinio bronchų reaktyvumo (PD_{20M}, PD_{20A}). Taigi eozinofilų skaičius kraujyje po bronchų provokacinio mėginio specifiniu alergenu gali būti reikšmingas alerginės astmos klinikinis prognostinis rodmuo.

Didelių dozių beklometazono dipropionato ir formoterolio fumarato itin smulkių dalelių fiksuotos dozės derinys astmai gydyti

HIGH-DOSE FOSTER BECLOMETASONE DIPROPIONATE/FORMOTEROL FUMARATE IN FIXED-DOSE COMBINATION FOR THE TREATMENT OF ASTHMA

MONIKA JAŠINSKAITĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Department of Pulmonology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences

Santrauka. Lietuvos mokslo institucijų, sveikatos priežiūros specialistų, vaistų kūrėjų bendradarbiavimas su ligoniais tampa vis glaudesnis, todėl ir gaminami vaistai tampa vis veiksmingesni bei saugesni. Itin smulkių dalelių beklometazono dipropionato ir formoterolio fumarato (BDP/Form) 200/6 µg sudėtis sukurta, siekiant sustiprinti gydymą įkvepiamaisiais gliukokortikoidais, nedidinant bronchodilatatoriaus dozės pacientams, kuriems astma netinkamai kontroliuojama vartojant ankstesnį gydymą. Atliktas tyrimas padėjo įvertinti poveikį astmos kontrolei kaip statistiškai reikšmingą (Foster 200/6 palyginus su monoterapija BDP). Apibendrinus duomenis, galima teigti, kad BDP/Form 200/6 µg pagerina plaučių funkciją ir teigiamai veikia simptomus, padeda kontroliuoti astmą. Todėl BDP/Form 200/6 µg gali būti laikomas veiksmingu ir saugiu vaistu tiems astma sergantiems pacientams, kuriems astma netinkamai kontroliuojama skiriant didelę dozę įkvepiamųjų gliukokortikoidų arba vidutinę dozę įkvepiamojo gliukokortikoido su ilgo veikimo β₂-agonistu.

Reikšminiai žodžiai: astma, beklometazono dipropionato ir formoterolio fumaratas, itin smulkios dalelės, įkvepiamieji gliukokortikoidai, ilgo veikimo įkvepiamieji β₂-agonistai.

Summary. The high-strength formulation of extrafine beclometasone dipropionate/formoterol fumarate (BDP/Form) 200/6 µg has been developed to step up inhaled corticosteroid treatment, without increasing the dose of the bronchodilator, in patients who are not controlled with previous therapies. Two clinical studies have evaluated efficacy of high-strength BDP/Form as compared with another high-dose fixed combination and BDP monotherapy. Overall, data show that BDP/Form 200/6 µg improves lung function and has beneficial effects on symptoms, use of rescue medication and asthma control, with an acceptable safety profile comparable with that of high-dose fluticasone propionate/salmeterol. Therefore, BDP/Form 200/6 µg could be considered as an effective and safe treatment for patients with asthma who are not adequately controlled with high doses of inhaled corticosteroid monotherapy or medium doses of inhaled corticosteroid/long-acting β₂-agonist combinations.

Key words: asthma, beclometasone dipropionate/formoterol fumarate, inhaled corticosteroid, extrafine, long-acting β₂-agonist.

Astma yra lėtinė kvėpavimo takų liga, kurios paplitimo ir sergamumo rodikliai pastaraisiais metais pastebimai didėja daugelyje ekonomiškai stiprių šalių, taip pat ir Lietuvoje. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, astma serga maždaug 300 mln. žmonių (apie 4,4 proc. bendrosios populiacijos). Sveikatos priežiūros specialistų ir ligonių bendradarbiavimo dėka galima efektyviai ir saugiai gydyti astmą ir žymiai pagerinti sergančiųjų gyvenimo kokybę. Spartėjant technologijų plėtrai ir jų pritaikymui visose srityse, informacijos sklaidai, medicinos atstovų, vaistų kūrėjų bendradarbiavimas su pacientais tampa vis glaudesnis,

todėl ir progresas, tobulinant pažangiausias gydymo priemones, tame tarpe ir astmos srityje, taip pat įgauna vis didesnę pagreitį.

ASTMOS GYDYMO SAVITUMAI

Pasaulinės astmos iniciatyva (*The Global Initiative for Asthma – GINA*) rekomenduoja astmos gydymą koreguoti atsižvelgiant į ligos simptomus dieną ir naktį, fizinio aktyvumo ribojimą, skubiosios pagalbos vaistų vartojimą ir plaučių funkcijos sutrikimus (Reddel ir Levy, 2015). Gydant astmą siekiama šių tikslų: pasiekti ir palaikyti simptomų kontrolę; apsaugoti nuo astmos

Farmakoterapija

1 lentelė. Mažos, vidutinės ir didelės IGK dienos dozės suaugusiems ir vyresniems nei 12 metų vaikams

Vaistas	Maža dozė (µg/d)	Vidutinė dozė (µg/d)	Didelė dozė (µg/d)
Beklometazono dipropionatas HFA	100–200	> 200–400	> 400
Budezonidas DPI	200–400	> 400–800	> 800
Ciklezonidas HFA	80–160	> 160–320	> 320
Flutikazono propionatas DPI, HFA	100–250	> 250–500	> 500
Flutikazono furoatas, DPI	100	–	200
Mometazono furoatas	110–220	> 220–440	> 440

HFA – dozuoto aerozolio inhaliatorius su hidrofluoralkanu, DPI – dozuotų miltelių inhaliatorius. Tai yra numatomo klinikinio įkvepiamųjų gliukokortikoidų palyginamumo, bet ne ekvivalentiškumo lentelė. Kategorijos „maža“, „vidutinė“ ir „didelė“ dozės pagrįstos paskelbta informacija ir turimais tyrimais, įskaitant tiesioginių palyginimų, rezultatais.

paūmėjimų; užtikrinti normalią kasdienę veiklą ir fizinį aktyvumą; išlaikyti plaučių funkciją kuo artimesnę normai ir išvengti stabilios bronchų obstrukcijos; sumažinti arba išvengti šalutinio vaistų poveikio; apsaugoti nuo astmos sąlygojamos mirties. Parenkant vaistus ilgalaikiam astmos gydymui, būtina atsižvelgti į šias sąlygas: vaistų veiksmingumą ir saugumą (įvertinamas individualiai, pagal ligos sunkumą, fenotipą, gretutines ligas), paciento gebėjimą tinkamai įkvėpti vaistus po apmokymo; paciento nusiteikimą, susijusį su skirtu gydymo režimo vykdymu (inhaliatorių kiekis, tipas, vaistų vartojimo dažnis ir kt.); rekomenduojamo gydymo prieinamumą ir kainą (Sakalauskas, ats. red., 2015).

GINA rekomenduoja penkių pakopų medikamentinį gydymą, atsižvelgiant į paciento esamą būklę kontroliuojant astmą ir farmakologinį gydymą: trumpalaikis gydymas įkvepiamuoju trumpo veikimo β_2 -adrenoreceptorių agonistu (TVBA) (1 pakopa); nuolatinis gydymas su mažų dozių įkvepiamuoju gliukokortikoidu (IGK) (2 pakopa); po to pridendant ilgo veikimo β_2 -adrenoreceptoriaus agonistą (IVBA) (3 pakopa). Toliau didinant IGK dozę (vidutinės–didelės dozės), susietą su IVBA, (4 pakopa) ir galiausiai skiriant vieną arba kelis pridedamuosius vaistus (5 pakopa). Gydymo tikslas – vertinant atsaką į gydymą, pasiekti mažiausią kontroliuojamojo vaisto (įkvepiamojo gliukokortikoido) dozę, leidžiančią kontroliuoti astmos simptomus, minimalizuojant rizikos veiksnius, vaistų nepageidaujamą poveikį. Įvertinus atsaką į skirtą gydymą ir konstatavus nepakankamą atsaką, atsižvelgus į galimai pašalinamas priežastis ir jas koregavus, kiekvieno vizito metu priimamas sprendimas dėl tolesnės gydymo taktikos: tęsti to paties intensyvumo (pakopos) gydymą, stiprinti jį (kilti pakopa aukšty) ar silpninti (leisti pakopa žemyn). 1 lentelėje pateikiamos palyginamosios įkvepiamųjų gliukokortikoidų paros dozės suaugusiems ir vyresniems nei 12 metų vaikams pagal GINA.

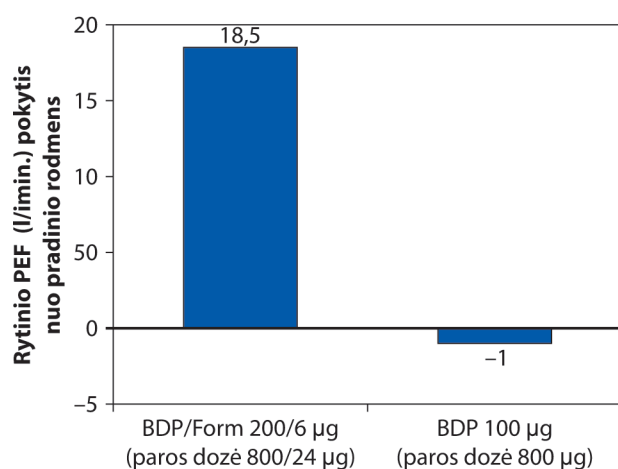
Rinkoje jau ne vienerius metus yra beklometazono dipropionato ir formoterolio derinys (Foster 100/6 µg

dozuoto aerozolio tipo inhaliatoriuje (angl. *Pressurized metered dose*, pMDI), kuris skirtas reguliariam astmos gydymui, taikant vieną arba dvi inhaliacijas du kartus per dieną, o pagal GINA klasifikaciją suteikia mažą ar vidutinę IGK paros dozę. Egzistuoja galimybė pasirinktinai taikyti dvi gydymo schemas: reguliariai vartojamas palaikomajam gydymui bei reguliariai palaikomajam gydymui ir pagal poreikį, jei atsiranda astmos simptomų. Foster 100/6 µg veiksmingumas ir saugumas įrodytas klinikiniais tyrimais (Huchon ir kt., 2009; Papi ir kt., 2007a, 2007b), o jo veiksmingumas patvirtintas realiose gyvenimo sąlygose (Kuna ir kt., 2015; Müller ir kt., 2011; Allegra ir kt., 2012; Terzano ir kt., 2012). BDP/Form 200/6 µg derinys, kuris vartojamas po dvi inhaliacijas du kartus per dieną, skirtas aukštesnei astmos gydymo pakopai. Kaip ir itin smulkių dalelių Foster 100/6 µg, didesnio stiprumo Foster 200/6 µg sudaro ypač smulkių dalelių aerozolį, kurio vidutinis dalelių aerodinaminis diametras (angl. MMAD, *mass median aerodynamic diameter*) yra <2 mikrometrų ir abiejų vaisto sudėtinių dalių dalelės yra panašaus dydžio. Itin smulkių dalelių aerozolis užtikrina didelį ir tolygų vaisto nusėdimą plaučiuose tiek stambiuosiuose, tiek smulkiuosiuose kvėpavimo takuose nepriklausomai nuo patofiziologinių sąlygų (De Backer ir kt., 2010; Scichilone ir kt., 2014).

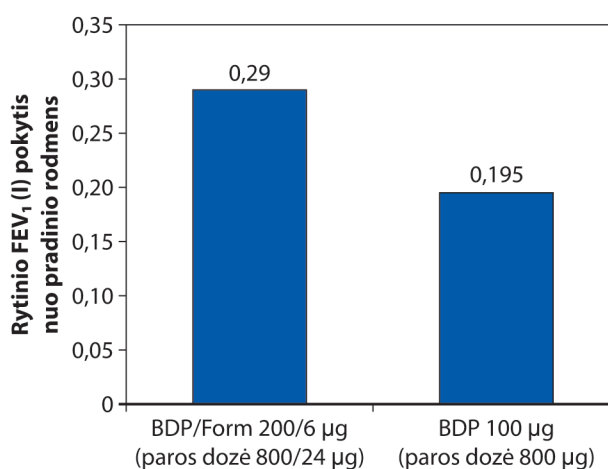
Šiame straipsnyje apžvelgiamas 2016 m. M. Corradi su kolegomis atliktas klinikinis tyrimas NCT01577082 (FORCE), kuris buvo pasirinktas siekiant palyginti itin smulkių dalelių BDP/Form (beklometazono dipropionato ir formoterolio sudėtinis vaistas Foster) 200/6 µg (dvi inhaliacijos du kartus per parą) veiksmingumą ir saugumą su monoterapija didelių dozių BDP (stambių dalelių BDP 2000 µg arba itin smulkių dalelių BDP 800 µg per parą).

VEIKSMINGUMO REZULTATAI

Tarptautiniame, multicentriniame, randomizuotame, dvigubai aklame, dviejų paralelinių grupių tyrime dviejų savaitių įtraukimo į tyrimą periodu visi pacientai vartojo



A. Pakoreguotas vidutinis skirtumas tarp BDP/form ir BDP 18,53 (95 proc. PI: 10,33–26,73; $p < 0,001$)



B. Pakoreguotas vidutinis skirtumas tarp BDP/form ir BDP 0,087 (95 proc. PI: 0,016–0,157; $p < 0,05$)

1 pav. Pokyčio skirtumas, lyginant su baziniu, vertinant plaučių funkcijos duomenis FORCE tyrime: A – rytinis PEF; B – FEV₁ (Post-hoc analizė apėmė grįžtamumą patikros metu) (duomenys išreikšti standartiniu nuokrypiu).

2 lentelė. Su astma susijusių parametru vertinimas vartojant BDP/Form FORCE tyrimo metu

Tyrimo parametrai	Pradinė reikšmė (SN ^{**})	Viso gydymo laikotarpio reikšmė (SN)	Bazinis pokytis	p vertė lyginat su baziniu rodikliu
Vaistiniai preparatai skubiajai pagalbai (įpurškimai per dieną)	2,67 (2,72)	1,39 (1,60)	-48 proc.	<0,001
Dienų skaičius be pirmosios pagalbos vaistų vartojimo	32,95 (37,36)	54,46 (39,74)	+65 proc.	<0,001
Dienos be astmos simptomų (proc.)	5,18 (16,08)	15,31 (27,97)	3 kartus daugiau	<0,001
Dienos, kai astma kontroliuojama (proc.)	4,64 (14,93)	14,98 (27,62)	3 kartus daugiau	<0,001
Vertinimas balais pagal ACQ*	2,12 (0,63)	1,49 (0,74)	-0,69 balai (MKSS = 0,5 balo)	<0,001

ACQ* – Astmos kontrolės klausimynas; BDP/Form – beklometazono dipropionatas ir formoterolio fumaratas; MKSS – minimalus, kliniškai svarbus skirtumas; SN^{**} – standartinis nuokrypis.

itin smulkių dalelių BDP 800 µg per parą. Po 12 savaičių Foster 200/6 µg vartojimo (dvi inhaliacijos, du kartus per parą), rytinis PEF išaugo BDP/Form grupėje, pastebėtas nedidelis mažėjimas BDP grupėje (18 l/min. ir -1 l/min., atitinkamai). ITT (atrinktų gydyti pacientų imtyje) vidutinės reikšmės skirtumas nuo bazinio tarp abiejų tiriamųjų grupių buvo reikšmingas BDP/Form grupės naudai (18,53 l/min., 95 proc. PI: 10,33–26,73; $p < 0,001$) (1 pav. A). Panašūs rezultatai gauti protokolo populiacijoje, kur vidutinės reikšmės skirtumas nuo bazinio tarp abiejų tiriamųjų grupių buvo statistiškai reikšmingas BDP/Form grupėje (18,48 l/min., 95 proc. PI: 9,88–27,08; $p < 0,001$) ir tai patvirtina BDP/Form vaisto pranašumą prieš BDP.

Antrinių veiksmingumo analizių serija patvirtino, kad BDP/Form veiksmingesnis palyginus su BDP monoterapija. Nustatyta, kad BDP/Form lėmė statistiškai reikšmingai didesnę pagerėjimą, vertinant vakarinę priešdozinę PEF (didžiausias iškvėpimo oro srovės greitis), paros

PEF kintamumą ir priešdozinę FEV₁ (forsuotas iškvėpimo tūris per 1 sek.). Pokyčio skirtumas nuo pradinio lygio iki kiekvieno tarpinio apsilankymo vertinat vakarinę PEF buvo statistiškai reikšmingas BDP/Form grupėje viso tyrimo laikotarpiu. Baigus gydymą, koreguotas vidutinis skirtumas tarp BDP/Form ir BDP buvo 17,18 l/min. (95 proc. PI: 4,81–29,54; $p = 0,007$). Atsižvelgiant į visą gydymo laikotarpį, analizė parodė statistiškai reikšmingą skirtumą tarp BDP/Form ir BDP 18,02 l/min. (95 proc. PI: 9,37–26,67; $p < 0,001$).

Post-hoc analizė, vertinant priešdozinę FEV₁, kuri apėmė grįžtamumą patikros metu kaip kovariantą, parodė didesnę FEV₁ pagerėjimą nuo pradinio lygio kiekvieno apsilankymo metu ir viso gydymo laikotarpiu taikant BDP/Form lyginant su BDP gydymu. Koreguotas vidutinis skirtumas tarp BDP/Form ir BDP nuo pradinio lygio iki gydymo laikotarpio pabaigos buvo 0,087 l (95 proc. PI: 0,016–0,157; $p = 0,023$) (1 pav. B).

Farmakoterapija

Taip pat, BDP/Form lėmė žymų skubiosios pagalbos vaistų vartojimo sumažėjimą ir ženkliai padidino dienų be būtinosios pagalbos vaistų skaičių, didino dienų be pasireiškiančių astmos simptomų skaičių bei pagerino astmos kontrolę (2 lentelė).

SAUGUMO REZULTATAI

Saugumo analizė apima 189 pacientus BDP/Form grupėje ir 180 pacientų BDP grupėje. Gydomo metu pasireiškę šalutiniai vaisto poveikiai buvo retesni BDP/Form grupėje nei BDP grupėje: trys atvejai dviems pacientams (1,1 proc.) palyginus su penkiais atvejais penkiems pacientams (2,8 proc.), atitinkamai. Apskritai, gydymo metu pasireiškusių šalutinių vaisto poveikių skaičius buvo mažesnis abiejose gydomose grupėse ir retesni BDP/Form grupėje (trys atvejai dviems pacientams – 1,1 proc.) negu BDP grupėje (penki atvejai penkiems pacientams – 2,8 proc.).

Visiems pacientams nustatyti normalūs arba kliniškai nereikšmingi nuokrypiai nuo normos kraujo laboratorinių parametrų tiek patikrinimo metu, tiek baigus tyrimą. Kortizolio kiekis serume buvo pamatuotas centrinėje laboratorijoje apie 15 proc. pacientų, dalyvaujančių tyrime. Skirtumas nuo kortizolio kiekio serume pradinio lygio (plotas po kreive (AUC 0–24 val.)) ir minimalios kraujo plazmos koncentracijos (C_{min}) buvo stabilus BDP/Form grupėje ir sumažėjo BDP grupėje, stebėtas statistiškai reikšmingas skirtumas BDP/Form naudai. Nebuvo jokių reikšmingų pokyčių vertinant gyvybinius (pvz., AKS,

ŠSD) parametrus ir EKG nuo pradinio lygio kiekvieno apsilankymo metu bei gydymo laikotarpio pabaigoje.

APIBENDRINIMAS

Didesnio stiprumo BDP/Form (Foster 200/6 μ g) pirmiausia skirtas sustiprinti gydymą IGK, nedidinant bronchus plečiamojo vaisto dozęs. Klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad BDP/Form 200/6 μ g pagerina plaučių funkciją ir turi teigiamą poveikį astmos simptomams, skubios pagalbos medikamentų suvartojimui bei astmos kontrolei. BDP/Form 200/6 μ g (Foster) gali būti laikomas saugiu, veiksmingu ir gerai toleruojamu gydant pacientus, kurių astma nepakankamai kontroliuojama skiriant dideles dozes įkvepiamųjų gliukokortikoidų arba vidutines dozes įkvepiamųjų gliukokortikoidų ir ilgo veikimo β_2 -agonistų derinius.

LITERATŪRA

1. **Corradi M, Spinola M, Petruzzelli S, Kuna P.** High-dose beclometasone dipropionate/formoterol fumarate in fixed-dose combination for the treatment of asthma. *Ther Adv Respir Dis.* 2016; 10(5):492-502.
2. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop. Available at: <http://www.ginasthma.com>
3. **Kuna P, Kuprys-Lipińska I.** Budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy: new quality in asthma management. *Therapy.* 2008; 5(4):495–512.
4. **Reddel H, Levy M; Global Initiative for Asthma Scientific Committee and Dissemination and Implementation Committee.** The GINA asthma strategy report: what's new for primary care? *NPJ Prim Care Respir Med.* 2015; 25:15050.
5. **Sakalauskas R, red.** Lietuvos suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo sutarimas. Astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Kaunas: Vitae litera; 2015.

Išplėstinės lokaliai pažengusio arba metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo galimybės skiriant bevacizumabą

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ

Plaučių vėžys išlieka dominuojančia mirties priežastimi visame pasaulyje, o pagal paplitimą nusileidžia tik melanocitinei odos karcinomai [1]. Nepaisant didelės pažangos, gydant ankstyvą plaučių vėžio stadijas, pažengusios ligos atvejais išgyvenamumas tebėra žemas. Viena plačiausiai išnagrinėtų palaikomojo antinavikinio gydymo sričių yra nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV), sudarantis apie 85 proc. visų plaučių vėžio atvejų [2]. Ilgus metus atsitiktinių imčių klinikiniuose tyrimuose buvo analizuojamas esamų chemoterapinių preparatų, įvairių jų schemų veiksmingumas, saugumas, iki prasidėjo nauja vėžio gydymo era: biologinė terapija, pasižyminti išties gerais gydymo rezultatais, retesnėmis nepageidaujamomis reakcijomis. Nepaisant akivaizdaus progreso plaučių vėžio gydyme, lokaliai pažengusios arba metastazavusios ligos baigtys nedžiugina. Daugėja duomenų, kad vien indukcinis gydymas nepakankamas. Todėl auga susidomėjimas palaikomuoju tęstiniu priešnavikiniu gydymu. Esant indikacijoms, toks gydymas gali duoti geresnių gydymo rezultatų – ilgesnį bendrąjį ir be ligos progresavimo išgyvenamumą. Atsižvelgiant į onkologinių ligų patogenezę, didesnę įtaką naviko augimui ir vystymuisi turi angiogenezė, todėl, skiriant priešnavikinį gydymą, svarbu į gydymo schemą įtraukti angiogenezę inhibuojamuosius vaistus. Bevacizumabas yra rekombinantinis, žmogaus monokloninis antikūnas prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių (VEGF), vaidinantį esminį vaidmenį naviko angiogenezės procese bei pasižymintis gerais plaučių vėžio gydymo rezultatais, skiriamas progresavusiam, metastazavusiam arba atsinaujinančiam NSLPV, kartu skiriant chemoterapiją platinos pagrindu [3, 4].

BEVACIZUMABAS PIRMOS EILĖS NSLPV GYDYMUI

Atlikta metaanalizė [5] parodė, kad standartinis pažengusio NSLPV pirmos eilės chemoterapinis gydymas platinos pagrindu [6] teikia ribotą klinikinę naudą [7–10]. Veiksmingesnis, mažiau toksiškas gydymas orientuotas į naviko angiogenezės slopinimą. Pastarosios valdymas labai svarbus siekiant pristabdyti ligos progresavimą [4].

Remiantis Lietuvoje galiojančiomis plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijomis [11], Europos medicinos onkologų sąjungos (angl. *European Society for Medical Oncology*, ESMO) rekomendacijomis [12], monokloninis antikūnas bevacizumabas derinyje su chemoterapija platinos pagrindu skiriamas pirmos eilės neplokščiųjų NSLPV gydyti, nesant nustatytos aktyvuojančios endotelio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) mutacijos (jei nėra kontraindikacijų; atitinka IA įrodymų lygmenį) [13–20]. Pagal ESMO pirmos eilės NSLPV kompleksiniam gydymui su bevacizumabu rekomenduojamos trys gydymo schemas: 1) bevacizumabas + karboplatina + paklitakselis; 2) bevacizumabas + karboplatina + pemetreksedas; 3) bevacizumabas + cisplatina + pemetreksedas [1, 12].

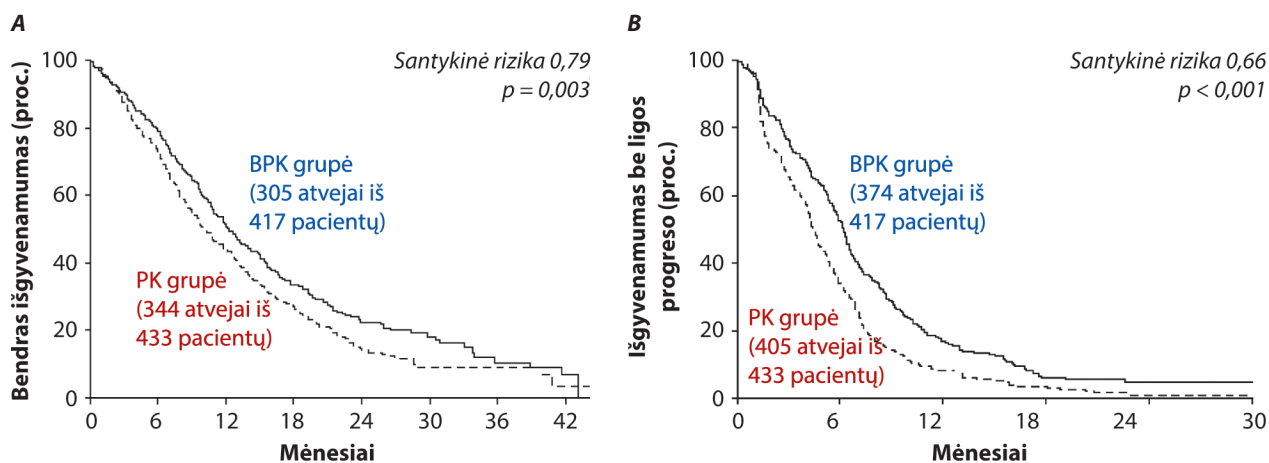
Bevacizumabo veiksmingumas, sergant NSLPV, įrodytas klinikiniais tyrimais.

Rytų kooperatinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) iniciatyva 2001–2004 m. atliktas atsitiktinių imčių tyrimas ECOG4599, kuriame dalyvavo 878 pacientai, sergantys atsinaujinusi arba pažengusiu NSLPV (IIIb arba IV stadijos). Tiriamieji gydyti chemoterapija paklitakseliu + karboplatina (PK) (n=444) arba paklitakseliu + karboplatina + bevacizumabu (PKB) (n=434) [13]. Chemoterapiniai vaistai skirti kas tris savaites, šešis ciklus, bevacizumabas – kas tris savaites iki įrodyto ligos progreso arba toksinio vaisto poveikio. Pagrindinė vertinamoji baigtis – bendrasis išgyvenamumas. Išgyvenamumo mediana paklitakselio, karboplatinės ir bevacizumabo grupėje siekė 12,3 mėn. palyginus su 10,3 mėn. neskiriant papildomai bevacizumabo (mirties santykinė rizika (SR) 0,79; p = 0,003) [4] (1 pav.). Išgyvenamumo iki ligos progresavimo mediana buvo atitinkamai 6,2 ir 4,5 mėn. (ligos progresavimo SR 0,66; P < 0,001) (1 pav.), atsakas į gydymą – 35 proc. ir 15 proc. (p < 0,001) [13].

NSLPV turi keletą histologiškai skirtingų plaučių vėžio formų. Dažniausiai nustatomos formos: adenokarcinoma, plokščių ir didelių ląstelių adenokarcinoma [2].

Siekiant nustatyti, kuriai morfologinei NSLPV formai bevacizumabas veiksmingiausias, atlikta retros-

Farmakoterapija



BPK – bevacizumabas + paklitakselis + kaboplatina; PK – paklitakselis + kaboplatina.

1 pav. Kaplan-Mejerio kreivės: A – bendrojo išgyvenamumo; B – išgyvenamumo be ligos progreso [13]

pektyvinė aukščiau aprašyto tyrimo [13] analizė [17], kuria siekta palyginti išgyvenamumą, saugumo profilį gydant minėtu vaistų deriniu histologiškai skirtingas plaučių vėžio formas. Tikslinė tiriamųjų grupė buvo gydoma paklitakseliu, karboplatina ir bevacizumabu; kontrolinė grupė – paklitakseliu bei karboplatina, tačiau be bevacizumabo. Vidutinio išgyvenamumo mediana grupėse siekė atitinkamai 10,3 ir 12,3 mėn. (SR BPK grupėje 0,80, 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,69–0,93). 68,8 proc. tiriamųjų histologiškai buvo nustatyta adenokarcinoma, 18,9 proc. – nepatikslinkta histologinė forma, 5,5 proc. – nediferencijuota didelių ląstelių; 2,6 proc. – bronchoalveolinė karcinoma ir 3,9 proc. – kita histologinė forma. Kitų specifinių histologinių plaučių karcinomos potipių imtys buvo per mažos tikslesniems palyginimams atlikti. Vertinant gydymo saugumo profilį pagal histologinę formą, jis atitiko bendrąjį saugumo profilį, dažnesnių nepageidaujamų reiškinių tendencija neišryškėjo. Apibendrinus atlikto tyrimo rezultatus, išvadose pateikiama, kad prie PK pridėjus bevacizumabą gydant anksčiau negydytus kitais antinavikiniais vaistais NSLPV sergančius pacientus, pastebėtas kliniškai reikšmingas bendrojo išgyvenamumo prailgėjimas [15].

Nėra visuotinai pripažintų NSLPV gydymo standartų. Bene labiausiai Europoje paplitusi chemoterapinio gydymo schema dėl jos įrodyto veiksmingumo ir saugumo yra cisplatina ir gemcitabinas [1, 21]. Bevacizumabo, kaip veiksmingo ir saugaus pirmos eilės priešnavikinio vaisto skyrimo tikslingumas sergantiesiems neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu įrodytas dviejų atsitiktinių imčių III fazės tyrimuose – ECOG4599 (aprašytas aukščiau) ir AVAiL [13, 14].

AVAiL [14] tyrimo metu pastebėta, kad bevacizumabo pridėjimas prie cisplatinos ir gemcitabino derinio žymiai prailgino išgyvenamumą be ligos progresavimo (palyginus su placebo+cisplatina+gemcitabinu), nors ženklesnio bendro išgyvenamumo skirtumo

tarp tiriamųjų grupių nerasta [8, 22]. Tiriamiesiems ($n=1043$) buvo skirtas indukcinis gydymas cisplatina 80 mg/m^2 ir gemcitabinu 1250 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto iki šešių chemoterapijos ciklų plius bevacizumabas $7,5 \text{ mg/kg}$ kūno svorio ($n = 345$), bevacizumabas 15 mg/kg ($n = 351$) arba placebo ($n = 347$) kas tris savaites iki ligos progresavimo. Pirminė vertinamoji baigtis – išgyvenamumas be ligos progresavimo, antrinė – bendrasis išgyvenamumas. Reikšmingai ilgesnis išgyvenamumas be ligos progresavimo pastebėtas derinant chemoterapinį gydymą cisplatina ir gemcitabinu su bevacizumabu nei papildomai skiriant placebo (SR 0,75; 95 proc. PI: 0,64–0,87, $P = 0,0003$ gydytiems $7,5 \text{ mg/kg}$ kūno svorio bevacizumabo doze ir $0,85$ ($0,73$ – $1,00$), $p = 0,0456$, gydytiems 15 mg/kg kūno svorio bevacizumabo doze) (2 pav.). Bendrasis išgyvenamumas visose gydymo grupėse buvo ilgesnis nei 13 mėn.

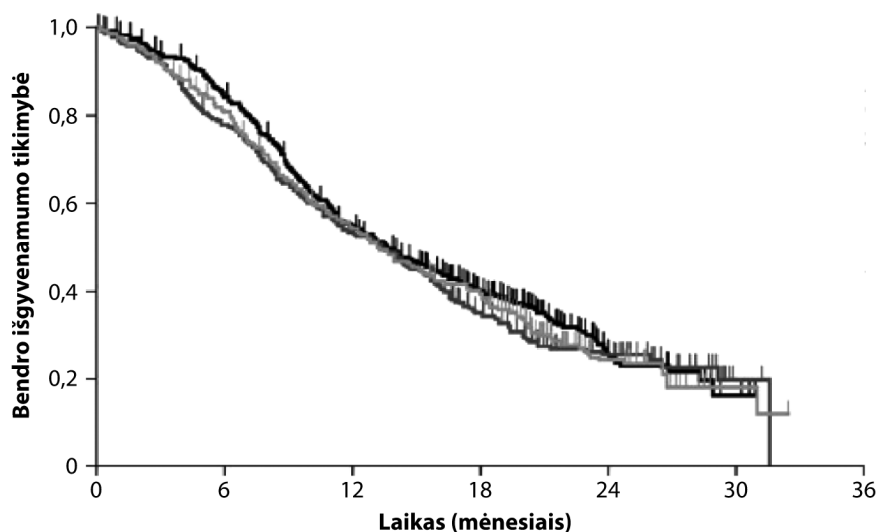
BEVACIZUMABAS – PALAIKOMAJAM TĘSTINIAM PAŽENGUSIO NESMULKIŪJŲ LĄSTELIŲ PLAUČIŲ VĖŽIUI GYDYTI

Jei po pirmos eilės neplokščiųjų ląstelių NSLPV gydymo nustatomas atsakas arba stabili liga, galimi du variantai: 1) tęstinis palaikomasis (angl. *continuation-maintenance*) arba keistinis palaikomasis (angl. *switch maintenance*) antinavikinis gydymas arba 2) stebėseną ir antros eilės gydymas nustačius NSLPV progresavimą [12]. Palaikomasis antinavikinis gydymas atitolina ligos progresavimą ir prailgina plaučių vėžiu sergančių pacientų gyvenimo trukmę. Tęstiniam palaikomajam neplokščiųjų NSLPV antinavikiniam gydymui rekomenduojamas bevacizumabas arba pemetreksedas; keistiniam palaikomajam – pemetreksedas arba erlotinibas. Palaikomajam NSLPV gydymui vaisto pasirinkimas priklauso nuo indukcinio gydymo schemos [28], atsako į pirmos eilės chemoterapiją ir liekamųjų jos toksiškumo reiškinių, histologinio tipo, paciento

Farmakoterapija

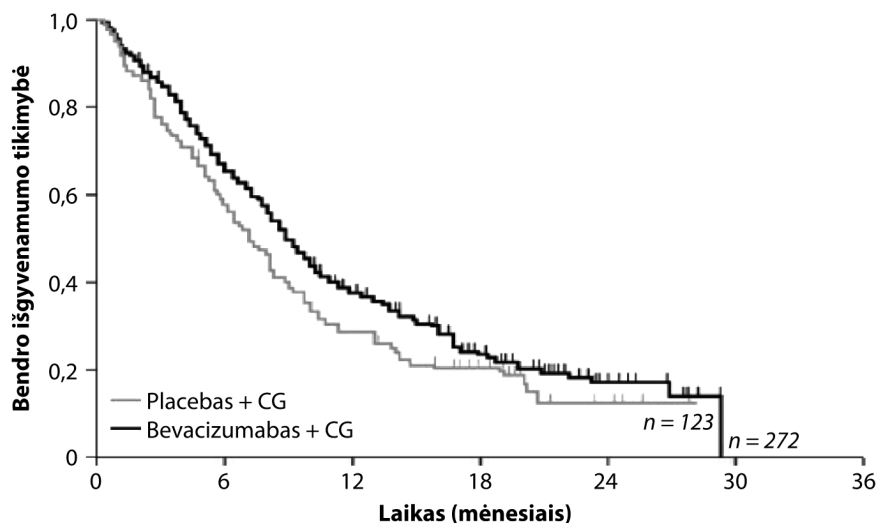
A

	Placebas + CG	Bevacizumabas 7,5 mg/kg + CG	Bevacizumabas 15 mg/kg + CG
ITT grupė	n = 347	n = 345	n = 351
Mirčių kiekis	240	233	242
Vidutinis laikas mėnesiais iki įvykio (95 proc. PI)	13,1 (11,8–15,2)	13,6 (11,8–15,8)	13,4 (11,1–15,1)
p reikšmė		0,42	0,761
RS lyginant su placebo (95 proc. PI)		0,93 (0,78–1,11)	1,03 (0,86–1,23)
PP grupė	n = 271	n = 307	n = 285
Mirčių kiekis	202	207	194
Vidutinis laikas mėnesiais iki įvykio (95 proc. PI)	13,7(12,2–16,2)	14,1(12,3–16,9)	14,5 (13,3–116,3)
p reikšmė		0,553	0,75
RS lyginant su placebo (95 proc. PI)		0,94 (0,78–1,14)	0,97 (0,80–1,18)



Rizikos pacientai							
— Placebas+CG	347	272	182	100	36	3	0
— Bevacizumabas 7,5 mg/kg + CG	345	286	182	107	34	3	0
— Bevacizumabas 15 mg/kg + CG	351	264	177	92	33	2	0

B



CG – cisplatina + gemcitabinas; PI – pasikliautinis intervalas; SR – santykinė rizika; PP – pagal protokolą; ITT (angl. *intent-to-treat*) – pacientai, priskirti tam tikrai gydymo grupei nuo tyrimo pradžios.

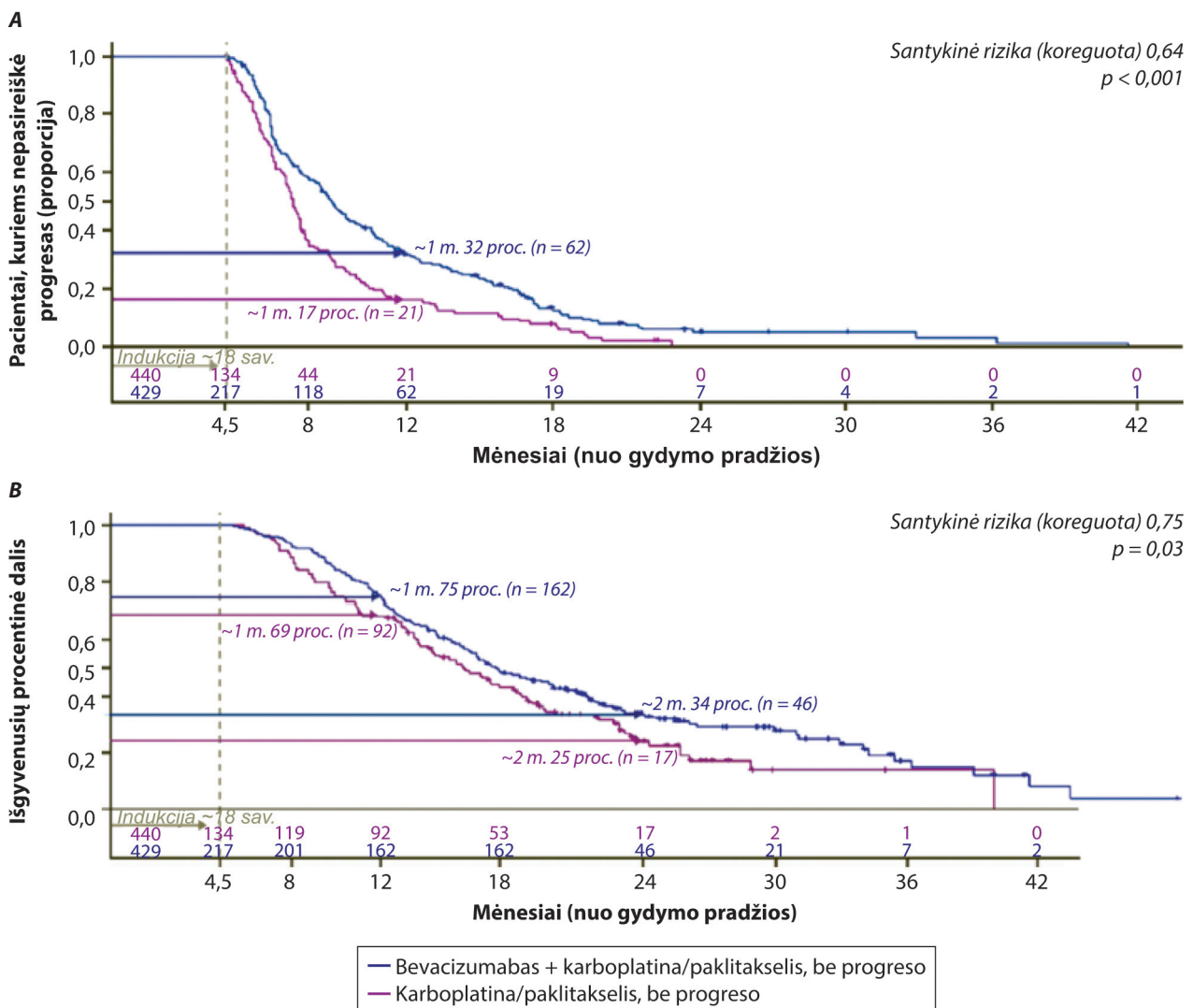
2 pav. Bendrąjį išgyvenamumą ITT grupėje atspindinčios Kaplan-Meier kreivės (lyginant su placebo (lyginant su PP populiacija), kai buvo paskirtas gydymas po tyrimo (angl. *Post-study therapy*) (A); bevacizumabo skirtingomis dozėmis gydytų tiriamųjų pogrupis, kuriems nebuvo skirtas gydymas po tyrimo (B)

funkcinės būklės, gretutinių ligų, kraujo atkosėjimo anamnezės, galimo kraujavimo iš plaučių rizikos bei pačio paciento pasirinkimo [11, 22].

ECOG iniciatyva atliktas 4599 tyrimas parodė reikšmingą išgyvenamumo naudą, iki tol negydytiems pacientams ir sergantiems lokaliai pažengusiu, metastazavusiu arba pasikartojusiu NSLPV, gydant karboplatina, paklitakseliu ir bevacizumabo deriniu, lyginant vien su karboplatina ir paklitakseliu deriniu. Tokių rezultatų pasiekta skiriant bevacizumabą palaikomajam antinavikiniam gydymui iki ligos progresavimo. Kadangi turimi duomenys apie bevacizumabo monoterapiją palaikomajam NSLPV gydyti yra riboti, atlikta retrospektyvioji ECOG 4599 tyrimo duomenų analizė, vertinant bevacizumabo palaikomojo gydymo saugumo ir veiksmingumo rezultatus pacientams po indukcinio gydymo.

Analizuoti karboplatina + paklitakseliu ir karboplatina + paklitakseliu + bevacizumabu palaikomajam

tęstiniam gydymui gydytų ir be ligos progresavimo išgyvenusių šešis indukcinio gydymo kursus + 21 dieną po jo (su (ar be) palaikomoju tęstiniu antinavikinio gydymu bevacizumabu) asmenų duomenys. Be ligos progresavimo po skirto pirmos eilės NSLPV gydymo karboplatina, paklitakseliu ir bevacizumabu išgyveno ir atitiko kriterijus toliau po šešių kursų indukcinio gydymo tęsti palaikomąją antinavikinę terapiją bevacizumabu 217 pacientų (51 proc.) palyginus su 134 pacientais (30 proc.), kuriems buvo skiriama tik karboplatina ir paklitakselis. Po indukcinio gydymo be ligos progresavimo reikšmingai ilgiau išgyveno pacientai, kuriems buvo skiriamas palaikomasis tęstinis gydymas bevacizumabu (atitinkamai – 4,4 ir 2,8 mėn.; SR 0,64; $p < 0,001$). Bendrasis vienerių metų išgyvenamumas siekė 75 proc. skiriant palaikomąją antinavikinę terapiją bevacizumabu, lyginant su 69 proc. jos negavus; bendrasis dviejų metų išgyvenamumas – 34 ir 25 proc. Bendrojo išgyvenamumo po



3 pav. Kaplan-Meier'io kreivės, apibrėžiančios: A – poindukcinį išgyvenamumą be ligos progresu; B – bendrą išgyvenamumą. Rodyklės rodo pacientų, išgyvenusių vienerius ir dvejus metus nuo nesmulkių ląstelių plaučių vėžio indukcinio gydymo pradžios (indukcija + poindukcinis laikotarpis) [22]

Farmakoterapija

indukcinio gydymo mediana buvo reikšmingai ilgesnė gydytų palaikomąja bevacizumabo terapija nei be jos (12,8 lyginant su 11,4 mėn.; SR 0,75; $p = 0,030$). Vertinant pilną arba dalinį atsaką po indukcinio gydymo pasiekusių pacientų pogrupį, bendrojo išgyvenamumo RS grupėse su (ir be) palaikomoju gydymu bevacizumabu buvo atitinkamai – 0,59 (95 proc. PI: 0,41–0,84) ir 0,78 (95 proc. PI: 0,53–1,14) (3 pav.). Gaunantiems palaikomąjį antinavikinį gydymą bevacizumabu hematologinės 3–4^o komplikacijos pasireiškė mažiau nei 1 proc. gydytų asmenų, nefiksuota 3–4^o pykinimo, vėmimo arba viduriavimo atvejų ir jokių 5^o toksinio poveikio komplikacijų. Remiantis analizės rezultatais, išgyvenamumas, esant geram skiriamo gydymo saugumo profiliui, buvo reikšmingai ilgesnis skiriant bevacizumabą derinyje su karboplatina ir paklitakseliu indukciniam gydymui toliau tęsiant palaikomąjį antinavikinį gydymą tik bevacizumabu nei vien skiriant indukcinį gydymą karboplatina ir paklitakseliu (be bevacizumabo nei indukciniam, nei palaikomajam tęstiniam gydymui) [22].

Dar vienas tyrimas, kurio metu vertintas bevacizumabo saugumas ir veiksmingumas su (be) pemetreksedu gydant neplokščiųjų NSLPV, buvo atsitiktinių imčių III fazės AVAPERL klinikinis tyrimas [24].

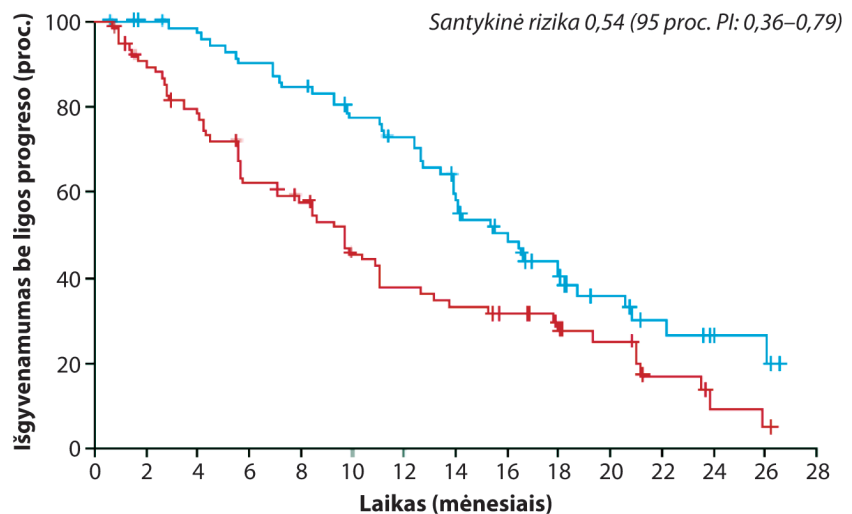
Pacientams, sergantiems pažengusiu neplokščiųjų NSLPV, pirmos eilės gydymui buvo skiriamas bevacizumabas (7,5 mg/kg), cisplatina (75 mg/m²), ir pemetreksedas (500 mg/m²) kas tris savaites, keturis ciklus. Pacientai, kuriems liga neprogresavo, buvo

įtraukti į palaikomojo gydymo grupę ir jiems buvo skiriamas bevacizumabas (7,5 mg/kg) arba bevacizumabas ir pemetreksedas (500 mg/m²) kas tris savaites iki ligos progresavimo arba iki tiriamųjų dalyvavimo tyrime sutikimo nutraukimo. Pagrindinė vertinamoji baigtis – išgyvenamumas be ligos progresavimo.

Tyrimo metu 376 pacientams buvo skirtas indukcinis gydymas. Liga kontroliuojama 71,9 proc., 253 tiriamiesiems buvo skiriamas palaikomasis gydymas: atsitiktine tvarka bevacizumabas ($n = 125$) arba bevacizumabas ir pemetreksedas ($n = 128$).

Tiriamieji stebėti 14,8 mėn. (mediana), nustatytas ilgesnis išgyvenamumas be ligos progresavimo bevacizumabo ir pemetreksedo grupėje palyginus vien bevacizumabo, skaičiuojant nuo randomizacijos vizito (atitinkamai – 7,4 ir 3,7 mėn., šansų santykis (ŠS) 0,57; 95 proc. PI 0,44–0,75); $P < 0,0001$]. Bendrasis išgyvenamumas apskaičiuotas 58 proc. visų pacientų ir buvo ilgesnis bevacizumabo-pemetreksedo grupėje lyginant vien su bevacizumabu (atitinkamai – 17,1, palyginus su 13,2 mėn., SR 0,87; 95 proc. PI 0,63–1,21; $P = 0,29$). Antros eilės gydymas skirtas 77 proc. pacientų, gydytų bevacizumabu, ir 70 proc. bevacizumabo ir pemetreksedo deriniu.

Apibendrinus tyrimo rezultatus, remiantis pateikiamu išvada, įvertinus visus bevacizumabo-pemetreksedo grupėje gydytus pacientus (specialiai neatrinkus), bendrasis išgyvenamumas statistiškai reikšmingai nesiskyrė gydant pemetreksedu ir bevacizumabu, lyginant vien su bevacizumabu [23].



Rizikos pacientai															
— Erlotinibo ir bevacizumabo grupė (mediana 16 mėn. [95 proc. PI 13,9–18,1]; 46 įvykiai)	75	72	69	64	60	53	49	38	30	20	13	8	4	4	0
— Monoterapija erlotinibu (mediana 9,7 mėn. [95 proc. PI 5,7–11,1]; 57 įvykiai)	77	66	57	44	39	29	24	21	18	12	10	5	2	1	0

4 pav. Išgyvenamumas iki ligos progresavimo [24]

Europos Komisijos patvirtintas ir bevacizumabo skyrimas kartu su TKI erlotinibu pirmaeiliam suaugusių pacientų, sergančių neoperuojamu progresavusiu, metastazavusiu arba atsinaujinančiam neplokščialąstelinio NSLPV gydymui, kai randama EGFR aktyvuojančių mutacijų. Atliktas II fazės atsitiktinių imčių tyrimas JO25567, kurio tikslas – įvertinti pirmaeilio gydymo vaistinių preparatų bevacizumabo ir erlotinibo deriniu saugumą ir veiksmingumą gydant neplokščių NSLPV bei palyginti jį su gydymu skiriant tik erlotinibą, kai nustatyta EGFR aktyvinančių mutacijų IIIB/IV stadijos arba pasikartojusiu neplokščiųjų ląstelių NSLPV sergančiųjų ir aktyvuojančių EGFR mutaciją turinčių asmenų populiacijoje. Tyrime dalyvavo geros funkcinės būklės (pagal ECOG 0–1 balų), prieš tai chemoterapija negydyti ir sergantys pažengusiu NSLPV asmenys. Tyrimo metu skirta erlotinibo 150 mg/d. plus bevacizumabo 15 mg/kg, kas tris savaites arba erlotinibo 150 mg/d. monoterapija. Gydyti iki ligos progreso arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo. Tiriamieji (n=154 pacientai) atsitiktine tvarka suskirstyti į grupes; vienai jų skirtas gydymas erlotinibu ir bevacizumabu, kitai – tik erlotinibu. Tyrimo rezultatai parodė, kad bevacizumabo ir erlotinibo deriniu gydytų pacientų išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana (pirminis tyrimo tikslas) buvo 6,3 mėn. ilgesnė palyginus su pacientais, gydytais tik erlotinibu. Tai atitinka statistiškai reikšmingą 46 proc. sumažėjusią ligos progresavimo arba mirties santykinę riziką (išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana: 16 mėn., palyginus su 9,7 mėn.; SR 0,54, 95 proc. PI 0,36–0,79; *log-rank* testas, $p = 0,0015$) [23]. Naujų klinikinių požūrių reikšmingų nepageidaujamų poveikių neužregistruota, o toksinis poveikis buvo valdomas. Erlotinibo ir bevacizumabo grupėje konstatuotas geresnis atsakas į gydymą (4 pav.).

APIBENDRINIMAS

NSLPV yra dažniausias plaučių vėžio tipas ir pagrindinė mirties nuo vėžio priežastis Europoje bei visame pasaulyje. Iš visų onkologinių ligų plaučių vėžys daro didžiausią ekonominę ir socialinę įtaką, todėl šia liga sergančių pacientų gydymo rezultatų gerinimas yra pagrindinis iššūkis, su kuriuo susiduria sveikatos priežiūros sistema.

Gydant pažengusį plaučių vėžį, skiriant esamą gydymą, paprastai pasveikimo nesitikima – tai rodo naujų vaistų, naujų gydymo metodų poreikį. Ilgus metus lokaliai pažengusiam arba metastazavusiam plaučių vėžiui gydyti buvo skiriama tik chemoterapija, tačiau pastarąją ne retai riboja bloga sergančiojo funkcinė būklė, gretutinės ligos.

Perversmui prilygsta taikinių terapijos atėjimas ir jų panaudojimo sričių praplėtimas, nes pastarųjų vartoji-

mą mažiau riboja funkcinė paciento būklė, reikšmingai prailginamas bendrasis išgyvenamumas, svarbus privatumas – geras saugumo profilis, nenukenčia paciento gyvenimo kokybė.

Bevacizumabas yra patvirtintas pirmos eilės NSLPV gydymui, suteikia pridėtinę klinikinę naudą gydant lokaliai pažengusį ir metastazavusį NSLPV pirmos eilės chemoterapija platinos pagrindo. Įrodytas ir jo veiksmingumas derinant su kitu taikinių terapijos priešnavikiniu vaistu – TKI erlotinibu, esant nustatytai EGFR aktyvuojančiai mutacijai.

Daugėja atliktų klinikinių tyrimų, rodančių, kad vien indukcinis NSLPV gydymas nepakankamas. Todėl auga susidomėjimas palaikomoju tęstiniu priešnavikiniu gydymu. Palaikomojo gydymo skyrimas yra bendras paciento ir jį gydančio gydytojo sutarimas, atsakingai įvertinus pirmos eilės gydymo toksiškumo pasireiškimą, gydymo atsaką į dubleto platinos pagrindo skyrimą, fizinę būklę. Palaikomasis gydymas atitolina ligos progresavimą ir prailgina plaučių vėžiu sergančių pacientų gyvenimo trukmę.

LITERATŪRA

1. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, Danson S, Rosell R, Stahel R, et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer*. 2005; 47(1):69–80.
2. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol*. 2006; 24(28):4539–44.
3. Mattern J, Koomägi R, Volm M. Association of vascular endothelial growth factor expression with intratumoral microvessel density and tumour cell proliferation in human epidermoid lung carcinoma. *Br J Cancer*. 1996; 73(7):931–4.
4. Zhan P, Wang J, Lv XJ, Wang Q, Qiu LX, Lin XQ, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in patients with lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *J Thorac Oncol*. 2009; 4(9):1094–103.
5. Gonzalez G, Diaz-Miqueli A, Crombet A, Racz LE, Lage A. Current Algorithm for Treatment of Advanced NSCLC Patients: How to Include Active Immunotherapy? *J Cancer Ther*. 2013; 4(1):59–75.
6. D'Addario G, Früh M, Reck M, Baumann P, Klepetko W, Felip E; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010; 21(Suppl 5):v116–9.
7. Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing carboplatin-based to cisplatin-based chemotherapy in advanced nonsmall cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2007; 57(3):348–58.
8. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2008; 26(28):4617–25.
9. Soon YY, Stockler MR, Askie LM, Boyer MJ. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2009; 27(20):3277–83.
10. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, Soria JC, Le Chevalier T, Pignon JP. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small cell lung cancer. A meta-analysis. *JAMA*. 2004; 292(4):470–84.

Farmakoterapija

11. **Žemaitis M, red.** Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Kaunas: Medicinos spaudos namai; 2016.
12. **Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al.** Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016; 27(Suppl 5):v1–v27.
13. **Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al.** Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355(24):2542–50.
14. **Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al.** Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol.* 2009; 27(8):1227–34.
15. **Sandler A, Yi J, Dahlberg S, Kolb MM, Wang L, Hambleton J, et al.** Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010; 5(9):1416–23.
16. **Ilhan-Mutlu A, Osswald M, Liao Y, Gömmel M, Reck M, Miles D, et al.** Bevacizumab prevents brain metastases formation in lung adenocarcinoma. *Mol Cancer Ther.* 2016; 15(4):702–70.
17. **Zhou C, Wu YL, Chen G, Liu X, Zhu Y, Lu S, et al.** BEYOND: a randomized, double-blind, placebocontrolled, multicenter, phase III study of first-line carboplatin/paclitaxel pl bevacizumab or placebo in Chinese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33(19):2197–204.
18. **Lima ABC, Macedo LT, Sasse AD.** Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2011; 6(8):e22681.
19. **Soria JC, Mauguen A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, et al.** Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2013; 24(1):20–30.
20. **Non-small cell lung cancer.** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 4, 2017.
21. **Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al; BO17704 Study Group.** Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAIL). *Ann Oncol.* 2010; 21(9):1804–9.
22. **Gentzler RD, Johnson ML.** Complex decisions for first-line and maintenance treatment of advanced wild-type non-small cell lung cancer. *Oncologist.* 2015; 20(3):299–306.
23. **Barlesi F, Scherpereel A, Gorbounova V, Gervais R, Vikström A, Chouaid C, et al.** Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2014; 25(5):1044–52.